



**UNIKLINIK  
KÖLN**

**Posaconazol oral und intravenös  
Zulassungsstudien und Bedeutung im klinischen Alltag**

**Oliver A. Cornely, FIDSA, FACP**

**CECAD – Cologne Excellence Center for  
Aging-Related Diseases**

Translational Research

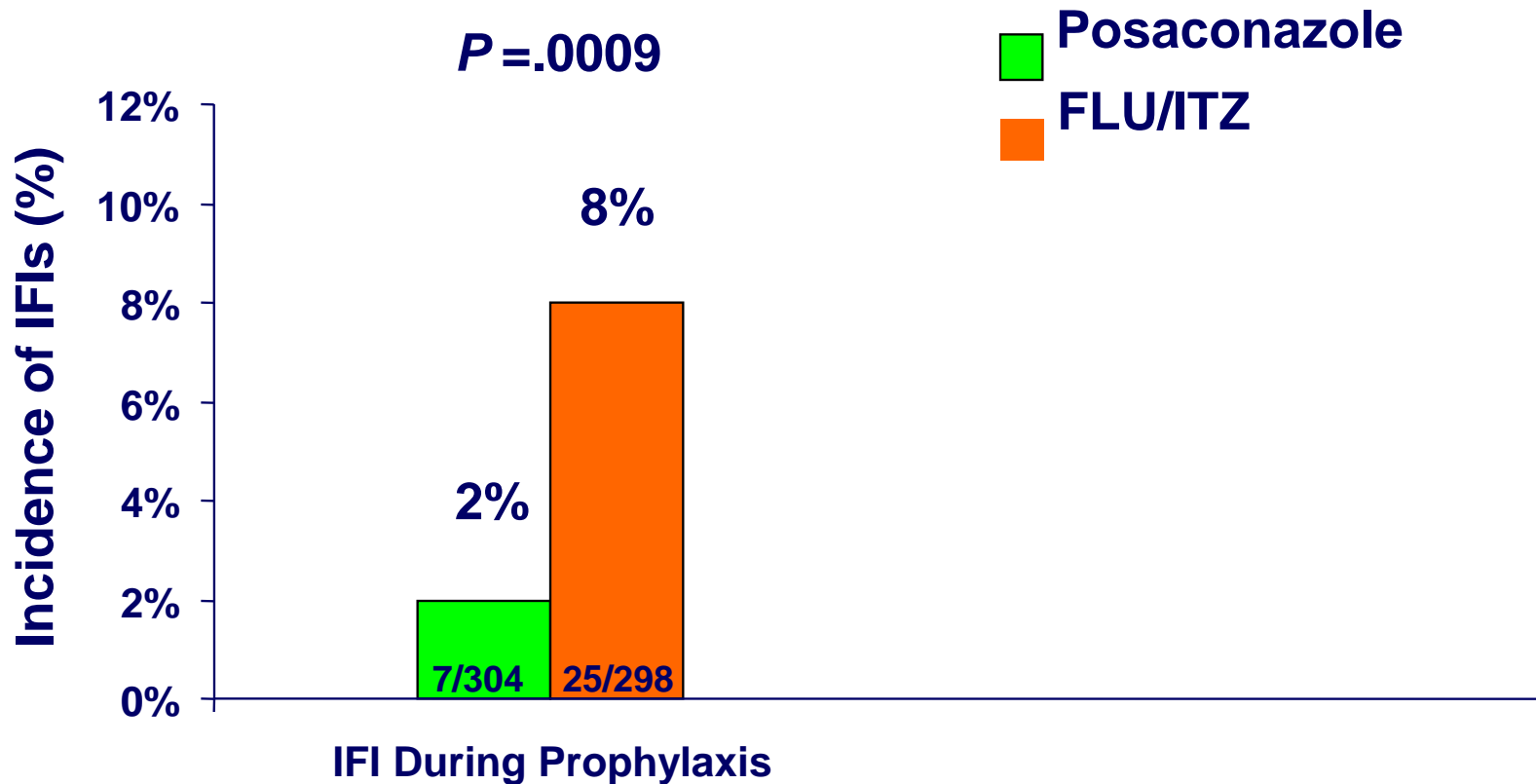
