



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

**DCI: COMBINAȚII (DARUNAVIRUM+COBICISTATUM+ EMTRICITABINA+ TENOFOVIR
ALAFENAMIDA)**

INDICAȚIA:

**tratamentul infecției cu virusul imunodeficienței umane tip 1 (HIV-1) la adulți și
adolescenți (cu vârsta de 12 ani și peste, cu greutate corporală de cel puțin 40 kg)**

Data depunerii dosarului

20.02.2019

Numărul dosarului

21210

PUNCTAJ: 80





1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Combinații (Darunavirum + Cobicistatum + Emtricitabina + Tenofovir Alafenamida)
1.2. DC: **Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg comprimate filmate**
1.3. Cod ATC: J05AR22
1.4. Data eliberării APP: 21.09.2017
1.5. Deținătorul de APP: Janssen-Cilag International NV, Belgia
1.6. Tip DCI: nou, curativ care se adresează unor patologii infecțioase, transmisibile, cu impact major asupra sănătății
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	comprimat filmat
Concentrația	800 mg/150 mg/200 mg/10 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	Flacon x 30 compr. film.

- 1.8. Preț conform OMS 1468/2018 actualizat :

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	3,927.30 RON lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	130,91 RON /cp.

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

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Symtuza este indicat pentru tratamentul infecției cu virusul imunodeficienței umane tip 1 (HIV-1) la adulți și adolescenți (cu vârsta de 12 ani și peste, cu greutate corporală de cel puțin 40 kg)*	1 comprimat filmat o dată pe zi**	Tratament cronic

*Utilizarea Symtuza trebuie să fie ghidată de testarea genotipului.

**Un comprimat filmat de Symtuza administrat o dată pe zi în timpul mesei poate fi utilizat la pacienții tratați anterior cu medicamente antiretrovirale, însă fără mutații care asociază rezistență la darunavir (MAR-DRV)* și care prezintă în plasmă ARN HIV-1 < 100000 copii/ml și număr de celule CD4+ ≥ 100 celule x 10⁶/l

* MAR-DRV: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Deoarece la pacienții cu vârsta de 65 ani și peste sunt disponibile informații limitate, Symtuza trebuie utilizat cu precauție la această categorie de pacienți.

Insuficiență hepatică



Nu este necesară ajustarea dozei de Symtuza la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Clasa A conform clasificării Child-Pugh) sau moderată (Clasa B conform clasificării Child-Pugh), însă Symtuza trebuie utilizat cu precauție în cazul acestor pacienți, deoarece substanțele active darunavir și cobicistat din compoziția Symtuza sunt metabolizate în sistemul hepatic.

Symtuza nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Clasa C conform clasificării Child-Pugh), motiv pentru care administrarea Symtuza este contraindicată la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei de Symtuza la pacienții cu o rată de filtrare glomerulară estimată conform formulei Cockcroft-Gault (RFG_{CG}) ≥ 30 ml/min. Tratamentul cu Symtuza nu trebuie inițiat la pacienți cu RFG_{CG} < 30 ml/min, deoarece nu există date disponibile cu privire la utilizarea Symtuza la această categorie de pacienți. Tratamentul cu Symtuza trebuie întrerupt la pacienții cu RFG_{CG} care scade sub 30 ml/min în timpul tratamentului.

Copii și adolescenți

Nu s-a stabilit încă siguranța și eficacitatea Symtuza la copii cu vârste cuprinse între 3 și 11 ani sau care au o greutate corporală < 40 kg. Nu există date disponibile. Symtuza nu trebuie utilizat la pacienții copii cu vârsta sub 3 ani din motive de siguranță.

Sarcină și postpartum

Tratamentul cu darunavir/cobicistat (două din componentele Symtuza) în timpul sarcinii duce la expunere redusă la darunavir (vezi pct. 4.4 și 5.2). Prin urmare, tratamentul cu Symtuza nu trebuie inițiat în timpul sarcinii, iar în cazul femeilor care rămân gravide în timpul tratamentului cu Symtuza tratamentul trebuie schimbat cu un regim alternativ.

