



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: ISAVUCONAZOLUM

***INDICAȚIA: la adulți pentru tratamentul mucormicozei la pacienții
la care amfotericina B este inadecvată***

Data depunerii dosarului

21.03.2023

Numărul dosarului

9048

Actualizare protocol terapeutic



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: ISAVUCONAZOLUM

1.2. DC: CRESEMBA 100 mg capsule

1.3. Cod ATC: J02AC05

1.4. Data eliberării APP: 15 octombrie 2015

1.5. Deținătorul de APP: Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH, Germania

1.6. Tip DCI: cunoscută

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	capsule
Concentrația	100 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	Cutie cu 2 blist. Al/Al x 7 caps. (30 luni)

1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 2408/2023:

Denumire Comercială	CRESEMBA 100 mg capsule
Prețul cu amănuntul pe ambalaj	2794,81 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	199,63 lei

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP :

Indicații terapeutice

CRESEMBA este indicat la adulți pentru tratamentul mucormicozei la pacienții la care amfotericina B este inadecvată. Trebuie respectate recomandările ghidurilor oficiale cu privire la utilizarea adecvată a agenților antifungici.

Doze și mod de administrare

Doze

Tratamentul precoce țintit (preventiv sau ghidat de diagnostic) poate fi instituit în așteptarea confirmării bolii de către testele diagnostice specifice. Cu toate acestea, odată ce aceste rezultate devin disponibile, tratamentul antifungic trebuie ajustat în consecință.



Doza de încărcare

Doza de încărcare recomandată este de două capsule (echivalent la isavuconazol 200 mg) la fiecare 8 ore, în primele 48 de ore (în total 6 administrări).

Doza de întreținere

Doza de întreținere recomandată este de două capsule (echivalent la isavuconazol 200 mg) o dată pe zi, cu începere de la 12 până la 24 de ore după ultima doză de încărcare. Durata tratamentului trebuie stabilită pe baza răspunsului clinic. În cazul unui tratament de lungă durată peste 6 luni trebuie evaluat cu atenție raportul beneficiu/risc.

Trecerea la perfuzia intravenoasă

CRESEMBA este disponibil, de asemenea, sub formă de pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă care conține isavuconazol 200 mg. Datorită biodisponibilității orale ridicate (98%), trecerea de la administrarea intravenoasă la cea orală este adecvată în cazul în care aceasta are indicații clinice.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici. Cu toate acestea, experiența clinică la pacienții vârstnici este limitată.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală, inclusiv cei cu boală renală stadiu terminal.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasele Child-Pugh A și B). Isavuconazolul nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C). Utilizarea la acești pacienți nu este recomandată, cu excepția cazului în care se consideră că beneficiul potențial depășește riscurile.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea CRESEMBA la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Capsulele de CRESEMBA pot fi administrate împreună cu alimente sau fără acestea. Capsulele de CRESEMBA trebuie înghițite întregi.

1.10. Compensarea actuală

Conform Hotărârii de Guvern nr. 720/2008 pentru aprobarea *Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate*, cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI ISAVUCONAZOLUM (adnotat cu simbolul **) este menționat în SUBLISTA C, *aferentă DCI-urilor corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100 % :*



❖ SECȚIUNEA C1 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețul de referință,

G10 Medicamente de suport pentru afecțiuni oncologice, hematologice și pentru terapia durerii, la poziția 27 (doar forma orală)

❖ SECȚIUNEA C2 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc,

P1: Programul național de boli transmisibile, A. Subprogramul de tratament și monitorizare a persoanelor cu infecție HIV/SIDA și tratamentul postexpunere, Medicație antiinfecțioasă pentru tratamentul infecțiilor asociate, la poziția 105

P9: Programul național de transplant de organe, țesuturi și celule de origine umană

P9.1: Transplant medular, poziția 47, P9.2: Transplant de cord, la poziția 15

P9.3: Transplant hepatic, la poziția 22

P9.4: Transplant renal, transplant combinat de rinichi și pancreas, la poziția 32

P9.5: Transplant de celule pancreatice, la poziția 6

P9.6: Transplant pulmonar, la poziția 17

P9.7: Tratamentul stării posttransplant în ambulatoriu al pacienților transplantați, la poziția 16 (forma orală)

❖ SECȚIUNEA C3 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază copiii până la 18 ani, tinerii de la 18 la 26 de ani dacă sunt elevi, ucenici sau studenți, dacă nu realizează venituri, precum și gravide și lehuze, în tratamentul ambulatoriu în regim de compensare 100% din prețul de referință, la poziția 147 (doar forma orală) .

