



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: DOLUTEGRAVIRUM

INDICAȚIE: Tivicay este indicat în asociere cu alte medicamente anti-retrovirale pentru tratamentul infecției cu Virusul Imunodeficienței Umane (Human Immunodeficiency Virus - HIV) la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de cel puțin 4 săptămâni sau peste și care cântăresc cel puțin 3 kg

Data depunerii dosarului

28.07.2022

Numărul dosarului

11201

**Actualizarea protocolului terapeutic
prin adăugarea unei noi concentrații și forme farmaceutice**



1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Dolutegravirum
1.2. DC: Tivicay 5 mg comprimate dispersabile
1.3. Cod ATC: J05AJ03
1.4. Data primei autorizări: 11 ianuarie 2021
1.5. Deținătorul de APP: ViiV Healthcare BV, Olanda
1.6. Tip DCI: cunoscut
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	comprimat dispersabil
Concentrații	5 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	Flac. din PEID x 60 compr. dispersabile + o măsură dozoare și o seringă pentru administrare orală

- 1.8. Preț conform O.M.S. nr. 443/2022 cu ultima completare din data de 23.12.2022

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	580.00 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	9.66 lei

- 1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Tivicay 5 mg comprimate dispersabile

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Tivicay este indicat în asociere cu alte medicamente anti-retrovirale pentru tratamentul infecției cu Virusul Imunodeficienței Umane (Human Immunodeficiency Virus - HIV) la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de cel puțin 4 săptămâni sau peste și care cântăresc cel puțin 3 kg.	<p>Adulți</p> <p><u>Pacienții infectați cu HIV-1 fără rezistență documentată sau suspectată clinic la clasa inhibitorilor de integrază</u></p> <p>Doza recomandată de dolutegravir este de 30 mg (șase comprimate dispersabile de 5 mg) pe cale orală o dată pe zi.</p> <p>La această categorie de pacienți, dolutegravir trebuie administrat de două ori pe zi atunci când se administrează concomitent cu alte medicamente (de exemplu, efavirenz, nevirapină, tipranavir/ritonavir sau rifampicină).</p> <p><u>Pacienții infectați cu HIV-1 cu rezistență la clasa inhibitorilor de integrază (documentată sau suspectată clinic).</u></p> <p>Doza recomandată de dolutegravir este de 30 mg (șase comprimate dispersabile de 5 mg) de două ori pe zi.</p>	Nu este menționată durata medie a tratamentului.

În prezența rezistenței documentate, care include mutația Q148 + 2 mutații genetice secundare din grupul G140A/C/S, E138A/K/T, L741, simularea sugerează că se poate lua în considerare o doză crescută la pacienții cu opțiuni limitate de tratament, (mai puțin de 2 medicamente active), din cauza rezistenței avansate multi-clasă.

Decizia de a folosi dolutegravir la astfel de pacienți trebuie să fie susținută de profilul de rezistență la integrază.

Adolescenți, copiii și sugari cu vârsta de 4 săptămâni și peste și greutate corporală de cel puțin 3 kg

Pacienții infectați cu HIV-1 fără rezistență la clasa inhibitorilor de integrază

Doza de dolutegravir recomandată este stabilită în funcție de greutatea corporală și vârstă

Alte informații din RCP Tivicay 5 mg comprimate dispersabile:

Tabelul 1. Recomandări privind dozele la copii și adolescenți pentru comprimatele dispersabile

Greutate corporală (kg)	Doză
3 până la mai puțin de 6	5 mg o dată pe zi
6 până la mai puțin de 10	10 mg o dată pe zi
< 6 luni	
≥ 6 luni	15 mg o dată pe zi
10 până la mai puțin de 14	20 mg o dată pe zi
14 până la mai puțin de 20	25 mg o dată pe zi
20 sau mai mult	30 mg o dată pe zi

Alternativ, dacă se preferă, doza poate fi împărțită în două doze egale, cu administrarea unei doze în cursul dimineții, iar a celeilalte doze seara.