2.HIV/SIDA ÎN EUROPA

În această regiune există aproximativ 2,4 milioane de persoane care trăiesc cu HIV. Regiunea Europeană a OMS este singura din întreaga lume în care numărul cazurilor noi de infecții cu HIV are o evoluție ascendentă.

Coinfecția SIDA-TBC în UE/EEA ca factor de risc major în evoluția defavorabilă a HIV/SIDA, în 2016, a înregistrat cea mai înaltă prevalență în Lituania și România, cu o medie europeană de 17%.

Cele mai mari valori ale incidenței HIV în regiunea UE/EEA, în 2016, s-au înregistrat la grupele de vârstă 25-29 ani pentru bărbați și 30-39 ani pentru femei. Cele mai mici valori au fost înregistrate la grupele de vârstă sub 15 ani, pentru ambele sexe.

În regiunea UE/EEA, se înregistrează o scădere a cazurilor de infecție HIV la bărbați în perioada 2007–2016, la grupele de vârstă 20–39 ani. La celelalte grupe de vârstă (respectiv 15–19 ani, 40–49 ani și 50 de ani și peste) a fost înregistrată o evoluție constantă.

În aceste scopuri, la nivel European, OMS (Organizația Mondială a Sănătății) a elaborat ghiduri pentru îmbunătățirea serviciilor de testare HIV. Aceste ghiduri oferă suport țărilor în vederea atingerii țintei de 90% persoane cu HIV diagnosticate până în 2020.

În regiunea europeană, la jumătate dintre persoanele care trăiesc cu HIV, virusul este identificat într-un stadiu tardiv al infecției (considerat când numărul de celule CD4 din sânge este sub 350/mm³, iar 30% din persoanele seropozitive sunt diagnosticate într-o etapă avansată a bolii (CD4 sub 200/mm³). Diagnosticul tardiv reprezintă un risc de evoluția neaforabilă a bolii.

3. HIV/SIDA ÎN ROMÂNIA

În **România**, domeniul HIV/SIDA beneficiază de Planul Național Strategic (PNS) pentru supravegherea, controlul și prevenirea cazurilor de infecție cu HIV/SIDA în perioada 2018–2020.

PNS a fost elaborat de către Ministerul Sănătății, în colaborare cu Comitetul Național de Coordonare a Programelor HIV/SIDA și de Control a Tuberculozei, cu sprijin financiar din partea Fondului Global de Luptă Împotriva HIV/SIDA, Tuberculozei și Malariei (GFATM).

PNS reprezintă politica sectorială a MS (Ministerului Sănătății) în domeniul supravegherii, controlului și prevenirii cazurilor de infecție cu HIV/SIDA în România.

PNS 2018–2020 are la bază prioritățile exprimate în cadrul Strategiei Naționale de Sănătate Publică 2014–2020 și urmărește respectarea angajamentelor naționale și internaționale asumate de Guvernul României,

Obiectivul general al PNS este reducerea incidenței HIV/SIDA și asigurarea accesului la tratament și îngrijire HIV/SIDA.

Compartimentul pentru Monitorizarea și Evaluarea Infecției HIV/SIDA în România din cadrul Institutului Național de Boli Infecțioase “Prof.Dr. Matei Balș” – a raportat la 31 decembrie 2017:

- un număr de 7.393 cazuri HIV și 15.587 cazuri SIDA;
- un număr de 196 cazuri cu vârste sub 15 ani și 14.642 cazuri cu vârste peste 20 ani;
- 12.447 cazuri care au primit tratament antiretroviral la nivelul anului 2017 (acoperire de 54%) (Tabel VIII). (11)

În 2017, în România, numărul cazurilor noi de HIV/SIDA a scăzut față de 2010 (de la 730 la 660). Chiar dacă numărul de cazuri noi este în scădere, numărul persoanelor infectate cu HIV a crescut la 16.000 în 2017, comparativ cu 13.3000 în 2010.

