



Giunta Regionale

Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali

Commissione Regionale Farmaco

(D.G.R. 1540/2006 e D.G.R. 2330/2008)

Documento relativo a:

POSACONAZOLO

Marzo 2007

Aggiornamento Giugno 2010

Posaconazolo

Indicazioni registrate

Posaconazolo è indicato per l'uso nel trattamento delle seguenti infezioni fungine invasive negli adulti:

- “aspergillosi invasiva in pazienti con malattia resistente ad amfotericina B o ad itraconazolo o in pazienti intolleranti a questi farmaci;
- fusariosi in pazienti con malattia resistente ad amfotericina B o in pazienti intolleranti ad amfotericina B;
- cromoblastomicosi e micetoma in pazienti con malattia resistente a itraconazolo o in pazienti intolleranti ad itraconazolo;
- coccidioidomicosi in pazienti con malattia resistente ad amfotericina B, itraconazolo o fluconazolo o in pazienti intolleranti a questi farmaci.
- candidiasi orofaringea: come terapia di prima linea in pazienti con malattia grave o immunocompromessi, in cui ci si aspetta scarsa risposta ad una terapia topica”.

“La resistenza è definita come progressione dell'infezione o assenza di miglioramento dopo un trattamento minimo di 7 giorni con dosi terapeutiche di una terapia antifungina efficace”.

Posaconazolo è indicato anche nella profilassi delle infezioni fungine invasive per:

- “pazienti in chemioterapia per induzione della remissione di leucemia mieloblastica acuta (AML) o sindromi mielodisplastiche (MDS) per le quali si prevede una neutropenia prolungata e che sono ad alto rischio di sviluppare infezioni fungine invasive
- soggetti sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche (HSCT) in terapia immunosoppressiva ad alto dosaggio per malattia del trapianto contro l'ospite e che sono ad alto rischio di sviluppare infezioni fungine invasive”.

Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

Attualmente, il farmaco di riferimento per il trattamento delle infezioni micotiche è ancora considerato l'amfotericina B (AmB), disponibile in commercio come desossicolato, in mezzo lipidico o in forma liposomiale. Sono inoltre disponibili in commercio due triazoli – fluconazolo ed itraconazolo – che hanno contribuito a facilitare il *management* di buona parte delle infezioni fungine superficiali ed invasive. Più di recente è stato approvato il voriconazolo per la terapia di infezioni da *Aspergillus*, *Candida* ed altre infezioni fungine. Tutto ciò ha favorito l'esperienza clinica nell'uso dei triazoli e le conoscenze anche in termini di effetti indesiderati come l'epatossicità, l'allungamento del QT, la torsione di punta e la comparsa di farmaco resistenza. Infine, il caspofungin è stato autorizzato per il trattamento di alcune infezioni fungine invasive.

Per quanto riguarda la profilassi delle infezioni micotiche invasive in pazienti neutropenici o potenzialmente tali possono essere impiegati:

- fluconazolo nella formulazione in sospensione orale per la “prevenzione delle infezioni micotiche nei pazienti con compromissione del sistema immunitario secondaria a patologie maligne o a sindrome da immunodeficienza acquisita, o nella prevenzione delle micosi secondarie a chemioterapia antineoplastica”;
- itraconazolo in soluzione orale, nella “profilassi delle infezioni micotiche profonde sensibili all'itraconazolo, quando la terapia standard si ritenga inadeguata, in pazienti con tumori ematici o destinati a trapianto di midollo osseo nei quali è prevedibile la comparsa di neutropenia (ad esempio < 500 cellule/ml). Al momento non sono disponibili sufficienti dati di efficacia nella prevenzione dell'aspergillosi”.

In questo contesto si inserisce il posaconazolo, il più recente triazolo ad azione antimicotica a largo spettro.

Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

Lo studio di Walsh et al¹, ha valutato l'efficacia e la sicurezza della molecola nella terapia di salvataggio della aspergillosi invasive (AI) nei pazienti in fallimento o con intolleranza alla terapia antimicotica standard. In questo studio, il gruppo di pazienti trattati con posaconazolo mostrava risposta e sopravvivenza superiore rispetto ai controlli. Si tratta però di uno studio condotto prima della commercializzazione del voriconazolo (attualmente di prima scelta nel trattamento delle AI) e del caspofungin. Inoltre, non esistendo definizione accettata di fallimento o di intolleranza alla terapia antimicotica, ciò determina un bias di soggettività nella inclusione dei pazienti (ad esempio nelle forme di aspergillosi polmonare, nella prima settimana di terapia

antifungina, in correlazione al recupero immunologico si può verificare un peggioramento del quadro radiologico, ciò potrebbe indurre il clinico ad abbandonare precocemente una terapia efficace).

Il posaconazolo è disponibile solo in formulazione orale e può essere difficile da somministrare nelle prime settimane post terapia antitumorale nei pazienti con grave mucosite; ciò potrebbe aver creato un bias favorevole al posaconazolo nella inclusione dei pazienti.

Altri studi pubblicati²⁻⁵ evidenziano l'efficacia del posaconazolo nella terapia di micosi profonde a difficoltà terapeutica come le zigomicosi (con tassi di sopravvivenza che raggiungono anche oltre il 70%), la candidiasi (dove si dimostra non meno efficace del fluconazolo), la fusariosi (con tassi di successo terapeutico importanti), la coccidioidomicosi ed altre patologie fungine a minor impatto epidemiologico.

Il posaconazolo è stato approvato anche per l'uso in profilassi in determinate situazioni cliniche sulla base di due RCT registrati⁶⁻⁷.

Nel primo RCT, in aperto, è stata valutata l'efficacia e la sicurezza della somministrazione orale di posaconazolo 200 mg x3/die verso fluconazolo 400 mg/die o itraconazolo 200 mg x2/die in 602 pazienti di età \geq 13 anni con prolungata neutropenia, sottoposti a chemioterapia per leucemia mieloblastica acuta o per sindromi mielodisplastiche.

Trattandosi di uno studio in aperto, la valutazione di efficacia è stata eseguita da un gruppo di revisori indipendenti che non erano a conoscenza dell'assegnazione al trattamento.

Il secondo è un RCT in doppio cieco, *double dummy*, di confronto tra le formulazioni orali di posaconazolo 200 mg x3/die e fluconazolo 400 mg/die nella profilassi delle infezioni fungine invasive (IFI) in 600 pazienti di età \geq 13 anni che avevano manifestato la "Graft versus Host Disease" (GVHD) in corso di terapia immunosoppressiva, dopo trapianto allogenico di midollo.

Entrambi gli studi avevano l'obiettivo di dimostrare la non inferiorità di posaconazolo verso i trattamenti di confronto e successivamente la superiorità, nel caso in cui la non inferiorità fosse stata dimostrata.

Nel primo RCT, posaconazolo ha dimostrato la superiorità rispetto a fluconazolo e itraconazolo nella prevenzione delle IFI, comprese le aspergillosi invasive.

Nello studio che ha arruolato i pazienti con GVHD, il posaconazolo ha dimostrato la non inferiorità rispetto a fluconazolo nel prevenire le IFI e la superiorità solamente nella prevenzione delle aspergillosi invasive provate o probabili. Inoltre, è stato osservato un minore numero di decessi, sia totali che correlati alle infezioni fungine, nel gruppo trattato con posaconazolo rispetto al gruppo di confronto; tale differenza è statisticamente significativa.

Una valutazione critica degli studi evidenzia come nel primo studio, in caso di impossibilità ad assumere i farmaci per os, sia stata concessa la possibilità di utilizzo per al massimo tre giorni della corrispondente terapia ev; nel caso del posaconazolo, non essendo disponibile la formulazione ev, si poteva impiegare l'amfotericina B; in tale studio si può affermare che la casistica dei controlli era sbilanciata a favore del fluconazolo.