Tratamentul cu medicamentele corespunzătoare DCI-urilor notate cu ** se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății.

Prescrierea medicamentului cu DCI ISAVUCONAZOLUM se face conform Ord. MS/CNAS nr. 564/499/2021:

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 112, cod (J02AC05): DCI ISAVUCONAZOLUM

Isavuconazolul este un triazol de a doua generație cu activitate împotriva unui spectru larg de ciuperci importante din punct de vedere clinic. Precursorul său solubil în apă, sulfatul de isavuconazoniu, disponibil pentru administrare intravenoasă și orală, este aprobat în SUA și UE pentru tratamentul adulților cu aspergiloză invazivă și mucormicoză.

INDICAȚIA TERAPEUTICĂ

Pacienții adulți diagnosticați cu aspergiloză invazivă sau mucormicoză în condiții particulare

CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

Pacienți adulți cu aspergiloza invazivă sau mucormicoza dovedită micologic și care îndeplinesc minim una din condițiile de mai jos:

- pacienți cu aspergiloză invazivă sau - mucormicoză pentru care tratamentul cu amfotericina B și Voriconazol este contraindicat
- pacienți cu aspergiloză invazivă sau - mucormicoză care nu pot tolera opțiunile terapeutice actuale din cauza toxicității crescute, sau datorită interacțiunii cu alte medicamente pe care acești pacienți le iau

- pacienți cu aspergiloză invazivă sau - mucormicoză la care terapia cu Amfotericina B sau Voriconazol a dus la eșec terapeutic bine documentat.

Aspergiloza invazivă la:



- pacienți imunocompromiși
- pacienții cu transplant alogenic de celule stem hematopoietice
- pacienții cu hemopatie malignă

CRITERII DE EXCLUDERE

Pacienți la care datele clinice, și biologice, microbiologice, imagistice și histopatologice nu susțin forma invazivă de aspergiloza

Pacienți cu hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții următori: - Manitol (E421) - Acid sulfuric

Pacienți cu sindrom de QT scurt congenital

Administrare concomitentă cu ketoconazol.

Administrare concomitentă cu o doză ridicată de ritonavir (> 200 mg la fiecare 12 ore).

Administrare concomitentă cu inductori puternici ai CYP3A4/5 precum rifampicină, rifabutină, carbamazepină, barbiturice cu durată lungă de acțiune (de exemplu fenobarbital), fenitoină și sunătoare sau cu inductori moderați ai CYP3A4/5 precum efavirenz, naftilina și etravirină.

EVALUAREA PRETERAPEUTICĂ

Una dintre formele clinice de aspergiloza diagnosticate prin examinările de mai jos la:

- pacienți imunocompromiși
- pacienții cu transplant alogenic de celule stem hematopoietice
- pacienții cu hemopatie malignă

Radiografia toracică ce evidențiază opacități pulmonice cu tendință la abcedare, infiltrate alveolare, din ce în ce mai difuze.

CT torace ce descrie o cavitate ce conține în interior o masă cu "semnul lunei" sau semnul Monad și la examinarea CT în dinamica, deplasarea micetomului, care "cade" în interiorul cavității la schimbarea poziției pacientului din decubit dorsal în decubit anterior.

Lavajul bronhoalveolar, puncția- biopsie cu ac fin sau toracosopia cu biopsie sunt procedurile standard pentru diagnosticarea aspergilozei pulmonare invazive prin examinare microscopică directă și însămânțare de culturi ce vor fi pozitive pentru *A. fumigatus*.

Examenul ORL ce decelează infecție a canalului auditiv cu secreții verzi, zone hiperemice cu eventuale sângerări și la examenul micologic se evidențiază *aspergillus*.

Examenul oftalmologic cu biopsia corpului vitros și culturi Gram și Giemsa pozitive. Este confirmat de apariția septurilor, hife dihotomizate la analiza lichidului vitreos.

Test PCR pozitiv.

Test imunoenzimatic de depistare a antigenului galactomannan pozitiv

DOZA DE ADMINISTRARE

Tratamentul se poate administra prin perfuzie intravenoasă (PEV) sau oral, dozele putând fi utilizate alternativ.