La 31 decembrie 2017 au fost înregistrate 6 cazuri de HIV/SIDA la copii sub 1 an (3 cazuri la sexul masculin și 3 cazuri la sexul feminin).

Cel mai mare număr de cazuri, 6.036 cazuri, a fost înregistrat la grupa de vârstă 25 –29 ani (3.289 cazuri la sexul masculin și 2.747 la sexul feminin).

Un grup vulnerabil îl reprezintă adolescenții și tinerii, pentru că sunt mai expuși în fața discriminării, stigmei și violenței, și AU acces limitat la servicii de diagnostic și tratament. Astfel, intervențiile de prevenire incluse în cadrul



PNS actual trebuie să asigure și accesul tinerilor (cu vârste între 15-24 ani) la servicii de prevenire, diagnostic și tratament a HIV/SIDA, prin concentrarea pe cunoașterea nevoilor specifice acestora și furnizarea de servicii corespunzătoare. În perioada 1992–2017, cel mai mare număr de cazuri noi de infecție HIV la sexul masculin a fost înregistrat la grupele de vârstă 20-29 ani (1.487), 30–39 ani (1.129) și 40-49 ani (414).

La sexul masculin, cele mai frecvente cazuri de noi infecții HIV s-au înregistrat la grupele vârstă: 5–9 ani (1.890), 1–4 ani (1.542) și 30–39 ani (1.434), la 31 decembrie 2017. La sexul feminin, la aceeași dată, s-au înregistrat cele mai multe cazuri la grupele de vârstă 5 – 9 ani (1415 cazuri), 1 – 4 ani (1050 cazuri) și 20 – 29 ani (927 cazuri).

În acest moment, în România, sunt 16.190 persoane infectate cu HIV luate în evidență, conform celor mai noi statistici, oferite la 3 decembrie 2019 de managerul Institutului Național de Boli Infecțioase „Prof. Dr. Matei Balș”. Din acestea, 9.793 sunt bărbați și 6.397 femei. Doar în acest an, în România au fost diagnosticate 506 cazuri noi de infecție cu HIV, în primele 9 luni. În general, sunt în jur de 700 de cazuri noi identificate în fiecare an.

4. TRATAMENTUL MEDICAMENTOS ANTIRETROVIRAL COMPENSAT ÎN ROMÂNIA

În prezent, tratamentul medicamentos compensat în România pentru infecția cu HIV se regăsește în Hotărârea de Guvern cu nr. 720 din 9 iulie 2008, actualizată în 3 iunie 2019, menționat la secțiunea C2, P1: *Programul național de boli transmisibile, Subprogramul de tratament și monitorizare a persoanelor cu infecție HIV/SIDA și tratamentul postexpunere, Medicația specifică antiretrovirală* și totalizează 30 de DCI-uri: Saquinavirum, Indinavirum, Ritonavirum, Nelfinavirum, Lopinavirum + ritonavirum, Fosamprenavirum, Atazanavirum, Tipranavirum, Darunavirum, Zidovudinum, Didanosinum, Stavudinum, Lamivudinum (concentrații de 10 mg/ml, 150 mg, și 300 mg) Abacavirum, Tenofovirum disoproxil fumarate, Emtricitabinum, Nevirapinum, Efavirenzum, Combinații Lamivudinum + Zidovudinum, Abacavirum + lamivudinum, Combinații (abacavirum + lamivudinum + zidovudinum), Enfuvirtidum, Dolutegravirum, Rilpivirinum, Combinații (Dolutegravirum + Abacavirum + Lamivudinum), Combinații (Darunavirum + Cobicistat), Combinații (Emtricitabinum + Tenofovirum), Combinații (Elvitegravir + Cobicistat + Emtricitabine + Tenofovir), Combinații (Emtricitabinum + Tenofovirum), Combinații (Efavirenzum + Emtricitabinum + Tenofovirum disoproxil).