Nel secondo studio non viene chiarito se siano stati esclusi i pazienti con incapacità ad assumere i farmaci per os (in tal caso si incorrerebbe sicuramente in un'obbligata selezione di pazienti meno gravi).

Conclusioni

L'efficacia del posaconazolo dovrebbe essere confermata da altri studi randomizzati con adeguata definizione di fallimento e di intolleranza alle terapie considerate oggi di riferimento nonché da ulteriori studi atti a valutare compiutamente i vantaggi dell'utilizzo del posaconazolo in profilassi.

Ciò nonostante, la CRF ritiene che il farmaco possa essere inserito nel PTR con Richiesta Motivata Personalizzata (RMP) limitatamente alle indicazioni:

- terapia delle infezioni fungine invasive negli adulti (aspergillosi, fusariosi, cromoblastomicosi e micetoma e coccidioidomicosi) in caso di resistenza e/o intolleranza ai farmaci di riferimento, mantenendo la definizione di resistenza già citata nella prima sezione della scheda. Si intende intolleranza o tossicità renale documentata un valore della creatinina sierica 2 o più volte il valore di partenza o una severa tossicità infusione-correlata e/o una malattia di base che non permetta l'uso di farmaci nefrotossici.
- candidiasi orofaringea: la CRF ritiene che le terapie alternative fino ad ora disponibili siano ancora valide e che il farmaco debba essere riservato ai soli casi di dimostrata resistenza e/o intolleranza ad esse.
- profilassi in pazienti sottoposti a chemioterapia per leucemia mieloblastica acuta o per sindromi mielodisplastiche che presentano prolungata neutropenia, profilassi in pazienti con malattia del trapianto contro l'ospite (GVHD) in terapia immunosoppressiva, dopo trapianto allogenico di midollo.

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Per entrambi gli scenari proposti per la profilassi devono essere presenti un alto rischio di sviluppare infezioni fungine invasive e una resistenza e/o intolleranza ai farmaci di riferimento. Tale motivazione è dovuta al fatto che le evidenze a supporto di tale indicazione, giudicate deboli nel corso della prima valutazione della CRF, non sono state integrate da altri studi al momento in cui il farmaco è stato ammesso alla rimborsabilità da parte del SSN e tuttora non sono disponibili.

Inoltre, in considerazione delle indicazioni e conformemente al giudizio espresso dall'EMA, una terapia con posaconazolo deve essere iniziata solo su indicazione di un esperto infettivologo o, in ogni caso, di un esperto nella gestione delle infezioni fungine invasive.

Bibliografia

1. Walsh TJ, Raad I, Patterson TF, et al. Treatment of invasive aspergillosis with posaconazole in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2007 Jan 1;44(1):2-12.
2. Greenberg RN, Mullane K, van Burik JA, et al. Posaconazole as salvage therapy for zygomycosis. [*Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 126-33]
3. van Burik JA, Hare RS, Solomon HF, Corrado ML, Kontoyiannis DP. Posaconazole is effective as salvage therapy in zygomycosis: a retrospective summary of 91 cases [*Clin Infect Dis*. 2006 2006;42:e61-5].
4. Vazquez JA, Skiost DJ, Nieto L, et al. A multicenter randomized trial evaluating posaconazole versus fluconazole for the treatment of oropharyngeal candidiasis in subjects with HIV/AIDS.. [*Clin Infect Dis* 2006; 42: 1179-1186]
5. Raad II, Hachem RY, Herbrecht R, Graybill JR, Hare R, Corcoran G, Kontoyiannis DP. Posaconazole as salvage treatment for invasive fusariosis in patients with underlying hematologic malignancy and other conditions. *Clin Infect Dis*. 2006 May 15;42(10):1398-403
6. Cornely AO, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs. Fluconazole or Itraconazole Prophylaxis in Patients with Neutropenia *NEJM* 2007 356:348-359
7. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus host disease. *NEJM* 2007 Jan 25(4):409-11.

Documento approvato nella seduta della CRF del 17 giugno 2010