



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: COMBINAȚII (DOLUTEGRAVIR + LAMIVUDINĂ)

INDICAȚIA:

Tratamentul infecției cu Virusul Imunodeficienței Umane (HIV 1) la adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani și greutate corporală de cel puțin 40 kg fără rezistență documentată sau suspectată clinic la clasa inhibitorilor de integrază sau față de lamivudină

Data depunerii dosarului

18.12.2019

Numărul dosarului

3909

Analiza de minimizare a costurilor releva un cost anual al tehnologiei propuse inferior față de costurile anuale, luate separat pentru componentele combinației



1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Combinații (**DOLUTEGRAVIR + LAMIVUDINĂ**)
- 1.2. DC: **Dovato 50 mg/300 mg comprimate filmate**
- 1.3. Cod ATC: J05AR25
- 1.4. Data eliberării APP: 01.07.2019
- 1.5. Deținătorul de APP: VIIV HEALTHCARE BV - OLANDA
- 1.6. Tip DCI: combinație în doză fixă a DCI-urilor compensate
- 1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	comprimat filmat
Concentrația	50 mg/300 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flac. din PEID prevazut cu capac cu sistem de închidere securizat pentru copii x 30 compr. film.

- 1.8. Preț conform OMS 1468/2018 actualizat :

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	2.959,90 RON lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	98,66 RON /cp.

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

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Dovato este indicat pentru tratamentul infecției cu virusul imunodeficienței umane (human immunodeficiency virus, HIV) tip 1 la adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani și greutate corporală de minimum 40kg, fără rezistență documentată sau suspectată clinic la clasa inhibitorilor de integrază sau față de lamivudină	Doza recomandată de Dovato la adulți și adolescenți este un comprimat de 50mg/300mg o dată pe zi.	Tratament cronic



Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Sunt disponibile date limitate cu privire la utilizarea de Dovato la pacienții cu vârsta de 65 ani și peste. Nu este necesară ajustarea dozelor.

Insuficiență renală

Dovato nu este recomandat la pacienții cu clearance al creatininei <50ml/min. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (grad Child-Pugh A sau B). Nu sunt disponibile date privind pacienții cu insuficiență hepatică severă (grad Child-Pugh C); prin urmare, Dovato trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Dovato la copiii cu vârsta sub 12 ani sau cu o greutate mai mică de 40 kg nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

2. Infecția HIV-SIDA

SIDA (sindromul imunodeficienței umane dobândite) este o afecțiune provocată de virusul imunodeficienței umane, **HIV**, care atacă și distruge progresiv sistemul imunitar al organismului. Virusul Imunodeficienței Umane (virusul HIV) este cel care, în urma infecției, declanșează Sindromul Imunodeficienței Umane (SIDA). Este important de reținut că nu toate persoanele infectate cu virusul HIV manifestă și SIDA. Această afecțiune apare în cazul persoanelor infectate cu HIV și conduce la o expunere mărită către infecții sau către anumite forme de cancer.

Infecția cu HIV progresa pe parcursul mai multor ani, trecând prin 4 stadii, perioadă în care se monitorizează diverși parametri:

- Clinic – nu este sugestiv;
- Imunologic – dat de încărcătura limfocitelor CD4+ și raportul CD4+/CD8+. Se consideră că orice valoare >500 a LTH CD4+, este suficientă pentru a realiza un răspuns imun eficient;
- Virusologic – reprezintă numărul de ARN HIV din sânge.

Transmiterea virusului SIDA se face în trei modalități principale:

- pe cale sexuală (la nivelul mucoaselor genitale, fie ca este vorba de spermă, de lichid prostatic sau secreții vaginale);
- pe cale sangvină (transfuzia sângelui sau a produselor sangvine contaminate, utilizarea de seringi infectate);
- pe cale transplacentară (de la mama seropozitivă la copil, în timpul sarcinii) și în cursul alăptării materne.



Virusul fiind, de asemenea, prezent în lacrimi și în salivă, este deci posibilă o contaminare prin mușcătură, precum și o contaminare în cazul unui sărut profund, în caz de leziuni ale mucoaselor bucale. Totuși, nu a fost raportat niciun caz de transmisie de acest tip.