Doza de încărcare recomandată este de un flacon după reconstituire și diluare (echivalent la isavuconazol 200 mg) la fiecare 8 ore, în primele 48 de ore (în total 6 administrări), administrat prin PEV într-un interval de timp de minimum 1 oră sau administrare orală 200 mg la 8 ore, în primele 48 de ore.

Doza de întreținere recomandată este de 200 mg isavuconazol o dată pe zi, administrat fie sub forma de PEV fie oral, cu începere de la 12 până la 24 de ore după ultima doză de încărcare. Durata tratamentului trebuie stabilită pe baza răspunsului clinic.

În cazul unui tratament de lungă durată peste 6 luni trebuie evaluat cu atenție raportul beneficiu/risc

Datorită biodisponibilității orale ridicate (98%) trecerea de la administrarea intravenoasă la cea orală, respectiv de la administrarea orală la cea intravenoasă este adecvată în cazul în care aceasta are indicații clinice.

Mod de administrare la grupe speciale de pacienți

- Vârstnici (≥ 65 ani) Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici. Cu toate acestea, experiența clinică la pacienții vârstnici este limitată.

- Copii și adolescenți Siguranța și eficacitatea isavuconazol la copii cu vârsta sub 18 ani nu a fost încă stabilită. Nu sunt disponibile date.

- Insuficiență renală Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală, inclusiv cei cu boală renală stadiu terminal.

- Insuficiență hepatică Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasele Child-Pugh A și B). Isavuconazol nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C). Utilizarea la acești pacienți nu este recomandată, cu excepția cazului în care se consideră că beneficiul potențial depășește riscurile.



MONITORIZAREA RĂSPUNSULUI LA TRATAMENT ȘI A TOXICITĂȚII:

Diminuarea până la dispariția leziunilor descrise mai sus

Monitorizarea următoarelor tulburări:

- Tulburări hematologice și limfatice: Neutropenie; Trombocitopenie; Pancitopenie; Leucopenie; Anemie
- Tulburări ale sistemului imunitar- Hipersensibilitate
- Tulburări metabolice și de nutriție- Hipokaliemie; Hipomagneziemie; Hipoglicemie; Hipoalbuminemie; Malnutriție
- Tulburări psihice - Delir - Depresie; Insomnie
- Tulburări ale sistemului nervos -Cefalee; Somnolență; Convulsii; Sincopă; Amețeală; Parestezii; Encefalopatie; Presincoapă; Neuropatie periferică; Disgeuzie; Tulburări acustice și vestibulare Vertij
- Tulburări cardiovasculare - Fibrilație atrială; Tahicardie; Bradicardie; Palpitații Flutter atrial; QT scurtat pe electrocardiogramă; Tahicardie supraventriculară; Extrasistole ventriculare; Extrasistole supraventriculare Tulburări vasculare Tromboflebită; Colaps circulator; Hipotensiune arterială
- Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale - Dispnee; Insuficiență respiratorie acută Bronhospasm; Tahipnee; Hemoptizie;
- Tulburări gastro-intestinale - Diaree; Greață; Durere abdominală Dispepsie; Constipație; Distensie abdominală
- Tulburări hepatobiliare - Valori ridicate ale testelor hepatice Hepatomegalie; Hepatită
- Valorile crescute ale testelor hepatice includ cazurile de valori crescute ale alanin aminotransferazei, valori crescute ale aspartat aminotransferazei, valori crescute ale fosfatazei alcaline din sânge, valori crescute ale bilirubinei din sânge, valori crescute ale lactat dehidrogenazei din sânge, valori crescute ale gama-glutamilttransferazei
- Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat - Erupecie cutanată tranzitorie; Prurit; Peteșii; Alopecie;
- Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv - Durere lombară
- Tulburări renale și ale căilor urinare-Insuficiență renală;

PRESCRIPTORI

Tratamentul se inițiază de către medicii oncologi, hematologi, medicii specialiști din centrele acreditate pentru activitatea de transplant și nominalizate prin ordin al ministrului sănătății, alți medici din specialități clinice conform competențelor și poate fi continuat, pentru administrarea orală în ambulatoriu de medici din specialitățile clinice, conform competențelor sau de către medicul de familie în baza scrisorii medicale, în dozele și pe durata indicate în aceasta.