**Klinik I für Innere Medizin**

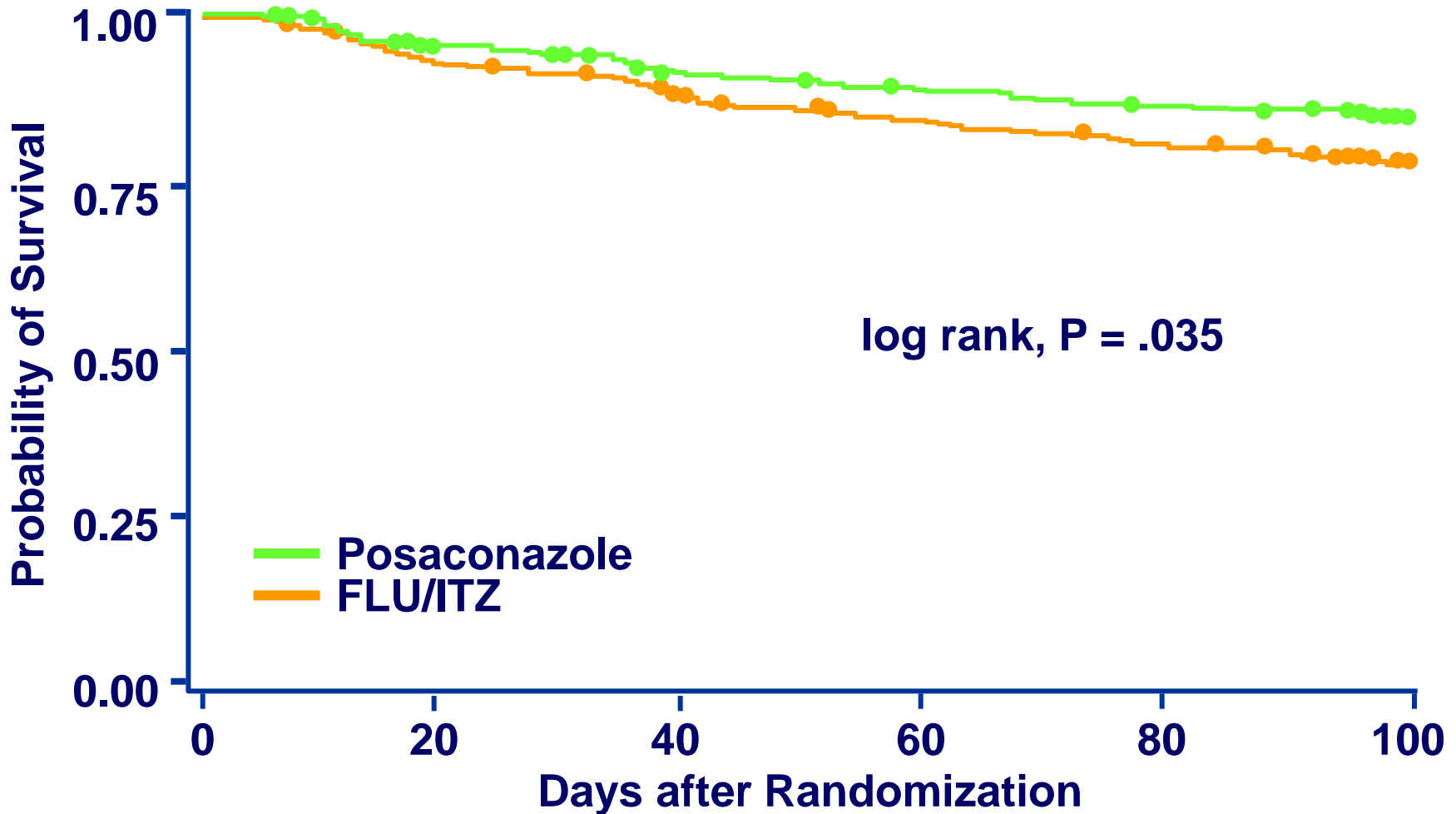
Infektiologie – Hämatologie – Onkologie

**Zentrum für Klinische Studien**

BMBF 01KN1106