Tabelul 2. Recomandări alternative privind dozele la copii și adolescenți pentru comprimatele dispersabile

Greutate (kg)	Doză
3 până la mai puțin de 6	---
6 până la mai puțin de 10 < 6 luni	5 mg de două ori pe zi
≥ 6 luni	10 mg de două ori pe zi
10 până la mai puțin de 14	10 mg de două ori pe zi
14 până la mai puțin de 20	15 mg de două ori pe zi
20 sau mai mult	15 mg de două ori pe zi

Pacienții infectați cu HIV-1 cu rezistență la clasa inhibitorilor de integrază în cazul rezistenței la inhibitorii de integrază, nu există suficiente date pentru a recomanda o doză de dolutegravir la adolescenți, copii și sugari.

Tivicay este disponibil sub formă de comprimate dispersabile pentru pacienții cu vârsta de 4 săptămâni și peste și o greutate corporală de cel puțin 3 kg sau pentru pacienții la care administrarea de comprimate filmate este inadecvată.

Tivicay este, de asemenea, disponibil sub formă de comprimate filmate pentru pacienții cu vârsta de 6 ani și peste și o greutate corporală de cel puțin 14 kg.

Pacienții pot înlocui tratamentul pe bază de comprimate dispersabile cu cel constând în comprimate filmate și invers.

Cu toate acestea, biodisponibilitatea comprimatelor dispersabile și a comprimatelor filmate nu este comparabilă, astfel încât acestea nu sunt interschimbabile mg pe mg.

Spre exemplu, doza recomandată de comprimate dispersabile la adulți este de 30 mg, comparativ cu 50 mg în cazul comprimatelor filmate.

Pacienții care trec de la administrarea comprimatelor dispersabile la cea a comprimatelor filmate sau invers trebuie să respecte recomandările privind dozele specifice formei farmaceutice utilizate.

Doze omise: Dacă pacientul omite o doză de Tivicay, acesta trebuie să o ia cât mai curând posibil, luând în considerare faptul că administrarea următoarei doze să nu fie necesară în următoarele 4 ore. În cazul în care următoarea doză trebuie administrată în termen de 4 ore, pacientul nu va lua doza omisă și va urma schema obișnuită de tratament.

Vârstnici: Sunt disponibile date limitate cu privire la utilizarea de dolutegravir la pacienții cu vârsta de 65 ani și peste. Nu există dovezi conform cărora pacienții vârstnici ar necesita o doză diferită față de pacienții adulți mai tineri.



Insuficiență renală: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/minut, fără dializă). Nu sunt disponibile date privind subiecții tratați prin dializă, deși la acest grup de pacienți nu se estimează diferențe în ceea ce privește profilul farmacocinetic.

Insuficiență hepatică: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasificarea Child - Pugh clasa A sau B). Nu sunt disponibile date privind pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasificarea Child - Pugh clasa C); așadar, dolutegravir trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți.

Copii și adolescenți: Siguranța și eficacitatea dolutegravir la copii cu vârsta sub 4 săptămâni sau cu greutatea corporală sub 3 kg nu au fost încă stabilite.

În cazul rezistenței la inhibitorii de integrază, nu există date suficiente pentru a recomanda o doză de dolutegravir la adolescenți, copii și sugari.

2. PRECIZĂRI DETM

Evaluarea unei noi concentrații (Tivicay 5 mg comprimate dispersabile) și a unui segment populațional pediatric, a fost solicitarea companiei care a depus dosarul în atenția DETM.

În acest context, precizăm că la data întocmirii acestui raport, medicamentul cu DCI Dolutegravirum este listat în H.G. 720/2008 cu modificările și completările din data de 29.12.2022, fiind inclus în Secțiunea C2 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc”, în P1: Programul național de boli transmisibile, A. Subprogramul de tratament și monitorizare a persoanelor cu infecție HIV/SIDA și tratamentul postexpunere, Medicatie specifică antiretrovirală, la poziția 23.

Acest medicament are alocat simbolul „**”, aferent terapiilor care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de către comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății.