2. GHIDUL GLOBAL PENTRU DIAGNOSTICUL ȘI MANAGEMENTUL MUCORMICOZEI: ELABORAT DE ECMM (Confederația Europeană De Micologie Medicală) ÎN COOPERARE CU MSG ERC (Consortiul pentru Educație și Cercetare a Grupului de Studiu pentru Micoze) – 2019

Mucormicoza este o boală rară, dificil de diagnosticat, cu morbiditate și mortalitate ridicată. De obicei, diagnosticul este stabilit într-un stadiu tardiv, iar boala avansează rapid. Suspectarea mucormicozei necesită o intervenție urgentă, din cauza caracterului său adesea rapid progresiv și distructiv al infecției. Inițierea tardivă a terapiei este asociată cu o mortalitate crescută. Maximizarea ratelor de supraviețuire necesită o intervenție diagnostică și terapeutică rapidă, inclusiv implicarea imediată a unei echipe multidisciplinare medicale, chirurgicale, radiologice și de laborator. În cazul suspiciunii de mucormicoză, se recomandă efectuarea de investigații imagistice adecvate pentru a documenta extinderea bolii și ulterior se recomandă intervenția chirurgicală.

Recent, gestionarea acestei afecțiuni s-a schimbat fundamental datorită mai multor inovații critice. Acestea includ dezvoltarea de noi tehnici moleculare utilizate pe scară largă pentru diagnosticul mucormicozei, autorizarea utilizării isavuconazolului pentru tratamentul acestei boli și disponibilitatea unor noi formulări de posaconazol.

Epidemiologia mucormicozei

Pe măsură ce știința medicală avansează, populațiile de pacienți expuși unui risc ridicat de mucormicoză se extind în mod corespunzător. La mijlocul secolului al XX-lea, diabetul a evoluat ca un factor de risc major pentru mucormicoză, în timp ce, mai recent, bolile maligne au devenit un factor de risc important, datorită creșterii numărului de pacienți care primesc chimioterapie sau imunoterapie. Pe măsură ce numărul transplanturilor de organe și de celule stem hematopoietice a crescut, au fost raportate tot mai multe cazuri de mucormicoză la acești pacienți. În același timp, diabetul continuă să reprezinte factorul de risc predominant pentru mucormicoză în zonele în care accesul la asistență medicală pentru gestionarea diabetului este limitat.

Manifestări clinice ale mucormicozei

La pacienții imunocompromiși, calea principală de infecție pare să fie prin inhalarea sporangiosporilor ceea ce duce la infecție pulmonară. Mucormicoza pulmonară se dezvoltă în mod obișnuit la pacienții cu neutropenie profundă și boală grefă-contra-gazdă, în timp ce pacienții diabetici prezintă de obicei boală rino-orbitală. Majoritatea pacienților prezintă febră persistentă, dar unii pot fi asimptomatici. Constatările radiologice diferă adesea în ceea ce privește configurația, dimensiunea, numărul și distribuția leziunilor. Mucormicoza pulmonară poate să se extindă adiacent în abdomen, prin diafragmă.

Mucormicoza cutanată și cea a țesutului moale sunt cele mai frecvente forme de mucormicoză la pacienții imunocompetenți, în principal după leziuni cutanate cauzate de traumatisme (de exemplu, dezastre naturale, accidente auto, dispozitive explozive), intervenții chirurgicale sau arsuri. Prezentările caracteristice includ abcesele, umflarea pielii, necroza, ulcerule uscate și escarele.

Mucormicoza rino-orbito-cerebrală este mai frecventă la pacienții cu diabet zaharat, în timp ce infecția pulmonară este foarte rar întâlnită la acești pacienți. Cu toate acestea, a fost descrisă și la pacienții cu afecțiuni hematologice. Infecția rino-orbito-cerebrală se dezvoltă de obicei din sinusurile paranazale, cu distrugerea osului și invazia ulterioară a orbitei, ochiului și creierului. Simptomele pot include edem facial unilateral, proptoză și apariția de fistule palatinale sau palpebrale care evoluează spre necroză. Această formă de mucormicoză poate fi uneori legată de intervenția chirurgicală și astfel apare prin inoculare directă.

Mucormicoza gastrointestinală este o manifestare rară a mucormicozei care se poate prezenta cu simptome similare altor boli gastrointestinale comune. Cu toate acestea, la nou-născuți, mucormicoza gastrointestinală este cea mai frecventă manifestare a acestei infecții, unde prezintă o mortalitate ridicată.