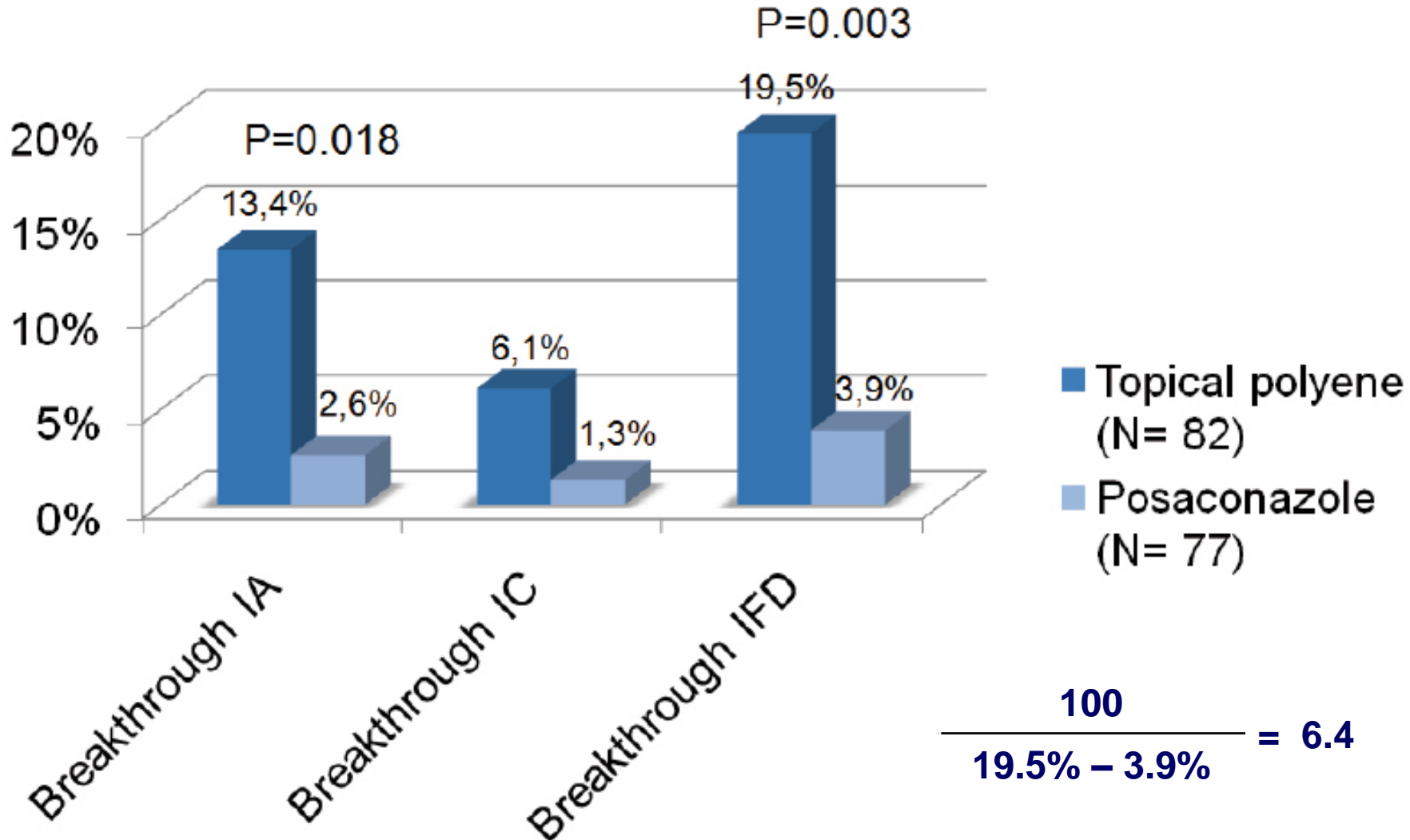


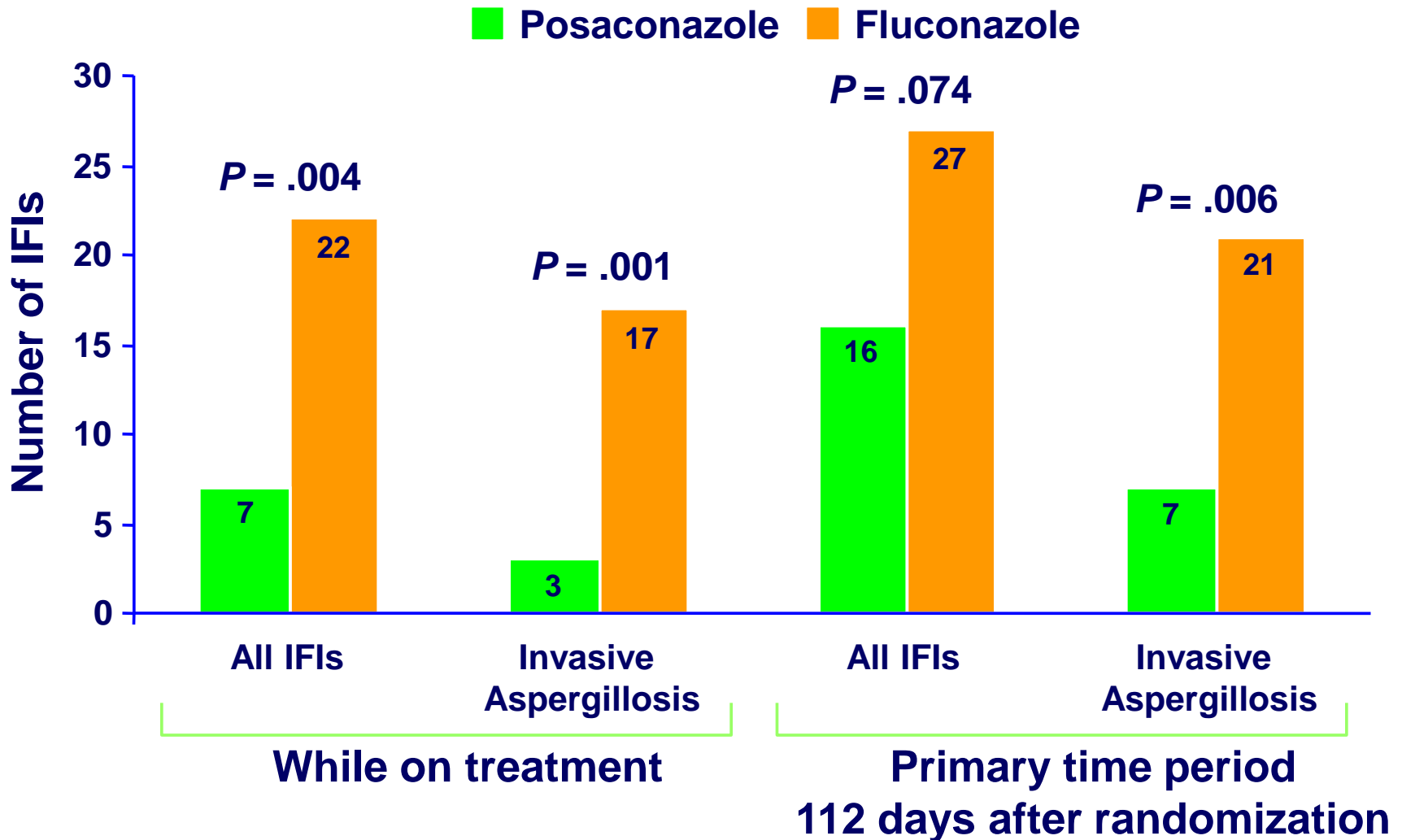
Censoring time is last contact or day 100.