5. INFORMAȚII PRIVIND RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Conform declarației pe propria răspundere a companiei deținătoare a autorizației de punere pe piață, medicamentul cu DCI Combinații (Darunavirum + Cobicistat + Emtricitabine + Tenofovir Alafenamida) este rambursat în **14** state membre ale Uniunii Europene: Belgia, Republica Cehă, Danemarca, Finlanda, Germania, Irlanda, Grecia, Italia, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Portugalia, Spania și Suedia.

6. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

La data întocmirii acestui raport,

HAS: Raportul de evaluare a combinației (Darunavirum+Cobicistatum+Emtricitabina+Tenofovir Alafenamida) utilizată pentru tratarea infecției cu HIV tipul 1, întocmit de autoritatea de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Franța a fost publicat pe site-ul instituției la data de 11 iulie 2018 și a concluzionat ca beneficiul terapeutic estimat (SMR) prezentat de combinația mai sus menționată este **insuficient**.

SMC: Consorțiul Scoțian al Medicamentului a publicat pe site-ul oficial raportul de evaluare a combinației (Darunavirum+Cobicistatum+Emtricitabina+Tenofovir Alafenamida) utilizată ca terapie pentru infecția cu HIV-1, cu aviz **pozitiv** de rambursare (SMC nr. 1290/18) fără restricții fata de RCP. SMC a aprobat initial utilizarea Rezolsta si Descovy®. Symtuza reprezintă o alternativă pentru cele două medicamente mai sus menționate sub forma unei singure tablete fără costuri suplimentare.

NICE: Institutul Național de Excelență în Sănătate și Îngrijiri Medicale din Anglia nu a publicat raportul de evaluare a combinației Darunavirum+Cobicistatum+ Emtricitabina+ Tenofovir Alafenamida).

IQWiG: Institutul pentru Evaluarea Calității și Eficienței în Asistența Medicală din Germania nu a publicat evaluarea combinației (Darunavirum+Cobicistatum+ Emtricitabina+ Tenofovir Alafenamida) ca terapie a infecției cu HIV1.

G-BA: Rezoluția pentru medicamentul Darunavirum+Cobicistatum+ Emtricitabina+ Tenofovir Alafenamida) a fost publicată pe site-ul Comitetului Federal Comun din Germania la data 16.03.2018 si a primit aviz **pozitiv** pentru rambursare.

Calculul costurilor terapiei cu DC Symtuza DCI Combinații (Darunavirum+Cobicistatum+ Emtricitabina+ Tenofovir Alafenamida):

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg comprimate este comercializat sub forma de cutie cu 1 flac. din PEID x 30 compr. film.

Conform RCP Symtuza - Schema terapeutică recomandată la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, care au o greutate corporală de cel puțin 40 kg, este de un comprimat administrat o dată pe zi în timpul mesei.

Costul anual al terapiei cu DC Symtuza este de 47.782,15 lei (365 x 130,91 lei).

7. PUNCTAJ

Criterii de evaluare	Punctaj
DCI noi curative care se adresează unei patologii infecțioase, transmisibile, cu impact major asupra sănătății publice	55
Numărul de state membre UE în care Symtuza este compensat -14 state	25
TOTAL	80

8. CONCLUZII

Conform O.M.S. 487/2017 care a modificat și a completat O.M.S. 861/2014, O.M.S. 1200/2014 și O.M.S. 387/2015, medicamentul **Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg** comprimate cu **DCI Combinații (Darunavirum+Cobicistatum+ Emtricitabina+ Tenofovir Alafenamida)** 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, sublista C- secțiunea C2, P1: A Programul Național de Boli Transmisibile – Subprogramul de Tratament si Monitorizare a Persoanelor cu Infecție HIV/SIDA si Tratamentul Postexpunere.*

9. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul **Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg** comprimate cu **DCI Combinații (Darunavirum+ Cobicistatum + Emtricitabina + Tenofovir Alafenamida)** cu indicația: „*indicat pentru tratamentul infecției cu virusul imunodeficienței umane tip 1 (HIV-1) la adulți și adolescenți (cu vârsta de 12 ani și peste, cu greutate corporală de cel puțin 40 kg)*”.

Raport finalizat in data de: 25.02.2020

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