Diagnosticarea infecției cu SIDA

Inițial, se efectuează un test ELISA. Dacă testul este pozitiv, se efectuează un test Western Blot de confirmare. Dacă ELISA este negativ însă există suspiciune clinică sau epidemiologică de infecție HIV recentă, fie se efectuează încărcătură virală, fie se repetă testul ELISA.

Testele ELISA și Western Blot pot fi negative în primele luni (maxim 6 luni), cât timp organismul nu a început să producă anticorpi (fereastra serologică), motiv pentru care o serologie negativă trebuie repetată la 6 luni.

Diagnosticarea HIV este foarte importantă deoarece începerea unui tratament înainte de instalarea complicațiilor crește speranța de viață.

În ceea ce privește HIV/SIDA, există două provocări majore la nivel național și internațional:

- În Europa, două treimi din persoanele cu HIV în vârstă de peste 50 ani sunt diagnosticate tardiv;
- Perfecționarea testării HIV trebuie urgentată.

Diagnosticul precoce al infecției HIV conduce la creșterea speranței de viață și la prevenirea transmiterii virusului. Diagnosticul precoce este important deoarece permite persoanelor să înceapă mai devreme tratamentul antiHIV, cu șansa de a trăi o viață mai lungă și mai sănătoasă.

În acest sens, la nivel european există preocupări în trei domenii principale:

1. acordarea de prioritate măsurilor de prevenire, cum ar fi: promovarea sexului, terapia de substituție cu opioide și programele privind utilizarea seringilor de unică folosință pentru consumatorii de droguri injectabile, profilaxia pre-expunere pentru HIV;
2. furnizarea de servicii de consiliere și testare HIV, inclusiv servicii de diagnostic rapid, testare HIV în comunitate (contactți etc.) și auto-testare HIV;
3. asigurarea accesului rapid la tratament și îngrijire de calitate pentru cei diagnosticați.

3. HIV/SIDA LA NIVEL GLOBAL

Tabelul II. Număr de infecții noi HIV, în regiunile OMS, iulie 2018

Regiuni OMS	Număr noi infectați cu HIV	Incidența HIV la 1000 populație neinfectată
Africa	1.200.000	1.22
cele două Americi	160.000	0.16
Asia de Sud-Est	160.000	0.08
Europa	160.000	0.18
Regiunea Est-Mediteraneană	37.000	0.06
Pacificul de Vest	100.000	0.06
Regiunea OMS Globală	1.800.000	0.25

Tabel I. Număr de persoane (de toate vârstele) care trăiesc cu HIV. Estimare pe regiuni OMS, iulie 2018

Regiuni OMS	Număr estimat populație care trăiește cu HIV	Prevalența HIV la adulți 15-49 ani (%)
Africa	25.700.000	4.1
cele două Americi	3.400.000	0.5
Asia de Sud-Est	3.500.000	0.3
Europa	2.300.000	0.4
Regiunea Est-Mediteraneană	350.000	0.1
Pacificul de Vest	1.500.000	0.1
Regiunea OMS Globală	36.900.000	0.8

Statistici globale HIV

- 37,9 milioane [32,7 milioane – 44,0 milioane] de persoane trăiau cu HIV (la sfârșitul anului 2018).
- 1,7 milioane [1,4 milioane – 2,3 milioane] de persoane au devenit recent infectate cu HIV (sfârșitul anului 2018).
- 770 000 [570 000–1,1 milioane] de oameni au murit din cauza bolilor legate de SIDA (sfârșitul anului 2018).
- 74,9 milioane [58,3 milioane – 98,1 milioane] de persoane s-au infectat cu HIV de la începutul epidemiei (sfârșitul anului 2018).
- 32,0 milioane [23,6 milioane – 43,8 milioane] de persoane au decedat din cauza bolilor legate de SIDA de la începutul epidemiei (sfârșitul anului 2018).

4. HIV/SIDA ÎN ROMÂNIA

Conform OMS, în România, în iulie 2018, existau 16.000 persoane infectate cu HIV (prevalență 0,1%). Au fost înregistrate 660 de noi infecții HIV (incidență 0,03‰00). Numărul cazurilor de coinfecție HIV-TBC a fost de 370 (cu o incidență de 1,9‰), iar numărul persoanelor infectate care primesc ART a fost de 12.400 (acoperire de 76%. Mai puțin de 200 de decese au fost cauzate de HIV/SIDA).

Cu mai mult de 160.000 persoane nou diagnosticate cu HIV în întreaga regiune Europeană, la care se adaugă peste 29.000 cazuri noi din UE și din EEA, trendul ascendent a continuat în 2016.

La nivelul Comisiei Europene există o preocupare majoră pentru diagnosticarea precoce a HIV, în special la grupurile vulnerabile

Situația HIV/SIDA, în România, în iulie 2018

ROMÂNIA, iulie 2018								
Nr persoane (de toate vârstele) care trăiesc cu HIV	Prevalența cazurilor de HIV la adulți	Număr de infecții noi HIV	Incidența HIV la 1000 populație neinfecțată	Număr persoane care primesc ART	Procentaj terapie ART la persoane cu HIV (%)	Decese datorate HIV/SIDA	Nr. cazuri TBC+HIV	Incidența TBC+HIV la 100.000 populație
16.000	0.1	660	0.03	12.400	76	< 200	370	1.9



5. Tratamentul infecției cu SIDA - ARV CA MODALITATE DE PREVENIRE A NOILOR INFECȚII HIV

Accesul la tratamentul anti-HIV este limitat în multe țări, în special în Europa de Est, ceea ce duce atât la creșterea numărului de persoane infectate și a deceselor datorită SIDA, cât și la teama de discriminare și stigmatizare. În Europa de Est și Asia Centrală, doar 28% din totalul persoanelor infectate cu HIV (diagnosticate și nediate diagnosticate) au primit ART la sfârșitul anului 2016.

Tratamentul constă în administrarea de medicamente antiretrovirale care acționează în diferite etape ale replicării virale. Tratamentul infecției HIV este întotdeauna combinat (bazat pe asocieri medicamentoase), administrându-se mai multe antiretrovirale pentru a se asigura blocarea mai multor mecanisme de replicare virală.

Odată început, tratamentul trebuie continuat pe viață deoarece întreruperea tratamentului duce la pierderea avantajelor obținute în cursul terapiei (creșterea sau menținerea celulelor CD4) și este asociat cu un risc crescut de dezvoltare a rezistenței la medicamentele utilizate.

În absența tratamentului, speranța la viață în infecția HIV este mult mai redusă, mortalitatea fiind în principal pusă pe seama progresiei SIDA și asocierii infecțiilor oportuniste. Sub tratament eficace speranța de viață crește, ajungând la valori similare cu ale populației fără HIV.

6. 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 următoarele 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).

7. Calculul costurilor terapiei cu DC Dovato DCI Combinații (DOLUTEGRAVIR + LAMIVUDINĂ)

Conform Ordinului ministrului sănătății cu nr. 861 din iulie 2014 actualizat: „În cazul combinațiilor cu doze fixe în care componentele sunt deja incluse în *Listă*, se prezintă doar analiza de minimizare a costurilor, în care costurile/doza zilnică recomandată (DDD anuale)* sunt comparate cu costurile/DDD anuale, luate separat pentru componentele combinației. Combinația se va introduce în *Listă* numai în condiția în care costurile/DDD anuale ale acesteia sunt *mai mici sau cel mult egale* cu suma costurilor/DDD anuale ale componentelor luate separat. (...) Costul/Doza zilnică recomandată (DDD anuale) - prețul total al DCI calculat la nivel de preț cu amănuntul maximal cu



TVA, prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman aprobat la data evaluării, în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic. Costul/Doza zilnică recomandată (DDD anuale) se face pentru aceeași concentrație, formă farmaceutică sau cale de administrare a DCI, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele pentru componentele combinației fixe, suma costurilor/DDD anuale ale componentelor luate separat se face la nivelul medicamentelor generice cu cele mai mici prețuri cu amănuntul maximal cu TVA prezente în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării”.

Dovato 50 mg/300 mg comprimate filmate este comercializat sub forma de cutie cu 1 flac. din PEID prevazut cu capac cu sistem de inchidere securizat pentru copii x 30 compr. film.

Conform RCP Dovato - Doza recomandată de Dovato la adulți și adolescenți este un comprimat de 50mg/300mg o dată pe zi.

Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică pentru acest medicament este de 98,66 lei.

Costul anual al terapiei cu DC Dovato - este de 36.010,9 lei (365 x 98,66 lei).

Conform Ordinului ministrului sănătății cu nr. 1468 din noiembrie 2018 actualizat medicamentele corespunzătoare monocomponentelor combinației evaluate care au prețul cu amănuntul maximal cu TVA cel mai mic sunt:

A. Tivicay 50 mg comprimate filmate este comercializat sub forma de Flacoane PEID x 30 comprimate filmate, închise cu capac cu filet din polipropilenă și sigiliu cu linie de inducție cu o față din polietilenă.

Conform RCP **Tivicay 50 mg** - In cazul adolescenților cu vârsta de 12 ani și peste, doza de dolutegravir recomandată adolescenților (cu vârsta între 12 și sub 18 ani și cu o greutate corporală de cel puțin 40 kg) infectați cu HIV-1, fără rezistență la clasa inhibitorilor de integrază, este de 50 mg o dată pe zi .

Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică pentru acest medicament este de **91,43 lei**. Costul anual al terapiei cu DC Tivicay 50 mg este de **33.371,95 (365 x 91,43 lei)**.

B. Lamivudină Teva Pharma BV 300 mg comprimate filmate este comercializat sub forma de Cutie cu blister PVC/PVDC/Al x 30 comprimate filmate.

Conform RCP **Lamivudină Teva Pharma BV 300 mg comprimate filmate** doza recomandată de lamivudină este de 300 mg pe zi.

Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică pentru acest medicament este de **7,59 lei**

Costul anual al terapiei cu DC Lamivudină Teva Pharma BV 300 mg comprimate filmate este de **2.770,35 (365 x 7,59lei)**.



C. Lamivudină Aurobindo 150 mg comprimate filmate este comercializat sub forma de Cutie x blistere PVC-Aclar/Al x 60 comprimate filmate.

Conform RCP **Lamivudină Aurobindo 150 mg comprimate filmate** doza recomandată de lamivudină este de 300 mg pe zi. Aceasta poate fi administrată fie 150 mg de două ori pe zi, fie 300 mg o dată pe zi.

Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică pentru acest medicament este **de 4,25 lei**.

Costul anual al terapiei cu DC Lamivudină Aurobindo 150 mg comprimate filmate este de **3.102,5 (365 x 2 x 4,25lei)**.

Din compararea costurilor anuale ale celor două terapii (**Dovato** respectiv schema **Tivicay 50 mg + Lamivudină Teva Pharma BV 300 mg**) se constată că prețul terapiei cu **Dovato** este mai mic cu 0,37% comparativ cu prețul dublei terapii, determinând un impact bugetar neutru.

Din compararea costurilor anuale ale celor două terapii (**Dovato** respectiv schema **Tivicay + Lamivudină Aurobindo 150 mg**) se constată că prețul terapiei cu **Dovato** este mai mic cu 1,27% comparativ cu prețul dublei terapii, determinând un impact bugetar neutru.

8. CONCLUZII

Analiza de minimizare a costurilor relevă un cost al terapiei cu combinația DCI-urilor (**DOLUTEGRAVIR + LAMIVUDINĂ**) din produsul **Dovato 50 mg/300 mg comprimate filmate este mai mic** față de costurile luate separat pentru componentele combinației. Prin urmare, sunt întrunite **condițiile admiterii tehnologiei evaluate** 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*.

9. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul **Dovato 50 mg/300 mg comprimate filmate** cu **DCI Combinații (DOLUTEGRAVIR + LAMIVUDINĂ)** cu indicația: „tratamentul infecției cu virusul imunodeficienței umane (human immunodeficiency virus, HIV) tip 1 la adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani și greutate corporală de minimum 40kg, fără rezistență documentată sau suspectată clinic la clasa inhibitorilor de integrază sau față de lamivudină”.

Raport finalizat in data de: 04.03.2020

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