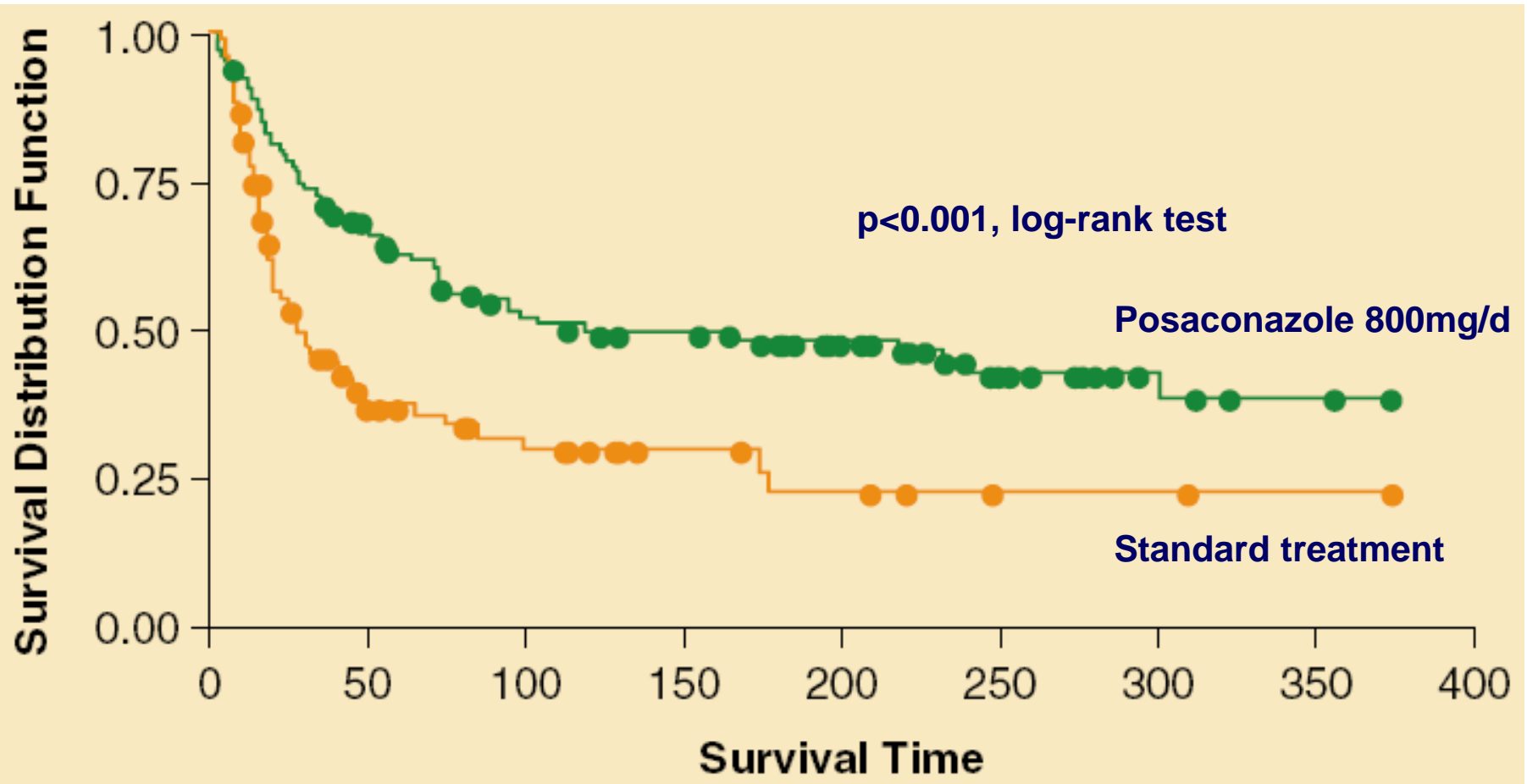
*Cornely OA et al. NEJM 2007.*



Clinical outcome	Incidence rates, %		Relative risk reduction <sup>c</sup>	Absolute risk reduction <sup>d</sup>	NNT <sup>e</sup>
	Posaconazole (200 mg TID)	Fluconazole (400 mg QD) or itraconazole (200 mg BID)			
Invasive fungal infection	2.3	8.4	0.73	0.061	16
Invasive aspergillosis	0.7	6.7	0.9	0.061	17
Death due to fungal infection	1.6	5.4	0.69	0.037	27
Death due to any cause	14.5	21.5	0.33	0.07	14



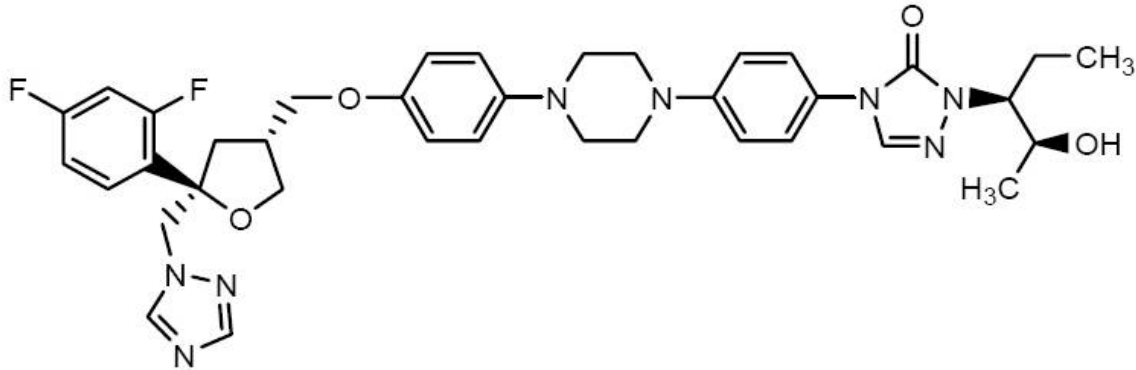






- Serum-Konzentrationen  $<500$  ng/ml verunsichern
- Nahrungsabhängige Resorption
- Interaktionen mit Antazida und Protonenpumpenhemmern
- Orale Therapie lebensbedrohlicher invasiver Mykosen ?



