



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: ISAVUCONAZOLUM

INDICAȚIA: la adulți pentru tratamentul aspergilozei invazive

Data depunerii dosarului

21.03.2023

Numărul dosarului

9051

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 aspergilozei invazive. 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. Nu mestecați, zdrobiți, dizolvați sau deschideți capsulele.

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 hematopietice
- 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, naftcilină 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 hematopietice
- pacienții cu hemopatie malignă

Radiografia toracică ce evidențiază opacități pneumonice 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). Isavuconazolul 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; Paretezii; 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-glutamiltransferazei*
- *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 PRIVIND DIAGNOSTICUL ȘI MANAGEMENTUL BOLILOR CAUZATE DE ASPERGILLUS: ESCMID-ECMM-ERS – 2017 (European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases - European Confederation of Medical Mycology - European Respiratory Society)

Pacienții adulți fără afecțiuni hematologice maligne

Epidemiologie

Aproximativ 43% - 80% din cazurile de aspergiloză invazivă apar la pacienții fără afecțiuni hematologice maligne, deși acești pacienți sunt rar incluși în studiile cu medicamente antifungice. Proportia acestor pacienți este mai crescută atunci când sunt expuși la concentrații de spori de >25 CFU/m³ în aerul spitalului. Populațiile non-hematologice cu risc pentru aspergiloză invazivă includ pacienții cu transplant de organ, pacienții tratați cu glucocorticosteroizi în doze mari prelungite sau cu alte imunosupresoare, pacienții cu SIDA sau neoplazie avansată, boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC), insuficiență hepatică, ciroză hepatică sau gripă, precum și pacienții în

stare critică internată la terapie intensivă. Acești pacienți frecvent nu îndeplinesc criteriile EORTC/MSG ce definesc aspergiloza invazivă. Confirmarea diagnosticului poate veni tardiv, ceea ce duce la rate mari de mortalitate. În același timp, în comparație cu pacienții hematologici, pot apărea mai frecvent interacțiunile medicament-medicament și toxicitatea.

Aspergiloza invazivă poate afecta 0,3% dintre pacienții cu ciroză hepatică. Atât insuficiența hepatică acută, cât și ciroza avansată, în principal hepatita alcoolică tratată cu glucocorticosteroizi, sunt recunoscuți ca factori de risc. Un nivel scăzut de suspiciune clinică explică faptul că 53% din cazurile de aspergiloză invazivă la pacienții cu ciroză sunt recunoscute doar post-mortem și că boala hepatică este asociată independent cu mortalitatea asociată aspergilozei invazive.

Aspergiloza invazivă a fost, de asemenea, descrisă la pacienții aparent imunocompetenți într-o stare critică ca o complicație a sindromului de detresă respiratorie acută, BPOC, gripă, pneumonie, arsuri, infecție bacteriană severă, intervenții chirurgicale și malnutriție. Incidența este de 4 până la 6/1000 de internari la terapie intensivă și mortalitatea este mai mare de 70% în majoritatea studiilor. Tratamentul cu glucocorticosteroizi a fost factorul major al gazdei și, la fel ca la pacienții cu ciroză sau HIV pozitiv, frecvent diagnosticul este stabilit tardiv. Persoanele cu BPOC care necesită glucocorticosteroizi reprezintă un grup cu o mortalitate deosebit de mare. Factorii de risc includ internarea într-o unitate de terapie intensivă, insuficiența cardiacă cronică și tratamentul cu antibiotice și, mai ales, doza cumulată de glucocorticosteroizi.

Aspergiloza pulmonară și cerebrală este predominantă în aceste populații, dar pot apărea și boli diseminate, forme fulminante și atipice. Sensibilitatea majorității metodelor de diagnostic este mai scăzută la pacienții non-hematologici. Izolarea *Aspergillus* din culturi respiratorii are o valoare predictivă pozitivă mult mai mică, astfel încât supradiagnosticul trebuie prevenit. În acest context, prezentarea angioinvazivă inclusă în criteriile EORTC/MSG este mai puțin frecventă. Prezentarea radiologică invazivă a căilor respiratorii a fost prezentă la 37% dintre primitorii de transplant cardiac și a fost asociată cu diagnostic întârziat și prognostic nefavorabil. La pacienții cu BPOC și HIV pozitivi, cea mai frecventă prezentare radiologică a fost infiltratul alveolar. Experiența cu biomarkeri și PCR este încă limitată în aceste populații, dar combinația a cel puțin două metode diferite pare a fi cea mai bună abordare de diagnosticare.

Tratament

Stabilirea unui diagnostic cert de aspergiloza invazivă reprezintă o provocare pentru clinicieni. Definițiile EORTC/MSG sunt concepute numai pentru studii clinice. Pentru luarea deciziilor clinice, aceste definiții ar putea avea un rezultat dăunător, deoarece confirmarea unui diagnostic dovedit sau probabil ar întârzia începerea terapiei. Orice pacient cu risc considerat de clinicianul responsabil ca având aspergiloza invazivă ar trebui să primească terapie antifungică. Medicii ar trebui să ia în considerare trecerea de la terapia intravenoasă la terapia orală la pacienții stabili. Durata tratamentului depinde de răspunsul clinic și de recuperarea sistemului imunitar.

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 aceleași 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 aspergilozei invazive”, 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 Iulie 2014, înregistrată în Registrul comunitar al produselor medicamentoase orfane cu numărul EU/3/14/1284, medicamentului cu DCI ISAVUCONAZOLUM i-a fost atribuită desemnarea de **medicament orfan** pentru tratamentul aspergilozei invazive.

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, 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 :

"Siguranța și eficacitatea isavuconazolului în tratamentul pacienților cu aspergiloză invazivă au fost evaluate în cadrul unui studiu clinic randomizat, dublu orb, controlat activ, realizat la 516 pacienți cu infecție fungică invazivă cauzată de specii de *Aspergillus* sau alți fungi filamentoși.(...)Durata maximă de tratament definită de protocol a fost de 84 de zile. Durata medie de tratament a fost de 45 de zile".

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 45 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 43 zile = 86 capsule

Costul tratamentului/an = 98 capsule x 199,63 lei = 19.563,74 lei => costul mediu lunar = 1630,31 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	1630,31 lei	1304,25 lei	815,16 lei	163,03 lei	3.000 lei	600 lei	300 lei

Coplată pentru un nivel de compensare 90% (sublista A) reprezintă 163,03 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 aspergilozei invazive" cu adresabilitate pentru pacienții cu patologii din sfera ORL, care nu au un diagnostic oncologic, infecție HIV/SIDA sau 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. DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF ASPERGILLUS DISEASES ([www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(18\)30051-X/fulltext](http://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(18)30051-X/fulltext))
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