Protocolul aferent medicamentului cu DCI Dolutegravirum aprobat prin OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat, cu ultima completare din data de 20.12.2022, este redat în cele ce urmează:

„Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 114, cod (J05AX12): DCI DOLUTEGRAVIRUM

Indicație: în asociere cu alte medicamente antiretrovirale destinate tratamentului infecției cu virusul imunodeficienței umane (Human Immunodeficiency Virus-HIV) la adulți, adolescenți și copii cu vârsta peste 6 ani și greutatea de peste 15 kg

I. Definiția afecțiunii

Infecția HIV/SIDA este o infecție cu virusul imunodeficienței umane, cronică, progresivă, care afectează și elimină celulele sistemului imun responsabil de apărarea nespecifică, dar mai ales specifică. În lipsa unui tratament antiviral, evoluția este spre deces prin boli infecțioase cu germeni oportuniști. Evoluția bolii grefată de infecțiile secundare reprezintă o presiune permanentă asupra sistemului de sănătate.



II. Stadializarea afecțiunii

Conform definiției CDC revizuite în 2003, infecția HIV/SIDA recunoaște:

- stadiul I, când limfocitele CD4 sunt $> 500/\text{ml}$ sau procentual $\geq 29\%$ și nu sunt manifestări clinice;
- stadiul II, când limfocitele CD4 sunt între 200 și 499/ml sau procentual între 14 și 28%;
- stadiul III, când limfocitele CD4 $< 200/\text{ml}$ sau $< 14\%$ din nr. total.

Manifestările clinice pot sugera stadiul imunologic, dar nu sunt obligatorii pentru încadrarea într-unul din stadii. Terapia antivirală produce o supresie a replicării virusului, transformând infecția cronică progresivă într-o infecție cronică inactivă, eliminând numeroasele morbidități. În acest sens, în prezent se folosește o asociere de medicamente antivirale din mai multe clase, care să asigure efectul antiviral și să prevină apariția rezistenței - asociere și secvențiere conform ghidurilor naționale și internaționale. Dolutegravir aparține unei clase noi de medicamente ARV (inhibitori de integrază), fiind, cronologic, al doilea produs recomandat la noi în țară. Conform recomandărilor Organizației Mondiale a Sănătății, publicate în luna decembrie 2018, Dolutegravir este opțiunea de tratament preferată pentru toate categoriile de pacienți (1).

III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.):

- pacienți adulți, adolescenți și copii cu vârsta peste 6 ani și greutatea de peste 15 kg, infectați cu HIV-1, fără rezistență documentată sau suspectată clinic la clasa inhibitorilor de integrază;
- naivi la terapia ARV - fără scheme anterioare de tratament;
- experimentați la terapia ARV - dar nu la clasa inhibitorilor de integrază și fără rezistență documentată la această clasă.
- experimentați la terapia ARV cu rezistență documentată sau suspectată clinic la clasa inhibitorilor de integrază.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți 6 - 18 ani

Farmacocinetica dolutegravirum la pacienți infectați cu HIV-1 cu vârsta între 12 și 18 ani, expuși tratamentului cu antiretrovirale a indicat că o doză orală de 50 mg dolutegravirum o dată pe zi a condus la o expunere la dolutegravirum comparabilă cu cea observată la adulții tratați cu dolutegravirum 50 mg pe cale orală, o dată pe zi. În prezent, FDA și EMA au aprobat tablete filmate pentru utilizare pediatrică, cu doze adaptate în funcție de greutatea corporală, care pot fi administrate de la vârsta de 6 ani și greutatea de peste 15 kg (1).

Vârstnici

Analiza farmacocinetică populațională a dolutegravirum în care s-au folosit date obținute de la adulți infectați cu HIV-1 a demonstrat că nu a existat niciun efect clinic relevant din punct de vedere al vârstei asupra expunerii la dolutegravirum.

Insuficiență renală

Clearance-ul renal al substanței active nemodificate este o cale minoră de eliminare pentru dolutegravirum.

Nu este considerată necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Dializa: dolutegravirum nu a fost studiat la pacienții care fac dializă.

Insuficiență hepatică

Dolutegravirum este metabolizat și eliminat în principal de ficat. Nu este considerată necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată.

Sarcina



Nu sunt date despre riscul fetal la femeia HIV+ sub terapie cu dolutegravirum. Testele de laborator nu au arătat scăderea fertilității sau risc mutagen.