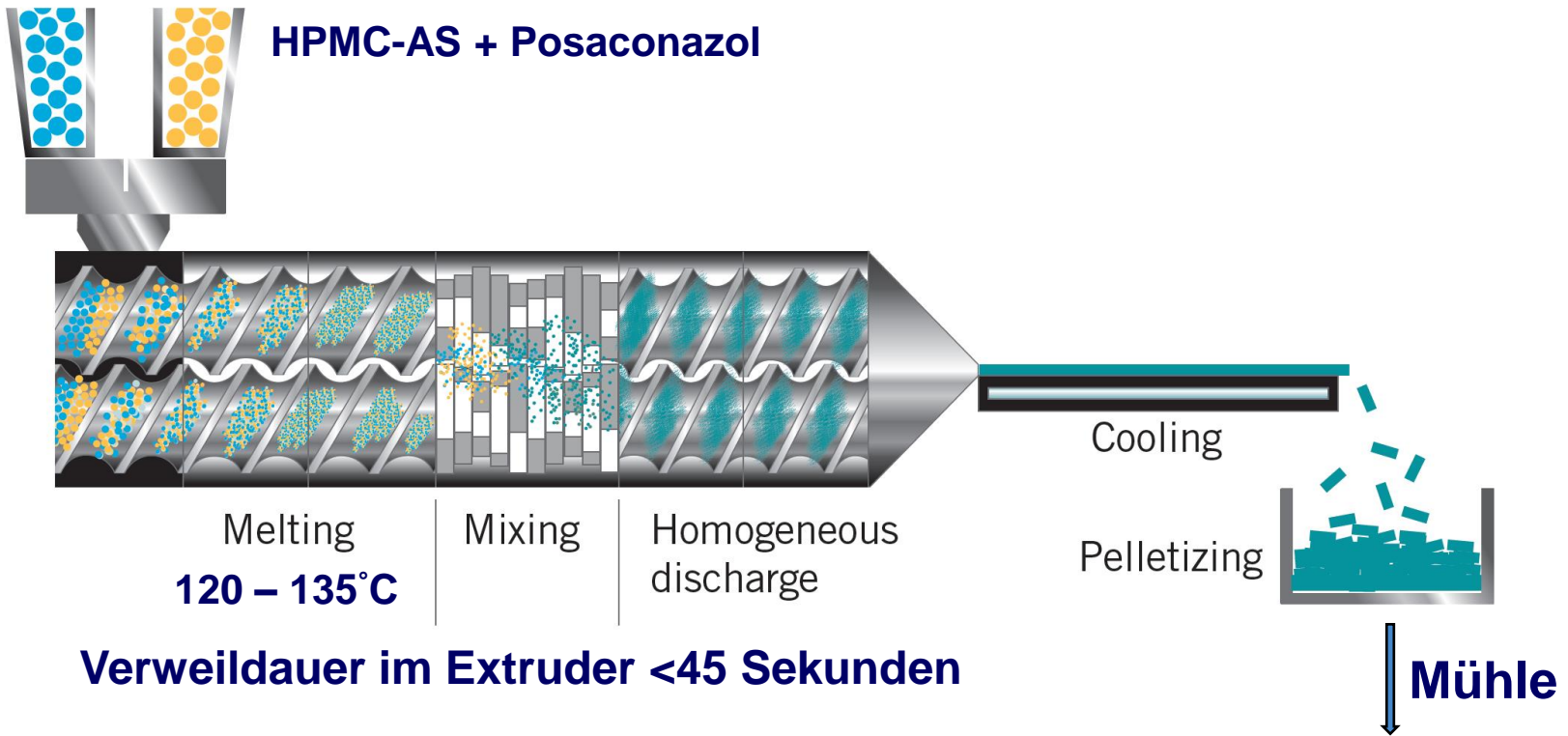


- Komplex aus Posaconazol mit einem pH-abhängigen Polymerstabilisator (Hydroxypropylmethylzelluloseacetatsuccinat; HPMC-AS)
- in der Polymermatrix liegt kein kristallines Posaconazol vor
- wird im Dünndarm aufgenommen
- hohe Bioverfügbarkeit
- keine Nahrung notwendig, um hohe Spiegel zu erhalten
- Posaconazol-Tabletten sind mit oder ohne Nahrung gut verträglich

United States Patent Application Publication Pub. No.: US 2011/0123627 A1

Noxafil Prescribing Information (Stand November 2013):

[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/205053s000lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/205053s000lbl.pdf)



**HPMC-AS = Hydroxypropylmethylzellulose-acetat-succinat**

Particle Science Technical Brief 2011 Volume 3

United States Patent Application Publication Pub. No.: US 2011/0123627 A1



# **Phase 3 Study of the PK and Safety of Posaconazole Solid Oral Tablet in Patients at Risk for Invasive Fungal Infection**





