

RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR

Revisão Francisca

DCI – Isavuconazol

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	PVH	PVH c/ IVA	Titular de AIM
5680764	Cresemba	1 Frasco contendo Pó para concentrado para solução para perfusão doseado a 200 mg	*	*	Actelion Registration, Ltd.
5680772	Cresemba	14 Cápsulas doseadas a 100 mg	*	*	Actelion Registration, Ltd.

* Os preços foram comunicados aos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde

Data de autorização de utilização: 13/08/2018

Duração da autorização de utilização – 2 anos

Estatuto quanto à dispensa – Medicamento Sujeito a Receita Médica

Medicamento órfão: Sim ☒ Não ☐

Classificação Farmacoterapêutica: 1.2 Antifúngicos

Código ATC: J02AC - Triazole derivatives

Indicações Terapêuticas constantes do RCM: CRESEMBA está indicado para adultos, para o tratamento de aspergilose invasiva e de mucormicose em doentes para os quais a anfotericina B não é adequada.

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação: Todas as indicações aprovadas (vide secção anterior).

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida: Todas as indicações para as quais foi solicitada avaliação (vide secção anterior).

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação atualizada, consultar o [Infomed](http://infomed.gov.pt).

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

No âmbito da avaliação farmacoterapêutica do medicamento nas indicações terapêuticas para as quais foi solicitada, foi concluído que existe indicação de comparabilidade entre o fármaco em avaliação, e os comparadores considerados, no tratamento primário da aspergilose invasiva.

Relativamente, à utilização do medicamento em avaliação no tratamento de doentes adultos com mucormicose invasiva (no caso de resistência ou intolerância à anfotericina B), foi concluído que existe uma sugestão de comparabilidade, entre o fármaco em avaliação, e os comparadores considerados.

Na avaliação económica do medicamento foi realizada uma análise de minimização de custos entre o medicamento em avaliação e a alternativa de tratamento considerada, tendo sido concluído que o custo da terapêutica com o medicamento Cresemba é inferior ao custo das terapêuticas alternativas.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Propriedades farmacológicas	O isavuconazol é a parte ativa formada após a administração oral ou intravenosa de sulfato de isavuconazónio. O sulfato de isavuconazónio é um fármaco antifúngico derivado dos triazóis que constitui o pró-fármaco da substância ativa isavuconazol. Após absorção por via oral ou administração intravenosa, o sulfato de isavuconazónio é biotransformado pelo efeito de esterases plasmáticas na substância ativa com uma biodisponibilidade absoluta de 98% e um Tmax de 2 a 3 horas. O perfil de distribuição sistémica do isavuconazol é considerado apropriado ao tratamento de infeções sistémicas com componente pulmonar e das vias aéreas superiores, tendo distribuição ao nível do sistema nervoso central e da placenta. A eliminação é praticamente através de metabolismo hepático, não sendo afetado de modo significativo pela disfunção renal. Tal como os congéneres da classe, atua através da inibição da síntese do ergosterol, que é um dos principais componentes da membrana celular fúngica, inexistente no homem, do que resulta uma elevada especificidade de ação característica dos fármacos desta classe. O efeito terapêutico exerce-se através da inibição da enzima dependente do citocromo P450 alfa-metilase do lanosterol, o principal precursor do ergosterol da membrana fúngica, levando a uma acumulação dos precursores em excesso e a uma carência de ergosterol da membrana, que acaba por perder a sua integridade. Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.
Comparador selecionado	Voriconazol
Valor terapêutico acrescentado	No âmbito da avaliação farmacoterapêutica do medicamento nas indicações terapêuticas para as quais foi solicitada, foi concluído que existe indicação de comparabilidade entre o fármaco em avaliação, e os comparadores considerados, no tratamento primário da aspergilose invasiva. Relativamente, à utilização do medicamento em avaliação no tratamento de doentes adultos com mucormicose invasiva (no caso de resistência ou intolerância à anfotericina B), foi concluído que existe uma sugestão de comparabilidade entre o fármaco em avaliação, e os comparadores considerados. Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos: Para a indicação “tratamento de adultos com aspergilose invasiva” – Um estudo randomizado, de fase 3, em dupla ocultação, numa população de

	doentes adultos com aspergilose invasiva maioritariamente no contexto de doença maligna hematológica mostrou que o isavuconazole utilizado como terapêutica de primeira linha é não inferior ao voriconazol em relação ao outcome “mortalidade global”. – Uma meta-análise em rede numa população de doentes adultos com aspergilose invasiva maioritariamente no contexto de doença maligna hematológica sugeriu que o isavuconazol, como terapêutica de primeira linha, é comparável ao voriconazol e à anfotericina B, em relação ao outcome “resposta favorável”. – A maioria dos doentes teve eventos adversos, mas a sua incidência foi semelhante à do comparador (voriconazol). Para a indicação “tratamento de adultos com mucormicose” – Um estudo não randomizado, com mono-braço, que avaliou a eficácia e a segurança do isavuconazol no tratamento primário da mucormicose invasiva comparada com a de uma coorte de doentes com mucormicose invasiva tratada com anfotericina B, num estudo de caso-controlo, sugeriu que o isavuconazol é comparável à anfotericina B no que diz respeito à mortalidade global. Este estudo foi classificado como de muito baixa qualidade. – A análise da eficácia e segurança do isavuconazol no tratamento da mucormicose em doentes com resistência ou intolerância a outros anti-fúngicos, não permitiu tirar conclusões pelo número diminuto de doentes incluídos
--	---

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Termos de comparação	Posologia média diária conforme RCM aprovado
Tipo de análise	Análise minimização de custos
Vantagem económica	Procedeu-se a uma análise de minimização de custos entre o medicamento em avaliação e a alternativa de tratamento considerada. Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com o medicamento Cresemba é inferior ao custo das terapêuticas alternativas.

4. CONDIÇÕES CONTRATUAIS

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. RCM do medicamento Cresemba
2. Maertens JA 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. *Lancet* 2016;387:760-769
3. PHMR. Network meta-analysis (isavuconazole). Version 1DF. July 2015
4. Pauw BD et al. Revised definitions of invasive fungal disease from European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008;46:1813-1821
5. Leenders ACAP et al. Liposomal amphotericin B compared with amphotericin B deoxycholate in the treatment of documented and suspected neutropenia-associated invasive fungal infections. *Br J Haematol* 1998;103:205-212
6. Herbrecht R et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002;347:408-415
7. Marty FM et al. Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis. *Lancet Infect Dis* 2016;16:828-837
8. Thomas F. Patterson, George R. Thompson, III, David W. Denning, Jay A. Fishman, Susan Hadley, Raoul Herbrecht, Dimitrios P. Kontoyiannis, Kieren A. Marr, Vicki A. Morrison, M. Hong Nguyen, Brahm H. Segal, William J. Steinbach, David A. Stevens, Thomas J. Walsh, John R. Wingard, Jo-Anne H. Young, and John E. Bennett . Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2016 : ciw326v1-ciW326
9. Vehreschild JJ, Birtel A, Vehreschild MJ, Liss B, Farowski F, Kochanek M. Mucormycosis treated with posaconazole: review of 96 case reports. *Crit Rev Microbiol*. 2012 Aug 24
10. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis 2013 First published: 9 March 2014