Sex

Analizele de farmacocinetică populațională care au folosit datele farmacocinetice cumulate din studiile de fază IIb și de fază III pentru adulți nu au evidențiat efecte clinic relevante din punct de vedere al sexului asupra expunerii dolutegravirum.

Rasă

Analizele de farmacocinetică populațională nu au evidențiat efecte clinic relevante din punct de vedere al rasei asupra expunerii dolutegravirum.

IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Formulare: tablete 10 mg, 25 mg, 50 mg

Doze

Doza recomandată de dolutegravirum pentru pacienți infectați cu HIV-1 este de (WHO, 2018):

- *50 mg (un comprimat) oral o dată pe zi, pentru adulți și adolescenți > 40 kg fără rezistență documentată sau suspectată clinic la clasa inhibitor de integrază*

- *La această categorie de pacienți, dolutegravir trebuie administrat de 2 ori pe zi când se administrează concomitent cu alte medicamente (de exemplu: efavirenz, nevirapine, tipranavir/ritonavir sau rifampicina pentru tratamentul tuberculozei)*

- *50 mg (un comprimat) de 2 ori pe zi, pentru pacienții cu rezistență documentată sau suspectată clinic la clasa inhibitorilor de integrază*

- *35 mg pentru copii cu greutatea între 30 și 40 kg*

- *25 mg pentru copii cu greutatea între 20 și 30 kg*

- *20 mg pentru copii cu greutatea între 15 și 20 kg.*

Modificarea dozelor

Administrarea concomitentă cu etravirină plus inhibitorii de protează bustați (Darunavir/r; Atazanavir/r; Lopinavir/r) nu necesită ajustarea dozei de dolutegravirum. Administrarea concomitentă cu etravirină fără inhibitori de protează bustați nu se face în doza de 50 mg/zi. (La această categorie de pacienți este necesară dublarea dozei conform RCP). Administrarea concomitentă cu Tipranavir/r; Fosamprenavir/r și Nevirapine nu se poate face în doza de 50 mg/zi (la această categorie de pacienți este necesară dublarea dozei conform RCP). Asocierea cu alte clase de medicamente impune verificarea interacțiunilor conform datelor cunoscute. Acest lucru este de altfel valabil pentru toate medicamentele antiretrovirale și nu numai.

Durata

Durata tratamentului ARV este pe toată viața, în condițiile în care se menține supresia virală ca urmare a eficienței schemei și a complianței pacientului. În condițiile apariției eșecului virusologic, conduita va fi dată de rezultatele testelor de rezistență și conform ghidurilor în vigoare.

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Clinic: se impune în primele 2 săptămâni, având în vedere posibilitatea apariției sindromului de reconstrucție imună sau a reacțiilor de hipersensibilizare necunoscute.

Parametrii biochimici:

- *creatinina serică și enzimele hepatice: ALT, AST, GGTP*

- *de verificat după 2 săptămâni de la inițierea dolutegravirum, apoi la 6 luni conform ghidurilor în vigoare.*



Ambele situații nu necesită neapărat oprirea schemei în întregime a dolutegravirumului, medicul specialist fiind cel care va acționa conform practicii locale și RCP-ului produselor.

Parametrii imunologici și virusologici:

- HIV-RNA, CD4;
- la 6 luni de la inițierea schemei de tratament care conține și dolutegravirum.

Obținerea supresiei virale permite continuarea schemei respective. Lipsa unui răspuns virusologic după 9 - 12 luni de la inițierea terapiei impune reevaluarea schemei, conform ghidului național.

Criterii de excludere din tratament:

- pacienții cu hipersensibilizare cunoscută la substanța de bază sau la excipienți;
- concomitența unei suferințe hepatice cu valori TGP, TGO de 5 ori mai mari decât valorile normale;
- pacienții cu dializă, la care nu sunt date asupra nivelurilor serice de dolutegravirum.

VI. Reluare tratament (condiții):

Dolutegravirum se poate relua în schema terapeutică, dacă:

- nu a fost anterior oprit pentru alergii și/sau hipersensibilizare;
- testele de rezistență nu documentează mutații specifice care să crească FC (fold change).