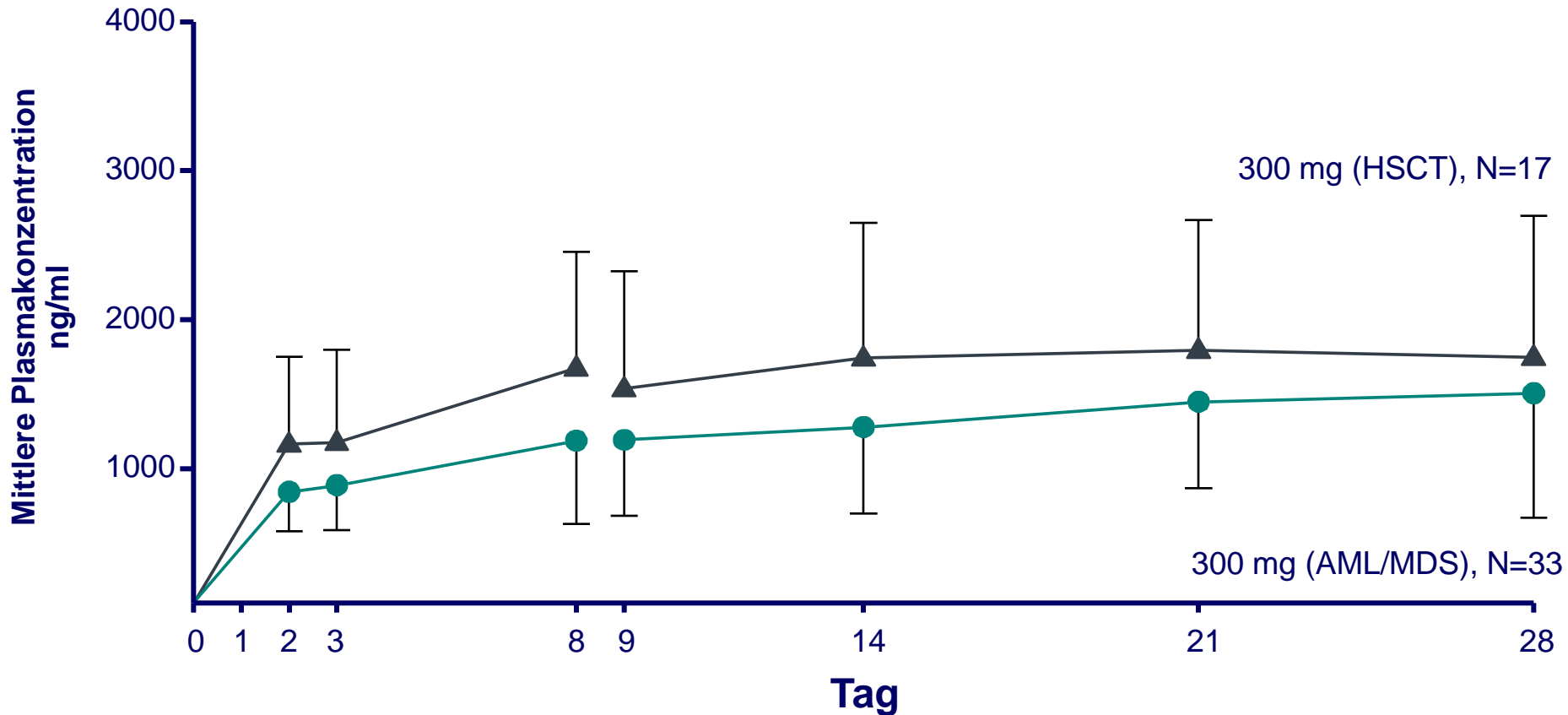
- Phase 3-Studie zur Pharmakokinetik und Sicherheit von Posaconazol-Tabletten
- Hochrisiko-Patienten
  - Neutropenie bei AML/MDS
  - allogene Stammzelltransplantation (HSCT)
- Dosierung 300 mg 2x an Tag 1, 1x ab Tag 2-28



- N=210
- 79 (38%) Frauen
- 196 (93%) kaukasisch
- 51 ± 14 Jahre (Mittelwert ± SD)
- 77 kg ± 18 (Mittelwert ± SD)
- Diagnosen
  - 113 (54%) AML
  - 6 (3%) MDS
  - 91 (43%) allogene HSCT



Dosierung 2x300 mg an Tag 1, 1x300 mg ab Tag 2 (serial PK-evaluable cohort)





- Alle Patienten erreichten den Zielkorridor 500–3750 ng/mL
- Ähnliche Konzentrationen für AML/MDS und SZT

Steady State / $C_{avg}$	AML n = 33	HSCT n = 17	Total n = 50
<500 ng/mL, n (%)	0	0	0
≥500 and <2,500 ng/mL, n (%)	32 (97)	13 (76)	45 (90)
≥2,500 and ≤3,750 ng/mL, n (%)	1 (3)	4 (24)	5 (10)
≥3,750 ng/mL, n (%)	0	0	0



<b>Patienten mit einer UEW (%)</b>	<b>84 (40)</b>
<b>Übelkeit</b>	<b>23 (11)</b>
<b>Diarrhoe</b>	<b>16 (8)</b>
<b>Abdominelle Schmerzen</b>	<b>9 (4)</b>
<b>GOT erhöht</b>	<b>9 (4)</b>
<b>Erbrechen</b>	<b>9 (4)</b>
<b>GPT erhöht</b>	<b>8 (4)</b>
<b>Hypokaliämie</b>	<b>6 (3)</b>
<b>Oberbauchschmerz</b>	<b>5 (2)</b>
<b>Dyspepsie</b>	<b>5 (2)</b>
<b>Hypophosphatämie</b>	<b>5 (2)</b>
<b>Leberwerte erhöht</b>	<b>5 (2)</b>
<b>Exanthem</b>	<b>5 (2)</b>
<b>Flatulenz</b>	<b>4 (2)</b>





- Durchbruchmykosen (proven / probable)
  - 1/210 (0,5%)
  - *Candida glabrata* im Pleurapunktat an Tag 7
  - Posaconazol-Spiegel 2,530 ng/mL an Tag 8
  
- Sterblichkeit bis Tag 65
  - 18/210 (8.6%)



- In der Prophylaxe invasiver Mykosen mit Posaconazol 300 mg p.o. als Tablette erreichten
  - Alle Patienten die Zielkonzentration  $>500$  ng/ml bis  $<3750$  ng/ml
  - AML/MDS-Patienten ähnliche Konzentration wie SZT-Patienten
- Es wurden keine unerwarteten unerwünschten Wirkungen gefunden.



# **Posaconazole IV – Phase 3 PK and Safety in Patients at Risk for Invasive Fungal Infection**





- Phase 3-Studie zur Pharmakokinetik und Sicherheit von Posaconazol i.v.
- Hochrisiko-Patienten
  - Neutropenie bei AML/MDS
  - allogene Stammzelltransplantation (HSCT)
- Dosierung 300 mg 2x an Tag 1, 1x ab Tag 2-28
- Applikation: zentralvenöse um Lokalreaktionen zu vermeiden



- N=237 (N=49 für >10 Tage behandelt)
- 130 (55%) Frauen
- 224 (95%) kaukasisch
- 51 Jahre (19–82) mittleres Alter
- 79 kg (46–148) mittleres Gewicht
- Diagnosen
  - 147 (62%) AML
  - 8 (3%) MDS
  - 82 (35%) allogene HSCT



- 46/49 (94%) Patienten erreichten den Zielkorridor 500–2500 ng/mL
- Ähnliche Konzentrationen für AML/MDS und HSCT

Steady State / $C_{avg}$	AML n = 30	HSCT n = 19	Total n = 49
<500 ng/mL, n (%)	0	0	0
≥500 and ≤2,500 ng/mL, n (%)	28 (93)	18 (95)	46 (94)
>2,500 and ≤3,650 ng/mL, n (%)	2 (7)	1 (5)	3 (6)
>3,650 ng/mL, n (%)	0	0	0



<b>Patienten mit einer UEW (%)</b>	<b>90 (38)</b>
<b>Diarrhoe</b>	<b>8%</b>
<b>Exanthem</b>	<b>5%</b>
<b>Übelkeit</b>	<b>5%</b>
<b>Erbrechen</b>	<b>4%</b>
<b>Hypokaliämie</b>	<b>4%</b>
<b>Lokalreaktion Infusionsstelle</b>	<b>&lt;1%</b>
<b>Phlebitis</b>	<b>&lt;1%</b>



- Durchbruchmykosen (proven / probable)
  - 3/237 (<1%), Pneumonien
  - Posaconazol-Spiegel: 1280 ng/mL, 754 ng/mL, 991 ng/mL
  
- Sterblichkeit bis Tag 65
  - 26/237 (11%)





- In der Prophylaxe invasiver Mykosen mit Posaconazol 300 mg i.v. erreichten
  - 94% der Patienten die Zielkonzentration  $>500$  ng/ml bis  $<2500$  ng/ml
  - AML/MDS-Patienten ähnliche Konzentrationen wie HSCT-Patienten
- Es wurden keine unerwarteten unerwünschten Wirkungen gefunden.



Posaconazol-Handhabung wird einfacher

- Serum-Konzentrationsbestimmung nicht erforderlich
- Ernährung beeinflusst nicht mehr die Konzentration
- Interaktionen mit Antazida und PPI werden relativiert



- Refraktäre Aspergillose wird therapierbar?
- Mukormykosen werden besser therapierbar?
- Weniger Toxizität bei oraler Langzeittherapie



Paul-Ehrlich-Gesellschaft  
für Chemotherapie e.V.  
[www.p-e-g.org](http://www.p-e-g.org)



Chair:  
O.A. Cornely

Coordination:  
M.J.G.T. Vehreschild,  
K. Wahlers

Clinicalsurveys.net:  
J.J. Vehreschild

Documentation:  
F. Müller

Culture Banking:  
H. Wisplinghoff



Global Emerging Fungal Infection Registry

Initiated in 2003

ISHAM and ECMM Working Group  
[www.fungiscope.net](http://www.fungiscope.net)

Molecular Biology:  
S. De Hoog  
V. Rickerts

Histopathology:  
B. Markiefka

Thoracic Surgery  
K. Hekmat

Pharmacokinetics:  
F. Farowski

