

**Betreft : Aanvraag tot opname op de lijst van vergoedbare specialiteiten
Doribax[®], 10 flacons van 20 ml**

Volgend op uw schrijven van 9 oktober ll. gelieve hierbij ons antwoord, op de vraag gesteld aan de firma in het evaluatierapport dag 60, te vinden.

Gebaseerd op de ervaring van de verschillende studies en de ervaring met doripenem in Japan kan de aanvrager verduidelijken of een verhoging van dosering op termijn verwacht moet worden om de infecties te bestrijden?

1. De aanbevolen dosering voor doripenem is 500 mg t.i.d

Stochastische methodes gebruik makende van fase 1 pharmacokinetische data, klinische relevante organismen MIC data en PK/PD doelstellingen van dierinfectiemodellen werden gebruikt om de dosisselectie voor de fase 3 studies te bepalen. Monte Carlosimulaties werden uitgevoerd om de probabiliteit van verscheidene doseringsregimes en hun impact op de PK/PD eindpunten te voorspellen¹. Deze modellen hebben tot een dosis geleid die in de fase 3 studies werd onderzocht. Een dosering van 500 mg doripenem toegediend gedurende 1 uur elke 8 uur is een effectieve dosering gebleken tegen bacteriële stammen met een MIC <2µg/ml. Minder gevoelige stammen daarentegen kunnen behandeld worden met een verlengde infusie^{1,2}. Deze dosering van 3x500 mg heeft in de klinische fase 3 studies in elk van de drie indicaties aangetoond non-inferieur te zijn versus de comparator.

2. Doripenem is een tijdsafhankelijk antibioticum met een farmacodynamisch voordeel

Tijdsafhankelijk antibioticum betekent dat de tijdsduur waarbij de plasmaconcentratie boven de MIC blijft ($T > MIC$) cruciaal is voor de optimale klinische werking van het product. Waarbij tegelijk het optreden van resistentie wordt beperkt en de potentiële toxiciteit vermindert voor eenzelfde dosering.

Meerdere studies hebben aangetoond dat een verlengde toediening van β -lactams een effectieve doseringsstrategie is om de $T > MIC$ te optimaliseren².

Doripenem biedt een grotere stabiliteit dan de andere carbapenems wat toelaat om de infusietijd te verlengen en alzo een langere tijd boven de MIC te blijven. Dit biedt de mogelijkheid om bij zwaar zieke patiënten zoals VAP patiënten, de aanbevolen dosering van 1,5 g aan te houden zonder noodzaak tot dosisverhoging maar door verlenging van de infusietijd naar 4 uur.

Doripenem beschikt dus over een farmacodynamisch voordeel.

Ervaring vanuit de klinische studies en de post marketing gegevens uit Japan, bevestigen dat er geen dosisverhoging verwacht wordt op termijn en dat de aanbevolen dosering voor doripenem in de verschillende geregistreerde indicaties 500 mg t.i.d. is.

In de hoop van U een gunstig gevolg te mogen ontvangen.

Hoogachtend,

Bijlagen

1. Bhavnani SM et al. Use of pharmacokinetic-pharmacodynamic target attainment analyses to support phase 2 and 3 dosing strategies for doripenem. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2005; 3944-3947
2. Nicolau DP. Pharmacodynamic optimization of β -lactams in the patient care setting. *Critical Care* 2008; 12: S2 (ref 21 initiële aanvraag)