VII. Prescriptori:

Medicii specialiști în boli infecțioase din centrele regionale HIV și din spitalele de boli infecțioase din țară care au dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, cu modificările și completările ulterioare.,,

Conform prevederilor O.M.S. nr. 861/2014 actualizat:

- art.1, lit. n) **procedura de adăugare este definită ca fiind:** „- inclusiunea în cadrul aceleiași indicații a unei alte concentrații, a altei forme farmaceutice, pentru medicamentul cu o DCI compensată, inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale,,
„- inclusiunea în cadrul aceleiași indicații... a unui segment populațional nou, pentru medicamentul cu o DCI compensată, inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale,,
- „Pentru situațiile de adăugare pentru o altă concentrație sau o altă formă farmaceutică aferentă medicamentului deja evaluat, care se utilizează în cadrul aceleiași indicații cu concentrația sau forma farmaceutică deja evaluată, raportul pozitiv de evaluare se emite doar pentru situațiile în care prin această adăugare impactul este negativ sau neutru. În acest caz, comparatorul este medicamentul cu concentrația sau forma farmaceutică corespunzătoare DCI deja compensate inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale.

„În vederea emiterii deciziei de adăugare în Listă de către ANM DMR, 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, iar pentru situația descrisă la pct. 1, doar criteriul prevăzut la nr. crt. 3 din tabelul nr. 1.,,



- criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate menționate în tabelul nr. 1 sunt:

<i>Nr. crt.</i>	<i>Criterii</i>	<i>Detalii</i>
1.	<i>Crearea adresabilității pentru pacienți</i>	<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.	<i>Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie</i>	<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.	<i>Analiza de impact financiar</i>	<i>Se va calcula conform metodologiei din anexa nr. 2 la ordin.</i>

- „Costul terapiei se va calcula conform pct. 1 și pentru medicamentele pentru care se aplică criteriile de adăugare pentru o DCI compensată, inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale,,

„1. **Costul terapiei** - 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, per pacient. Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional ca medicamentul evaluat, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele pentru comparatorul ales, respectiv atât medicamentul biologic, cât și biosimilarul acestuia, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic/biosimilar cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman aprobat la data evaluării.

Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator este specificată administrarea într-o schemă terapeutică în asociere cu alte medicamente aferente unor DCI compensate, costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducție a tratamentului și o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici.

Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator doza recomandată pentru unul dintre acestea presupune o perioadă de administrare limitată, de câteva luni sau de câțiva ani, iar pentru celălalt o perioadă de administrare cronică, nelimitată, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de cinci ani calendaristici,,

- „Pentru situațiile de adăugare pentru o altă concentrație sau o altă formă farmaceutică care se utilizează pe aceeași indicație cu concentrația sau forma farmaceutică deja evaluată, comparatorul este medicamentul cu concentrația sau forma farmaceutică corespunzătoare DCI deja compensate incluse în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale,,

3. PROCEDURA DE ADĂUGARE A UNEI NOI CONCENTRAȚII ȘI A UNEI NOI FORME FARMACEUTICE

În RCP Tivicay sunt prezentate următoarele informații: „Tivicay este disponibil sub formă de comprimate filmate pentru pacienții cu vârsta de 6 ani și peste și o greutate de cel puțin 14 kg. Tivicay este, de asemenea, disponibil sub formă de comprimate dispersabile pentru pacienții cu vârsta de 4 săptămâni și peste și o greutate



corporală de cel puțin 3 kg sau pentru pacienții la care administrarea de comprimate filmate este inadecvată. Pacienții pot înlocui tratamentul pe bază de comprimate filmate cu cel constând în comprimate dispersabile și invers. Cu toate acestea, biodisponibilitatea comprimatelor filmate și a comprimatelor dispersabile nu este comparabilă, astfel încât acestea nu sunt interschimbabile mg pe mg. Spre exemplu, doza recomandată de comprimate filmate la adulți este de 50 mg, comparativ cu 30 mg în cazul comprimatelor dispersabile. Pacienții care trec de la administrarea comprimatelor filmate la cea a comprimatelor dispersabile sau invers trebuie să respecte recomandările privind dozele specifice formei farmaceutice utilizate,,

Reiterăm că forma farmaceutică și concentrațiile rambursate aferente medicamentului Tivicay sunt: comprimat filmat, 10 mg, 25 mg și 50 mg.

Conform indicației supuse acestei evaluări precum și legislației aflate în vigoare privind evaluarea în vederea includerii în Listă a unui medicament, costul terapiei se va calcula pentru schema de tratament, respectiv pentru Tivicay asociat cu alte medicamente anti-retrovirale.

În acest context amintim că în studiul clinic cu protocol P1093/ING112578 de fază I/II cu design deschis, multicentric, cu durata de 48 de săptămâni, parametrii farmacocinetici, siguranța, tolerabilitatea și eficacitatea dolutegravir comprimate filmate și comprimate dispersabile după administrarea o dată pe zi au fost evaluate în cadrul unor scheme terapeutice la subiecți infectați cu HIV-1 sugari, copii și adolescenți cu vârsta ≥ 4 săptămâni până la < 18 ani, majoritatea tratați anterior.

Următoarele terapiile antiretrovirale au fost asociate dolutegravirului în acest studiu, conform raportului HAS aferent medicamentului Tivicay 5 mg comprimate dispersabile care prezintă avizul Comisiei pentru Transparență din data de 7 iulie 2021 favorabil rambursării acestei terapii:

1. abacavir/lamivudină (KIVEXA)
2. zidovudină/lamivudină (COMBIVIR)
3. lamivudină, zidovudină
4. abacavir, lamivudină
5. abacavir, emtricitabină
6. stavudină, lamivudină
7. lamivudină, zidovudină, lopinavir/ritonavir (KALETRA)
8. abacavir/lamivudină (KIVEXA), lopinavir/ritonavir (KALETRA)
9. zidovudină/lamivudină (COMBIVIR), lopinavir/ritonavir (KALETRA)
10. abacavir, lamivudină, lopinavir/ritonavir (KALETRA)
11. stavudină, lamivudină, lopinavir/ritonavir (KALETRA)
12. lamivudină, lopinavir/ritonavir (KALETRA)
13. tenofovir disoproxil fumarate, lopinavir/ritonavir (KALETRA)
14. lamivudine, éfavirenz, ritonavir, darunavir.

Pentru efectuarea calcului terapiei am luat în considerare terapia abacavir/lamivudină asociată dolutegravirului.

Medicamentul Kivexa 600 mg/300 mg comprimate filmate are DCI Abacavirum+Lamivudinum listat în H.G. nr. 720/2008 actualizat, fiind încadrat la SECȚIUNEA C2 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc,, în P1: Programul național de boli transmisibile, A. Subprogramul de tratament și monitorizare a persoanelor cu infecție HIV/SIDA și tratamentul postexpunere, Medicație specifică antiretrovirală.



Medicamentul cu DCI Abacavirum+Lamivudinum are adnotat simbolul „**”, aferent terapilor care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății.

Însă în OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat, cu ultima completare din data de 20.12.2022, protocolul aferent DCI Abacavirum+Lamivudinum nu este prezentat.

Prin urmare, au fost luate în considerare prevederile Hotărârii de Guvern Nr. 696 din 26 iunie 2021 actualizat, art. 7, litera k) *„În situația în care, pentru unele medicamente prevăzute în Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, cu modificările și completările ulterioare, care necesită prescriere pe bază de protocol terapeutic, dar acesta nu a fost aprobat prin ordin al ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate, până la elaborarea și aprobarea protocolului în condițiile legii, prescrierea se face cu respectarea indicațiilor, dozelor și contraindicațiilor din rezumatul caracteristicilor produsului, în limita competenței medicului prescriptor,,*

În acest context, precizăm că medicamentul Kivexa este inclus în lista interactivă a medicamentelor publicată pe site-ul CNAS și are următoarea indicație aprobată centralizat: *„Kivexa este indicată în terapia antiretrovirală combinată pentru tratamentul infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV) la adulți, adolescenți și copii cu greutatea de cel puțin 25 kg,,*

Conform RCP Kivexa, pentru adulți, adolescenți și copii cu greutatea de cel puțin 25 kg *„doza recomandată este de un comprimat o dată pe zi,,*

Conform O.M.S. nr. 443/2022 actualizat cu ultima completare din data de 23.12.2022,

- **Kivexa 600 mg/300 mg comprimate filmate** este condiționat în cutie x 30 compr. film. (blist.albopac PVC/PVDC-Al/hârtie) având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 899.48 lei (29.98 lei/cp. filmat).
- **Tivicay 5 mg comprimate dispersabile** este condiționat în flac. din PEID x 60 compr. dispersabile + o măsură dozatoare și o seringă pentru administrare orală având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 580 de lei (9.66 lei/cp. dispersabil).
- **Tivicay 10 mg comprimate filmate** este condiționat în flac. PEID x 30 compr. film., închise cu capac cu filet din polipropilenă și sigiliu cu linie de inducție cu o față din polietilenă având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 580 de lei (19.33 lei/cp. filmat).
- **Tivicay 25 mg comprimate filmate** este condiționat în flac. PEID x 30 compr. film., închise cu capac cu filet din polipropilenă și sigiliu cu linie de inducție cu o față din polietilenă având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 1343.74 lei (44.79 lei/cp. filmat).
- **Tivicay 50 mg comprimate filmate** este condiționat în flac. PEID x 30 compr. film., închise cu capac cu filet din polipropilenă și sigiliu cu linie de inducție cu o față din polietilenă având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 2616.63 lei (87.22 lei/cp. filmat).



Tivicay 50 mg comprimate filmate + Kivexa 600 mg/300 mg comprimate filmate versus
Tivicay 30 mg comprimate dispersabile + Kivexa 600 mg/300 mg comprimate filmate
pentru segmentul populațional reprezentat de adulți și adolescenți

Pentru **adulții și adolescenții cu vârsta de 12 ani și peste**, conform RCP **Tivicay 50 mg comprimate filmate** doza de dolutegravir recomandată pacienților infectați cu HIV-1, fără rezistență la clasa inhibitorilor de integrază, este de 50 mg o dată pe zi.

Conform RCP **Kivexa**, pentru **adulți, adolescenți**, doza recomandată este de un comprimat o dată pe zi,.

Costul anual al terapiei cu Tivicay 50 mg comprimate filmate și Kivexa 600 mg/300 mg comprimate filmate este de **42,778 lei** (87.22 lei/cp. filmat x 365 zile + 29.98 lei x 365 zile).

Pentru **adulții și adolescenții**, conform RCP **Tivicay 30 mg comprimate dispersabile**, doza de dolutegravir recomandată pacienților infectați cu HIV-1, fără rezistență la clasa inhibitorilor de integrază, este de 30 mg o dată pe zi (șase comprimate dispersabile de 5 mg).

Costul anual al terapiei cu Tivicay 5 mg comprimate dispersabile și Kivexa 600 mg/300 mg comprimate filmate este de **32,098.1 lei** (6x 9.66 lei/cp. dispersabil x 365 zile + 29.98 lei x 365 zile).

Comparând costurile celor 2 terapii se observă că medicamentul evaluat produce un impact bugetar negativ de -24,96%.

Concluzie: noua concentrație și formă farmaceutică a medicamentului Tivicay generează mai mult de 5% economii față de comparator pentru segmentul populațional reprezentat de adulți și adolescenți.

Tivicay 50 mg comprimate filmate + Kivexa 600 mg/300 mg comprimate filmate versus
Tivicay 30 mg comprimate dispersabile + Kivexa 600 mg/300 mg comprimate filmate
pentru segmentul populațional reprezentat de copii cu vârsta de peste 6 ani

Conform RCP **Tivicay 50 mg comprimate filmate** doza de dolutegravir recomandată la pacienți cu infecție cu HIV-1 fără rezistență la clasa inhibitorilor de integrază este determinată în funcție de greutatea copilului (vezi tabelul 1).

Tabelul 1. Recomandări privind dozele la copii pentru comprimatele filmate

Greutate (kg)	Doză
14 până la mai puțin de 20	40 mg o dată pe zi
20 sau mai mult	50 mg o dată pe zi

Costul anual al terapiei cu Tivicay 50 mg comprimate filmate și Kivexa 600 mg/300 mg comprimate filmate este de **42,778 lei** (87.22 lei/cp. filmat x 365 zile + 29.98 lei x 365 zile).

Conform RCP **Tivicay 5 mg comprimate dispersabile** pentru pacienții copii infectați cu HIV-1 fără rezistență la clasa inhibitorilor de integrază doza de dolutegravir recomandată este stabilită în funcție de greutatea corporală și vârstă (vezi Tabelul 2).

Tabelul 2. Recomandări privind dozele la copii și adolescenți pentru comprimatele dispersabile

Greutate corporală (kg)	Doză
3 până la mai puțin de 6	5 mg o dată pe zi
6 până la mai puțin de 10 < 6 luni	10 mg o dată pe zi
≥ 6 luni	15 mg o dată pe zi
10 până la mai puțin de 14	20 mg o dată pe zi
14 până la mai puțin de 20	25 mg o dată pe zi
20 sau mai mult	30 mg o dată pe zi

Costul anual al terapiei cu **Tivicay 5 mg comprimate dispersabile și Kivexa 600 mg/300 mg comprimate filmate** este de 32,098.1 lei (6x 9.66 lei/cp. dispersabil x 365 zile + 29.98 lei x 365 zile).

Comparând costurile celor 2 terapii se observă că medicamentul evaluat produce un impact bugetar negativ de -24,96%.

Concluzie: noua concentrație și formă farmaceutică a medicamentului Tivicay generează mai mult de 5% economii față de comparator pentru segmentul populațional reprezentat de copii cu vârsta de peste 6 ani.

4. PROCEDURA DE ADĂUGARE A UNUI NOU SEGMENT POPULAȚIONAL

Având în vedere prevederile legislative ale O.M.S. nr. 861/2014 actualizat, privind adăugarea unei noi concentrații și forme farmaceutice pentru DCI cunoscut în cadrul indicației compensate, precizăm că Tivicay 5mg comprimate dispersabile se va adresa segmentelor populaționale menționate în OMS/CNAS nr. 564/499/2021, actualizat la data de 20.12.2022, respectiv **adulți, adolescenți și copii cu vârsta de peste 6 ani, pentru care a fost efectuată o analiză a impactului financiar care a avut un rezultat favorabil rambursării.**

Prin urmare, nu pot fi aplicate criteriile de adăugare a unui segment populațional nou reprezentat de copii cu vârste cuprinse între 4 săptămâni și 6 ani pentru care, la data prezentei au fost aprobate doar comprimatele filmate care, conform RCP Tivicay nu sunt recomandate a fi administrate la acest segment populațional.

În acest context amintim că pentru a valida criteriul intitulat „*crearea adresabilității pentru pacienți*”, este necesar să se evidențieze cum se va rezolva prin adăugare de segment populațional complianța la tratament a unor categorii de pacienți. Reiterăm că nu putem vorbi de complianță la tratament în condițiile în care pentru pacienții care au vârste mici nu sunt disponibile, la data acestei evaluări în regim rambursat forme farmaceutice ale medicamentului Tivicay adaptate vârstei.



5. CONCLUZII

Conform O.M.S. nr. 861/2014, care cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în O. Nr. 1.353/30.07.2020, publicat în M.Of. Nr. 687/31.07.2020, medicamentul cu **DCI Dolutegravirum întrunește criteriul de adăugare de concentrație și formă farmaceutică nouă pentru categoria de pacienți menționată în OMS/CNAS nr. 564/499/2021, actualizat la data de 20.12.2022, respectiv adulți, adolescenți și copii cu vârsta peste 6 ani.**

6. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI Dolutegravirum în vederea adăugării de concentrație și formă farmaceutică nouă pentru segmentele populaționale amintite în OMS/CNAS nr. 564/499/2021, actualizat la data de 20.12.2022.**

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU

