



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: ISAVUCONAZOLUM

INDICAȚIA: indicat la adulți pentru tratamentul aspergilozei invazive

Data depunerii dosarului

17.07.2019

Număr dosar

23889

PUNCTAJ: 80





1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: ISAVUCONAZOLUM
1.2. DC: CRESEMBA 100 mg, 200 mg
1.3. Cod ATC: J02AC05
1.4. Data eliberării APP: 15.10.2015
1.5. Deținătorul APP : Pfizer Romania
1.6. Tip DCI: nouă
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	capsule
Concentrația	100 mg
Calea de administrare	orala
Mărimea ambalajului	Cutie cu blist. Al/Al x 14 caps. (30 luni)

Forma farmaceutică	pulb. pt. conc. pt. sol. perf.
Concentrația	200 mg
Calea de administrare	intravenoasa
Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flac. de 10 ml din sticlă de tip I x 200 mg pulb. pt. conc. pt. sol. perf. (2 ani)

- 1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 1468 din 21 noiembrie 2018:

Prețul cu amănuntul pe ambalaj - CRESEMBA 100 mg;	3277.24 RON
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	234.09 RON
Prețul cu amănuntul pe ambalaj - CRESEMBA 200 mg;	1902.67 RON
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	1902.67 RON

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Cresemba:

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului conform RCP
CRESEMBA este indicat la adulți pentru tratamentul aspergilozei	<i>Doza de încărcare</i> Doza de încărcare recomandată este de	Durata medie a tratamentului conform

invazive

un flacon după reconstituire și diluare (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 un flacon după reconstituire și diluare (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.

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

RCP este de 45 de zile.

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 CRESEMBA 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). CRESEMBA 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.

2. Sumar al dovezilor clinice si economice pentru utilizarea Cresemba® (isavuconazol) în tratamentul aspergilozei invazive și mucormicozei

Aspergiloza invazivă și mucormicoza sunt infecții rare cauzate de specii de *Aspergillus* și *Mucorales*. Acești fungi afectează în mod regulat indivizii imunocompromiși sau aflați în stare critică. Ambele tipuri de fungi pot



cauza infecției fatale, cu rate de mortalitate apropiate de 90% în cazuri severe . Aspergiloza invazivă și mucormicoza sunt asociate cu perioade extinse de spitalizare ce determină costuri medicale substanțiale cauzate atât de tratamentul prelungit cât și de gestionarea evenimentelor adverse legate de tratament .

Un element foarte important de luat în considerare este acela ca diagnosticul diferențial între aspergiloza invazivă, mucormicoză și alte infecții este dificil de pus. Prin urmare, în multe cazuri inițierea tratamentului se face înainte de stabilirea cu certitudine a agentului patogen, acesta putând fi confirmat doar post-mortem , ceea ce ar putea conduce la un număr semnificativ de pacienți tratați necorespunzător. Acest aspect determină creșterea ratelor de mortalitate și contribuie la o povara economică importantă cauzată de aspergiloze invazive și mucormicoze .

Există un număr limitat de terapii aprobate pentru tratamentul aspergilozelor invazive și mucormicozelor:

- Voriconazolul și amfotericina B lipozomală (L-AMB / AmBisome) sunt ambele indicate pentru tratamentul de primă linie al aspergilozelor invazive.
- L-AMB este indicat pentru tratamentul de primă linie al mucormicozelor.
- Voriconazolul nu are activitate împotriva infecțiilor cu *Mucorales*.

Voriconazolul și L-AMB sunt asociate cu deficiențe în ceea ce privește siguranța, tolerabilitatea și administrarea tratamentului. Aceste doua alternative pot avea restricții de utilizare la anumiți pacienți imunocompromiși, tratați anterior cu mai mulți agenți terapeutici și/sau incapabili de a tolera tratamentul. Voriconazolul este asociat cu rate ridicate de evenimente adverse la nivelul sistemului nervos, pielii, ochilor și ficatului și de asemenea este responsabil de o serie de interacțiuni medicamentoase, limitând astfel sau restricționând utilizarea concomitentă a imunosupresoarelor.

L-AMB este asociat cu toxicitate clinică relevantă, în special manifestată prin creșterea creatininei serice la doze mari, ceea ce poate necesita reducerea dozei și întreruperea tratamentului. L-AMB este disponibil numai pentru administrare intravenoasă, fapt ce limitează confortul administrării, deoarece pacienții nu pot trece de la i.v. la terapia orală și, prin urmare, din spital la îngrijirea la domiciliu, ceea ce poate duce la creșterea duratei internării în spital .

Având în vedere limitările tratamentelor existente și rezultatele suboptimale cu care se confruntă pacienții, persistă o mare nevoie medicală nesatisfăcută pentru terapii autorizate care au acțiune împotriva speciilor de *Aspergillus* și *Mucorales*, cu toxicitate scăzută, administrare simplă și care sunt adecvate pentru a fi utilizate la pacienți diagnosticați cu aspergiloză invazivă sau mucormicoză.

CRESEMBA® (isavuconazol) este un agent antifungic azol indicat în Uniunea Europeană la adulți pentru tratamentul aspergilozelor invazive și a mucormicozelor la pacienții pentru care amfotericina B este inadecvată (de exemplu, ca tratament de salvare pentru pacienții refractari sau intoleranți la amfotericină B). Isavuconazol are activitate anti-fungică împotriva *Aspergillus* și *Mucorales* , oferind astfel o alternativă terapeutică foarte



necesară medicilor curanți. Utilizarea acestei alternative terapeutice poate contribui la atenuarea riscului crescut de mortalitate asociat tratamentului întârziat și la reducerea riscului de mucormicoză asociată cu utilizarea extinsă a voriconazolului .

CRESEMBA® are o eficacitate comparabilă și oferă avantaje legate de siguranță față de tratamentele actuale.

- CRESEMBA® si-a dovedit eficacitatea în aspergiloza invazivă și mucormicoză, cu rate de supraviețuire comparabile cu cele ale voriconazolului și, respectiv, cu amfotericina B .

- În plus, CRESEMBA® este, în general, bine tolerat și adecvat pentru utilizare la pacienții dificil de tratat . Din punctul de vedere al profilului de siguranță, față de voriconazol, este asociat cu rate ale evenimentelor adverse moderate / severe semnificativ mai scăzute și cu mult mai puține evenimente adverse legate de tratament (inclusiv afectare la nivelul ochilor, tulburări hepatice și tulburări la nivelul pielii) precum și întreruperi ale tratamentului datorate evenimentelor adverse .

CRESEMBA® prezintă o serie de avantaje în comparație cu voriconazol și L-AMB legate de administrare și utilizare.

- Are un risc mai scăzut al interacțiunilor medicamentoase în comparație cu voriconazolul, reducând complexitatea administrării la pacienții care primesc mai multe medicamente concomitent .

- În plus, spre deosebire de voriconazol i.v., CRESEMBA® poate fi utilizat fără ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală și nu a demonstrat toxicitatea renală observată la L-AMB.

- CRESEMBA® are farmacocinetică liniară, fapt ce nu impune monitorizarea atentă a administrării medicamentului așa cum este necesar pentru tratamentul majorității pacienților diagnosticați cu aspergiloză invazivă și care primesc voriconazol sau alte antifungice azolice.

- Ajustarea dozei nu este necesară pentru vârstnici sau pacienți cu insuficiență renală, inclusiv cei cu boală renală în stadiu terminal, pacienți cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată.

- Spre deosebire de voriconazol și L-AMB, unde sunt necesare ajustări ale dozei bazate pe greutate, CRESEMBA® are o un regim de dozare simplu, o dată pe zi, după o doză inițială de încărcare de două zile.

- În plus, biodisponibilitatea orală ridicată pentru CRESEMBA® (98%) permite o tranziție convenabilă de la administrarea i.v. la terapia orală pentru aceeași doză. Aceasta tranziție nu este posibilă pentru L-AMB deoarece nu are o formulare orală.

- Efectele alimentelor și ale pH-ului nu influențează tratamentul cu CRESEMBA®, ceea ce înseamnă că se poate administra independent de regimul alimentar.

Pe lângă beneficiile sale clinice, CRESEMBA®, a demonstrat și o valoare economică.

- Un studiu farmaco-economic desfășurat în SUA în anul 2017 a demonstrat un raport cost-beneficiu favorabil în comparație cu voriconazol pentru tratamentul pacienților spitalizați cu aspergiloză invazivă .



- O serie de studii publicate în mai multe țări europene au demonstrat o reducere de costuri în favoarea CRESEMBA® în raport cu L-AMB pentru tratamentul aspergilozelor invazive și a mucormicozelor .
- La pacienții cu aspergiloză invazivă și afectarea funcției renale, CRESEMBA® reduce costurile în comparație cu voriconazol prin reducerea semnificativă a duratei de spitalizare .

Ghidurile recente recomandă CRESEMBA® ca tratament standard / gold standard pentru aspergiloza invazivă pulmonară la pacienții cu afecțiuni maligne hematologice. În plus, CRESEMBA® a demonstrat o eficacitate similară cu L-AMB pentru tratamentul infecțiilor cauzate de *Mucorales*.

În concluzie, spectrul larg de acțiune, eficacitatea comparabilă cu terapiile curente, profilul de siguranță favorabil, îmbunătățirea utilizării și valoarea economică adăugată față de terapiile standard actuale fac din CRESEMBA® o opțiune de tratament valoroasă pentru pacienții diagnosticați cu aspergiloză invazivă sau mucormicoză, în special la pacienții imunocompromiși, ce au fost tratați anterior cu mai mulți agenți terapeutici și/sau pentru cei care nu pot tolera opțiunile terapeutice actuale din cauza toxicității crescute.

3. Locul Isavuconazol în strategia terapeutică

CRESEMBA® este un medicament desemnat „medicament orfan” la data de 4 iulie 2014 pentru tratamentul aspergilozei invazive. Avizul COMP (EMA/COMP/306060/2014) care a stat la baza desemnării inițiale a medicamentului orfan în 2014 s-a bazat pe următoarele motive:

- ❖ gravitatea afecțiunii;
- ❖ medicamentul este destinat diagnosticării, prevenirii sau tratamentului unei boli amenințătoare de viață, sau cronic debilitante, care afectează nu mai mult de 5 din 10.000 de persoane din Uniunea Europeană;

În momentul desemnării ca medicament orfan, aspergiloza invazivă afecta mai puțin de 2 din 10.000 de persoane din Uniunea Europeană. Acest lucru a fost echivalent cu un număr aproximativ de 102.000 de persoane și este sub pragul pentru desemnarea medicamentelor orfane, respectiv 5 persoane din 10.000. Datele se bazează pe informațiile furnizate de sponsor și pe informațiile Comitetului pentru medicamente orfane (COMP). În raportul EPAR se notează că ambele afecțiuni continuă să fie asociate cu rate mari de mortalitate și există o nevoie medicală neacoperită în ceea ce privește medicamente antifungice eficiente pentru tratamentul acestui tip de afecțiuni.

În raportul publicat pe site-ul autorității în domeniul evaluării tehnologiilor medicale din Franța este menționat medicamentul Cresemba 100 mg comprimate, 200 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă precum și indicația de la punctul 1.9. Concluzia Comisiei de Transparență, conform avizului datat 16 martie 2016 a fost :



- Beneficiul terapeutic estimat (SMR) prezentat de medicamentul Cresemba în indicația: „aspergiloza invazivă” a fost considerat **important**. Cresemba nu aduce o îmbunătățire a beneficiului clinic oferit (rating ASMR V) la pacienții cu aspergiloză invazivă.

Aspergiloza și mucormicoza sunt infecții fungice invazive (IFI). Acestea sunt infecții severe, oportuniste, care apar în principal la persoanele imunocompromise. Aspergiloza invazivă este o IFI legată de o ciupercă din genul *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus* în mai mult de 80% din cazuri), care se dezvoltă cel mai adesea la pacienții cu hemopatie malignă (> 50%) sau în urma unui transplant alogenic de celule stem hematopoietice (21%). Contaminarea se face în principal prin inhalarea sporilor din mediul înconjurător. Localizarea pulmonară este cea mai frecventă cu o simptomatologie care implică febră și manifestări respiratorii (dispnee, dureri toracice, hemoptizii). De asemenea, sunt posibile manifestări extra-respiratorii în urma diseminării prin sânge către alte organe (creier, os, ficat, piele etc.).

Diagnosticul este dificil de stabilit și, în general, se bazează pe un cumul de argumente clinice, radiologice și biologice, care diferă în funcție de profilul pacientului. Testul seric Galactomannan poate permite diagnosticul și tratamentul precoce, în special la pacienții grav neutropenici.

În Franța, aspergiloza invazivă reprezintă 20 până la 50% din IFI, cu o incidență estimată la 1,4/100.000, crescând cu aproximativ 4% pe an în ultimii zece ani și aproape 850 de pacienți spitalizați în fiecare an. Aceasta reprezintă principala cauză de morbiditate și mortalitate la pacienții care primesc un transplant alogenic de celule stem hematopoietice. Mortalitatea este în prezent de 40 până la 70% în funcție de răspândire și de comorbidități, dar ajunge la 100% în absența tratamentului. Tratamentul inițial se bazează pe administrarea intravenoasă de voriconazol (VFEND) sau amfotericină lipozomală B (AmBisome) atunci când voriconazolul este contraindicat. Se ia în considerare apoi administrarea orală de voriconazol sau posaconazol. Îndepărtarea chirurgicală a leziunii provocată de *aspergillus* poate fi de asemenea folosită alături de terapia antifungică.

Amfotericina B este un antibiotic cu structură macrolidă polienică cu acțiune fungicidă sau fungistatică în funcție de concentrație și/sau ciupercă. Prin centrii săi activi (lipofili și hidrofilii) se leagă ireversibil de structurile steroidice ale membranelor fungice – mai ales de ergosterol – dezorganizând permeabilitatea. Adicional, Amfotericina B lezează celulele fungice prin procese oxidative. Toxicitatea mare a acesteia îi limitează utilizarea sistemică. Administrarea sistemică are loc numai în condiții de spitalizare cu monitorizarea funcției renale, formulei sanguine și a echilibrului electrolitic.

Comparatorii clinici relevanți enumerați de Autoritatea Franceză sunt : Vfend (voriconazol), Noxafil (posaconazol), Sporanox și gnericele (itraconazol), Fungizone (Amfotericina B), Abelcet (Amfotericina B lipidică), AmBisome (amfotericina B liposomală), Cancidas (caspofungin), Ancotil (flucitozin).



Cresemba este un antimicotic triazolic pe bază de itraconazol disponibil sub formă orală și intravenoasă cu biodisponibilitate orală ridicată (98%).

Doza de întreținere recomandată corespunde a două capsule (echivalentul a 200 mg izavuconazol) o dată pe zi, administrate ca doză zilnică. Spre deosebire de voriconazol, acesta poate fi utilizat la pacienții cu boală renală și nu necesită ajustarea dozei când se administrează în combinație cu ciclosporină, sirolimus și tacrolimus.

Aspergiloza invazivă:

În studiul SECURE, efectuat la 516 pacienți care nu au primit profilaxie pe bază de antifungic triazolic, durata mediană a tratamentului cu isavuconazol a fost de 54 de zile [1 până la 102 zile] și durata mediană a tratamentului cu voriconazol a fost de 51 de zile [1-88 zile] la pacienții cu aspergiloză invazivă dovedită sau probabilă. Non-inferioritatea isavuconazolului în raport cu voriconazolul a fost demonstrată cu privire la rata mortalității pentru toate cauzele la 42 de zile de la începutul tratamentului (obiectiv principal) în intenția modificată de a trata populația (limita superioară a CI 95% din diferența ajustată între cele două tratamente [-7,759%; 5,683%] mai mică decât limita de non-inferioritate predefinită în protocol [10%]).

Rezultatele au fost consecvente pentru diferitele populații analizate și în special la pacienții cu aspergiloză invazivă dovedită micologic sau probabilă (131/527 pacienți).

Aceste rezultate trebuie totuși interpretate cu precauție, din cauza numărului mare de întreruperi premature ale tratamentului (mai mult de jumătate dintre pacienți), a valorii pragului de non-inferioritate (10% din punct de vedere al mortalității) și al absenței monitorizării farmacologice pentru voriconazol. Fiind vorba de un studiu de non-inferioritate la o boală care duce la o mortalitate semnificativă, răspunsul clinic general ar fi trebuit să fie principalul obiectiv, mai relevant din punct de vedere clinic. Pentru acest criteriu rezultatele au fost în favoarea voriconazolului. Întreruperile tratamentului din cauza răspunsului terapeutic insuficient au fost mai multe în grupul isavuconazol (15% versus 9% în grupul voriconazol) iar numărul pacienților cu eșec la tratament nu a fost comunicat ulterior.

Decesele cauzate de infecție au fost, de asemenea, mai numeroase în grupul izavuconazol (15% față de 9% în grupul voriconazol). În această indicație, datele privind eficacitatea studiului VITAL sunt limitate pentru și nu pot fi luate în considerare, iar datele care compară isavuconazolul cu amfotericina B liposomală la pacienții cu insuficiență renală sau intolerant la voriconazol sunt absente.

Aspergiloza invazivă:

În prezent, tratamentul de primă intenție pentru aspergiloza invazivă se bazează pe administrarea intravenoasă de voriconazol (VFEND) sau amfotericină liposomală B (AmBisome) dacă voriconazolul este contraindicat. O administrare orală cu voriconazol sau posaconazol este ulterior luată în calcul. Rezecția chirurgicală a leziunii provocată de aspergillus poate fi de asemenea asociată cu terapia antifungică.



Pe baza datelor clinice, CRESEMBA este o alternativă la opțiunile de tratament de primă linie în tratamentul aspergilozei invazive, în special la pacienții cu insuficiență renală. După o estimare făcută pornind de la datele PMSI de către Bitar și colaboratorii, incidența aspergilozei invazive a fost de 1,8 cazuri la 100.000 în anul 2010.

Populația țintă:

Populația țintă este reprezentată de pacienți cu:

- aspergiloză invazivă sau
- mucormicoză pentru care tratamentul cu amfotericina B este contraindicat.

Luând în considerare datele mai sus menționate și luând în calcul populația Franței în anul 2015 (66,3 milioane de locuitori conform datelor INSEE11), populația eligibilă pentru Cresemba în indicația aspergiloză invazivă a putut fi estimată la aproximativ 1200 de pacienți pe an.

4. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

Evaluările internaționale din Franța, Marea Britanie și Germania pentru DCI **Isavuconazolum** cu indicația "tratamentul aspergilozei invazive la pacienții adulți", sunt listate în tabelul următor:

Tabel 1: Concluziile rapoartelor de evaluare internațională a medicamentului Isavuconazolum cu indicația menționată mai sus:

Autoritatea de evaluare a tehnologiilor medicale	Data	Referința	Concluzii raport
HAS	16.03.2016		BT1-important
NICE		N/A	Raport nepublicat
SMC	04.03.2016	1129/16	Este acceptat ca opțiune terapeutică în indicația menționată în cadrul NHS Scoția
IQWIG	15.02.2016 G15-12		
G-BA	04.05.2016		

5 . RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că isavuconazolum, este rambursat în **14** state membre ale Uniunii Europene:

Țara	Compensare (da/nu)	Nivel de compensare	Condiții de prescriere (inclusiv restricții) (da/nu)	Protocol de prescriere
------	--------------------	---------------------	--	------------------------



Austria	Da	100%	Nu	Nu se aplică
Belgia	Nu	Nu se aplică	Nu se aplică	Nu se aplică
Bulgaria	Nu	Nu se aplică	Nu se aplică	Nu se aplică
Cipru	Nu	Nu se aplică	Nu se aplică	Nu se aplică
Croația	Nu	Nu se aplică	Nu se aplică	Nu se aplică
Republica Cehă	Nu	Nu se aplică	Nu se aplică	Nu se aplică
Danemarca	Da	100% compensat	Nu	Nu
Estonia	Nu	Nu se aplică	Nu se aplică	Nu se aplică
Finlanda	Da	100% compensat	Nu	Nu
Franta	Da	100% compensat	Nu	Nu
Germania	Da	100% compensat	Nu	Nu
Grecia	Da	100% compensat	Nu	Nu
Ungaria	Nu	Nu se aplică	Nu se aplică	Nu se aplică
Irlanda	Da	100% compensat	Nu	Nu
Italia	Da	100% compensat	Nu	Nu
Letonia	Nu	Nu se aplică	Nu se aplică	Nu se aplică
Lituania	Nu	Nu se aplică	Nu se aplică	Nu se aplică
Luxemburg	Da	100% compensat	Nu	Nu
Malta	Nu	Nu se aplică	Nu se aplică	Nu se aplică
Marea Britanie	Da	100% compensat	Nu	Nu
Olanda	Da	100% compensat	Nu	Nu
Polonia	Nu	Nu se aplică	Nu se aplică	Nu se aplică
Portugalia	Da	100% compensat	Nu	Nu
Slovacia	Nu	Nu se aplică	Nu se aplică	Nu se aplică
Slovenia	Nu	Nu se aplică	Nu se aplică	Nu se aplică
Spania	Da	100% compensat	Nu	Nu
Suedia	Da	100% compensat	Nu	Nu

6. PUNCTAJ OBȚINUT

Criteriu de evaluare	Nr. puncte
Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10 000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nici o metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu terapeutic semnificativ celor care suferă de această afecțiune	55
Statutul de compensare al DCI ISAVUCONAZOLUM în statele membre ale UE – 14 state	25

TOTAL PUNCTAJ

80

7. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI **isavuconazolum** pentru indicația: *”tratamentul aspergilozei invazive la adulti”*, **întrunește punctajul de admitere necondiționată** în Lista care cuprinde 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.

8. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Isavuconazolum pentru indicația: *” tratamentul aspergilozei invazive la pacientii adulti”*.

9. BIBLIOGRAFIE

1. RCP Cresemba - https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190311144207/anx_144207_ro.pdf
2. Raportul Comisiei de Transparența Avis du 16 mars 2016 du collège de la Haute Autorité de Santé https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14849_CRESEMBA_PIC_INS_Avis2_CT14849.pdf
3. SMC Isavuconazolum 200mg powder for concentrate for solution for infusion and 100mg hard capsules (Cresemba®) SMC No. (1129/16) - https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1874/isavuconazole_cresemba_final_march_2016_for_website.pdf
4. Bassetti, M., et al., Three major achievements of the Infections Disease Group. European Journal of Cancer Supplements, 2012;10(1):88-93.
5. Maertens, J.A., et al., Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by Aspergillus and other filamentous fungi (SECURE): A phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. The Lancet, 2016;387(10020):760-9

Raport finalizat în data de: 28.04.2020

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