Mortalitate

Ratele de mortalitate pentru mucormicoză, indiferent de cauză, variază de la 40% la 80%. Cele mai mari rate de supraviețuire sunt raportate la pacienții cu o stare imunitară sănătoasă și cei fără comorbidități. Cel mai prost prognostic se observă la pacienții cu malignități hematologice, la pacienții cu transplant de celule stem hematopoietice

și la pacienții cu arsuri extinse. Boala diseminată, în special la nivelul SNC, este adesea asociată cu rate de mortalitate mai mari de 80%. În schimb, o mortalitate mai scăzută este observată în cazul infecțiilor localizate la nivelul sinusurilor sau pielii, unde un diagnostic precoce bazat pe examinarea țesutului este adesea posibil și intervenția chirurgicală de debridare poate duce la vindecare.

Tratamentul de salvare antifungic

În general, există două cauze pentru eșecul tratamentului: mucormicoza refractară sau toxicitatea terapiilor de primă linie, adică intoleranța la un anumit medicament. În cazul formulărilor de amfotericină B, în special toxicitatea renală poate fi un factor limitativ, în timp ce pentru clasa azolilor toxicitatea hepatică are cea mai mare prevalență. Toxicitatea poate fi rezultatul administrării anterioare de antifungice sau poate fi anticipată în cazul în care există leziuni preexistente la nivelul organelor. Există doar două clase de medicamente care au demonstrat eficacitate în tratamentul mucormicozei, astfel că tratamentul de salvare constă în principal în schimbarea la cealaltă clasă de medicamente. Tratamentul cu isavuconazol în regim de salvare a avut succes în ambele scenarii clinice, în cazul bolii refractare și în cazul intoleranței sau toxicității. În Europa, isavuconazolul este autorizat doar pentru tratamentul de salvare al mucormicozei. Tratamentul cu posaconazol sub formă de suspensie orală a condus la vindecare în două studii clinice nerandomizate, dar și în serii de cazuri. Amfotericina B lipozomală a fost eficientă ca tratament de salvare, la fel și amfotericina B sub formă de complex lipidic și amfotericina B sub formă de dispersie coloidală.

Recomandări:

Isavuconazolul este puternic recomandat ca tratament de salvare. Comprimatele cu eliberare întârziată sau perfuziile de posaconazol sunt puternic recomandate pentru tratamentul de salvare și atunci când sunt disponibile, ar trebui preferate în fața suspensiei orale de posaconazol, care la rândul său are un sprijin marginal pentru tratamentul de salvare. În cazurile de eșec al tratamentului primar cu isavuconazol sau posaconazol, se recomandă toate cele trei formulări de amfotericină B pe bază de lipide, cu o putere de recomandare puternică spre moderată.

Durata tratamentului pentru mucormicoză

Durata terapiei necesare pentru tratarea mucormicozei nu este cunoscută în mod precis. În general, terapia se administrează timp de săptămâni până la luni. Dacă defectul imunitar este rezolvat - de exemplu, diabetul este controlat, neutropenia definitiv rezolvată, imunosupresia poate fi redusă sau întreruptă, iar terapia poate fi continuată până la dispariția semnelor și simptomelor de infecție și obținerea unei ameliorări radiografice semnificative. Durata mediană a tratamentului de primă linie sau de salvare cu isavuconazol a fost de 84 de zile pe cale intravenoasă și/sau orală. În cadrul mai multor studii cu posaconazol sub formă de suspensie orală, durata tratamentului a variat între 1 săptămână și aproape 3 ani, cu o durată medie de aproximativ 6 luni. Această variație mare reflectă implicarea

diferitelor organe și riscurile asociate cu condițiile de bază ale pacienților. S-au înregistrat cazuri de recidive tardive la supraviețuitorii pe termen lung.

Recomandări:

Tratamentul trebuie continuat până când imunosupresia este inversată permanent și există un răspuns complet documentat imagistic, deși acesta poate fi dificil de determinat din cauza cicatricilor și modificărilor postoperatorii. Durata tratamentului este o decizie personalizată. Există un sprijin moderat pentru tratamentul intravenos până la obținerea unei boli stabile. La trecerea la tratamentul pe cale orală, utilizarea isavuconazolului sau a comprimatelor cu eliberare întârziată de posaconazol este puternic susținută. Utilizarea posaconazolului sub formă de suspensie orală poate fi considerată, dar este susținută într-o măsură mai redusă, mai ales atunci când sunt disponibile alte formulări.

Table S 11. Recommendations on antifungal salvage treatment for mucormycosis

Population	Intention	Intervention	SoR	QoE	Reference	Comment
Refractory disease						
Refractoriness	To cure	Isavuconazole iv or po 3x200 mg d1-2, 1x200 mg from d3	A	III	Marty Lancet ID 2016 ⁸⁰⁸	N=11
Refractoriness	To cure	Posaconazole DR tablet or iv 2x300 mg d1, 1x300 mg from d2	A	II	Duarte AAC 2014 ⁸⁰² Maertens AAC 2014 ⁸⁰⁵ Comely JAC 2016 ⁸⁰³ Comely JAC 2017 ⁸⁰⁴	Higher serum concentrations than oral suspension, iv bridging when oral dosing not feasible
Refractoriness	To cure	Amphotericin B, liposomal 10 mg/kg	A	II	Comely CID 2007 ⁸²⁴ Lanternier JAC 2015 ⁸²⁵	N=4 N=44
Refractoriness	To cure	Amphotericin B, liposomal 5 mg/kg	B	III	Pagano Haematol 2004 ⁶⁵⁶	N=8, prior amphotericin B deoxycholate
Refractoriness	To cure	Amphotericin B, lipid complex 5 mg/kg	B	II	Walsh CID 1998 ⁸²⁶ Larkin Inf Med 2003 ⁸²⁷	N=16 N=23
Refractoriness	To cure	Posaconazole oral suspension 4x200 mg/d or 2x400 mg/d	C	II	Greenberg AAC 2006 ⁷⁷⁴ van Burik CID 2006 ⁸²⁸ Skiada CMI 2011 ⁶⁴⁰ Vehreschild CRM 2012 ⁸²⁹	N=19, 4 diabetes N=81*, 30 diabetes N=61 N=15*
Refractoriness	To cure	Combination of liposomal amphotericin OR lipid complex + posaconazole	C	II	Ibrahim AAC 2009 ⁸³⁰ Pagano Haematol 2013 ⁸³¹	Animal, not superior N=29, posaconazole added, d84 response 16/29
Intolerance and toxicity						
Toxicity	To cure	Isavuconazole iv or po 3x200 mg d1-2, 1x200 mg from d3	A	III	Marty Lancet ID 2016 ⁸⁰⁸ Marty Mycoses 2018 ⁸⁷³ DiPippo Mycoses 2018 ⁸³²	N=5 N=8 N=23
Toxicity	To cure	Posaconazole DR tablet or iv 2x300 mg d1, 1x300 mg from d2	A	II	Duarte AAC 2014 ⁸⁰² Maertens AAC 2014 ⁸⁰⁵ Comely JAC 2016 ⁸⁰³ Comely JAC 2017 ⁸⁰⁴	Higher serum concentrations than oral suspension, iv bridging when oral dosing not feasible
Toxicity, renal	To cure	Amphotericin B, liposomal 5 mg/kg	B	III	Pagano Haematol 2004 ⁶⁵⁶	N=8, prior amphotericin B deoxycholate
Toxicity, renal	To cure	Amphotericin B, lipid complex 5 mg/kg	B	II	Larkin Inf Med 2003 ⁸²⁷	N=18, pre-existing nephropathy
Toxicity, renal	To cure	Amphotericin B colloidal dispersion 5 mg/kg	B	II	Herbrecht EJCMI 2001 ⁸³³	N=21
Toxicity	To cure	Posaconazole oral suspension 4x200 mg/d or 2x400 mg/d	C	II	Greenberg AAC 2006 ⁷⁷⁴ van Burik CID 2006 ⁸²⁸ Vehreschild CRM 2012 ⁸²⁹	N=5 N=43* N=15*
SoR, strength of recommendation; QoE, quality of evidence; N, number of subjects investigated; DR, delayed release *33 patients had refractory disease <u>and</u> were intolerant; 11 individuals overlap between van Burik ⁸²⁸ and Greenberg ⁷⁷⁴ reports; #The reason for salvage treatment, <i>i.e.</i> refractoriness vs intolerance, was not reported in this study.						

3. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA/MUTAREA UNEI DCI COMPENSATE

Conform Ordinului ministrului sănătății nr. 861/2014 actualizat, ANEXA nr. 1, art. 1, litera n)

”adăugarea - includerea în cadrul aceleiași indicații a unei alte concentrații, a altei forme farmaceutice, a unui segment populațional nou, modificarea liniei de tratament, includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale”

TABELUL nr. 1 - Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate

Nr. crt.	Criterii	Detalii
1.	Crearea adresabilității pentru pacienți	<i>Se va arăta cum se va rezolva prin adăugare lipsa accesului la tratament, complianța la tratament a unor categorii de pacienți, segmente populaționale sau stadii de boală.</i>
2.	Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie	<i>Este necesară pentru a demonstra utilizarea produsului pe scară largă în cel puțin trei state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie și menținerea unei abordări unitare.</i>
3.	Analiza de impact financiar	<i>Se va calcula conform metodologiei din anexa nr. 2 la ordin.</i>

NOTĂ:

(...) 2. În vederea emiterii deciziei de adăugare în Listă de către ANMDMR, pentru un segment sau grup populațional nou/pentru modificarea liniei de tratament/includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, trebuie îndeplinite cumulativ criteriile prevăzute la nr. crt. 1 și 2 din tabelul nr. 1

Precizare DETM

Reprezentantul în România al deținătorului autorizației de punere pe piață, S.C. PFIZER ROMÂNIA S.R.L., a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI ISAVUCONAZOLUM și DC CRESEMBA 100 mg capsule pentru indicația „CRESEMBA este indicat la adulți pentru tratamentul mucormicozei la pacienții la care amfotericina B este inadecvată”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 1, din O.M.S. nr. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare, respectiv: „Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate”, pentru adăugarea segmentului populațional reprezentat de **pacienții cu patologie din sfera ORL, care nu au un diagnostic oncologic sau care nu au suferit un transplant.**

Prin decizia Comisiei Europene din 04 Iunie 2014, înregistrată în Registrul comunitar al produselor medicamentoase orfane cu numărul EU/3/14/1276, medicamentului cu DCI ISAVUCONAZOLUM i-a fost atribuită desemnarea de **medicament orfan** pentru tratamentul mucormicozei.



3.1. Crearea adresabilității pentru pacienți:

În prezent, medicamentul cu DCI ISAVUCONAZOLUM este inclus în H.G. 720/2008, republicată, SUBLISTA C:

SECȚIUNEA C1 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețul de referință

- G10 - Medicamente de suport pentru afecțiuni oncologice, hematologice și pentru terapia durerii

SECȚIUNEA C2 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc

- P1A - Subprogramul de tratament și monitorizare a persoanelor cu infecție HIV/SIDA și tratamentul postexpunere, Medicație antiinfecțioasă pentru tratamentul infecțiilor asociate

- P9 - Programul național de transplant de organe, țesuturi și celule de origine umană.

SECȚIUNEA C3 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază copiii până la 18 ani, tinerii de la 18 la 26 de ani dacă sunt elevi, ucenici sau studenți, dacă nu realizează venituri, precum și gravide și lehuze, în tratamentul ambulatoriu în regim de compensare 100% din prețul de referință.

Cu toate acestea, segmentul populațional reprezentat de **pacienții cu patologii din sfera ORL, care nu au un diagnostic oncologic, infecție HIV/SIDA sau nu au suferit un transplant**, nu pot fi tratați pentru indicația terapeutică de la punctul 1.9, în conformitate cu reglementările în vigoare deoarece *nu se circumscriu categoriilor de boli cronice sau PNS-urilor descrise în sublista C secțiunile C1 și C2.*

În vederea adăugării segmentului populațional menționat anterior, vom proceda la evaluarea statutului de compensare conform OMS 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, anexa 1, art. 1, lit. k. :

„statut de compensare – (...) stabilirea nivelului de compensare pentru medicamentele a căror indicații nu se circumscriu categoriilor de boli cronice sau PNS-urilor descrise în sublista C secțiunile C1 și C2 din Listă se realizează după cum urmează: se calculează costul tratamentului/an, se stabilește costul minim lunar, se stabilește nivelul contribuției personale lunare a pacientului pe "procent" de compensare aferente sublistelor A, B și D din costul minim lunar; se stabilește cuantumul maxim de îndatorare aplicând 20% la venitul minim brut în vigoare la data evaluării; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 20% este mai mare sau egală cu 50% din cuantumul maxim de îndatorare, se analizează nivelul următor de compensare; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 20% este mai mică decât 50% din cuantumul maxim de îndatorare, produsul va fi inclus pe sublista D; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 50% este mai mare sau egală ca 50% din cuantumul maxim de îndatorare, se analizează nivelul următor de compensare; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 50% este mai mică decât 50% din cuantumul maxim de îndatorare, produsul va fi inclus pe sublista B; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 90% este mai mare sau egală ca 50% din cuantumul maxim de îndatorare, produsul va fi inclus la nivel

de compensare 100% într-o secțiune a sublistei C; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 90% este mai mică decât 50% din cuantumul maxim de îndatorare, produsul va fi inclus pe sublista A;”

Conform RCP CRESEMBA 100 mg :

”În cadrul unui studiu necontrolat, în regim deschis, 37 de pacienți cu mucormicoză dovedită sau probabilă au utilizat isavuconazol în aceeași schemă de tratament care a fost utilizată pentru tratarea aspergilozei invazive. Durata medie de tratament a fost de 84 de zile pentru populația globală cu mucormicoză...”.

Deoarece în RCP Cresemba 100mg se precizează că ”durata tratamentului trebuie stabilită pe baza răspunsului clinic”, pentru calcularea costului tratamentului vom folosi **durata medie de tratament de 84 de zile** din studiul clinic pivot.

Doza de încărcare recomandată este de două capsule (echivalent la isavuconazol 200 mg) la fiecare 8 ore, în primele 48 de ore (în total 6 administrări) => 6 x 2 zile = 12 capsule

Doza de întreținere recomandată este de două capsule (echivalent la isavuconazol 200 mg) o dată pe zi, cu începere de la 12 până la 24 de ore după ultima doză de încărcare => 2 x 82 zile = 164 capsule

Costul tratamentului/an = 176 capsule x 199,63 lei = 35.134,88 lei => costul mediu lunar = 2.927,91 lei

DC	Cost tratament lunar	Coplată pentru un nivel de compensare 20% (sublista D)	Coplată pentru un nivel de compensare 50% (sublista B)	Coplată pentru un nivel de compensare 90% (sublista A)	Salariul minim brut IULIE 2023	Grad de îndatorare maxim (20% din salariul minim brut)	50% din gradul maxim de îndatorare
CRESEMBA 100mg	2.927,91 lei	2.342,33 lei	1.463,96 lei	292,79 lei	3.000 lei	600 lei	300 lei

Coplată pentru un nivel de compensare 90% (sublista A) reprezintă 292,79 lei, sumă ce se încadrează în 50% din gradul maxim de îndatorare.

3.2. Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie:

Conform informațiilor declarate de solicitant medicamentul cu DCI ISAVUCONAZOLUM și DC CRESEMBA 100 mg capsule pentru indicația de la punctul 1.9 este compensat în **19** state, membre ale Uniunii Europene (Austria, Belgia, Bulgaria, Cipru, Croația, Cehia, Danemarca, Estonia, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Letonia, Luxemburg, Olanda, Slovenia, Spania) și Marea Britanie.



4. CONCLUZII

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI ISAVUCONAZOLUM și DC CRESEMBA 100 mg capsule, pentru indicația terapeutică de la punctul 1.9, îndeplinește criteriile de adăugare a unui segment populațional nou, în **SUBLISTA A corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu în regim de compensare 90% din prețul de referință.**

5. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI ISAVUCONAZOLUM și DC CRESEMBA 100 mg capsule pentru indicația *"la adulți pentru tratamentul mucormicozei la pacienții la care amfotericina B este inadecvată"* cu adresabilitate pentru pacienții cu patologie din sfera ORL, care nu au un diagnostic oncologic, infecție HIV/SIDA sau care nu au suferit un transplant.

Referințe bibliografice :

1. RCP CRESEMBA (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220621155872/anx_155872_ro.pdf)
2. EPAR CRESEMBA (https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/cresemba-epar-public-assessment-report_en.pdf)
3. GLOBAL GUIDELINE FOR THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF MUCORMYCOSIS (www.ecmm.info)
4. Ord. MS/CNAS nr. 564/499/2021
5. O.M.S. 2408/2023, actualizat
6. O.M.S. Nr. 861/2014, actualizat
7. H.G. 720/2008 republicată.

Raport finalizat la data de 04.08.2023

Coordonator DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu