



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: COMBINAȚII (DOLUTEGRAVIRUM+ABACAVIRUM+LAMIVUDINUM)

INDICAȚIE: în tratamentul infecției cu Virusul Imunodeficienței Umane tip 1 (HIV-1) la copii cu vârsta de cel puțin 3 luni și cu o greutate corporală de cel puțin 6 kg până la mai puțin de 25 kg

Data depunerii dosarului

30.07.2024

Numărul dosarului

24416

Analiza de minimizare a costurilor relevă un cost anual al tehnologiei propuse inferior sumei costurilor anuale individuale ale componentelor combinației



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: COMBINAȚII (DOLUTEGRAVIRUM+ABACAVIRUM+LAMIVUDINUM)

1.2. DC: Triumeq 5 mg/60 mg/30 mg comprimate dispersabile

1.3 Cod ATC: J05AR13

1.4 Data eliberării APP: 1 septembrie 2014

1.5. Deținătorul de APP: ViiV Healthcare BV, Olanda

1.6. Tip DCI: Asociere de două sau mai multe DCI-uri

1.7. Forma farmaceutică, concentrație, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	Comprimate dispersabile
Concentrație	5 mg/60 mg/30 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flacon din PEID + măsură dozatoare x 90 comprimate dispersabile

Conform RCP: Fiecare comprimat dispersabil conține dolutegravir 5 mg (sub formă de sare de sodiu), abacavir 60 mg (sub formă de sulfat) și lamivudină 30 mg.

1.8. Preț conform avizului de preț aprobat de Ministerul Sănătății nr. MS-DFDM 20276/05.04.2024 GS1 20276/25.03.2024:

Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flacon din PEID + măsură dozatoare x 90 comprimate dispersabile
Concentrație	5 mg/60 mg/30 mg
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	1.244,89
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	13,83

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP :

Indicația terapeutică :

Triumeq este indicat în tratamentul infecției cu Virusul Imunodeficienței Umane tip 1 (HIV-1) la copii cu vârsta de cel puțin 3 luni și cu o greutate corporală de cel puțin 6 kg până la mai puțin de 25 kg.

Înainte de începerea tratamentului cu medicamente care conțin abacavir, trebuie realizată o evaluare pentru depistarea alelei HLA-B*5701 pentru toți pacienții infectați cu HIV, indiferent de originea rasială. Abacavir nu trebuie utilizat în cazul pacienților cunoscuți ca purtători ai alelei HLA-B*5701.

Doze și mod de administrare

Terapia trebuie prescrisă de către medici cu experiență în tratamentul infecției cu HIV.

Doze

Copii (cu vârstă de cel puțin 3 luni și cu o greutate de cel puțin 6 kg până la mai puțin de 25 kg)

Doza recomandată de Triumeq comprimate dispersabile este determinată în funcție de greutate (vezi Tabelul

1).

Tabel 1: Recomandări privind doza de comprimat dispersabil la copiii cu vârsta de cel puțin 3 luni și cu o greutate de cel puțin 6 kg până la mai puțin de 25 kg

Greutatea corporală (kg)	Doza zilnică	Numărul de comprimate
6 până la mai puțin de 10	15 mg DTG, 180 mg ABC, 90 mg 3TC o dată pe zi	Trei
10 până la mai puțin de 14	20 mg DTG, 240 mg ABC, 120mg 3TC o dată pe zi	Patru
14 până la mai puțin de 20	25 mg DTG, 300 mg ABC, 150mg 3TC o dată pe zi	Cinci
20 până la mai puțin de 25	30 mg DTG, 360 mg ABC, 180mg 3TC o dată pe zi	Șase

DTG = dolutegravir, ABC = abacavir, 3TC = lamivudină.

Copii (cu vârsta de cel puțin 3 luni și cu o greutate de cel puțin 6 kg până la mai puțin de 25 kg), administrat concomitent cu inductori enzimatici puternici

Doza recomandată de dolutegravir trebuie modificată atunci când comprimatele dispersabile Triumeq sunt administrate concomitent cu etravirină (fără inhibitori de protează potențați), efavirenz, nevirapină, rifampicină, tipranavir/ritonavir, carbamazepină, fenitoină, fenobarbital și sunătoare (vezi Tabelul 2).

Tabel 2: Recomandări privind doza de comprimat dispersabil la copiii cu vârsta de cel puțin 3 luni și cu o greutate de cel puțin 6 kg până la mai puțin de 25 kg atunci când se administrează concomitent cu inductori enzimatici puternici

Greutatea corporală (kg)	Doza zilnică	Numărul de comprimate
6 până la mai puțin de 10	15 mg DTG, 180 mg ABC, 90 mg 3TC o dată pe zi ȘI O doză suplimentară de comprimate dispersabile de dolutegravir, administrată la aproximativ 12 ore după Triumeq.*	Trei ȘI Consultați eticheta comprimatelor dispersabile de dolutegravir.
10 până la mai puțin de 14	20 mg DTG, 240 mg ABC, 120 mg 3TC o dată pe zi ȘI O doză suplimentară de 20 mg comprimate dispersabile de dolutegravir, administrată la aproximativ 12 ore după Triumeq.*	Patru ȘI Consultați eticheta comprimatelor dispersabile de dolutegravir.
14 până la mai puțin de 20	25 mg DTG, 300 mg ABC, 150 mg 3TC o dată pe zi ȘI O doză suplimentară de 25 mg comprimate dispersabile de dolutegravir, administrată la aproximativ 12 ore după Triumeq.* SAU O doză suplimentară de 40 mg de dolutegravir	Cinci ȘI Consultați eticheta comprimatelor dispersabile de dolutegravir. SAU Consultați eticheta comprimatelor filmate de dolutegravir.



	comprimate filmate, administrată la aproximativ 12 ore după Triumeq.*	
20 până la mai puțin de 25	30 mg DTG, 360 mg ABC, 180 mg 3TC o dată pe zi ȘI O doză suplimentară de 30 mg comprimate dispersabile de dolutegravir, administrată la aproximativ 12 ore după Triumeq.* SAU O doză suplimentară de 50 mg de dolutegravir comprimate filmate, administrată la aproximativ 12 ore după Triumeq.*	Șase ȘI Consultați eticheta comprimatelor dispersabile de dolutegravir. SAU Consultați eticheta comprimatelor filmate de dolutegravir.

*- În aceste cazuri, medicul trebuie să consulte informațiile despre medicament individuale pentru dolutegravir.

Sunt disponibile medicamente individuale cu dolutegravir, abacavir sau lamivudină, destinate cazurilor în care este indicată întreruperea sau ajustarea dozelor uneia dintre substanțele active. În aceste cazuri, medicul trebuie să citească informațiile specifice fiecărui medicament în parte.

O doză separată de dolutegravir (comprimate filmate sau comprimate dispersabile) este recomandat în cazul în care este indicată o ajustare a dozei din cauza interacțiunilor cu alte medicamente, de exemplu cu rifampicină, carbamazepină, oxcarbazepină, fenitoină, fenobarbital, sunătoare, etravirină (fără administrare de inhibitori de protează potențați), efavirenz, nevirapină sau tipranavir/ritonavir.

Comprimate filmate

Triumeq este disponibil sub formă de comprimate filmate pentru pacienții care cântăresc cel puțin 25 kg. Biodisponibilitatea dolutegravirului din comprimatele filmate și tabletele dispersabile nu este comparabilă; prin urmare, acestea nu trebuie utilizate ca înlocuitori direcți.

Doze omise

Dacă pacientul omite o doză de Triumeq, aceasta trebuie administrată cât mai curând posibil, cu condiția ca 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 trebuie să ia doza omisă și va urma schema obișnuită de tratament.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Există disponibile date limitate cu privire la utilizarea de dolutegravir, abacavir și lamivudină la pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste. Nu există dovezi conform cărora pacienții vârstnici ar necesita o doză diferită față de pacienții adulți mai tineri.

Insuficiență renală

Nu există date disponibile privind utilizarea lamivudinei la copiii cu insuficiență renală care cântăresc mai puțin de 25 kg. Prin urmare, Triumeq nu este recomandat pentru utilizare la adolescenți sau copii cu o greutate de cel puțin 6 kg până la mai puțin de 25 kg cu un clearance al creatininei mai mic de 50 ml/min.

Insuficiență hepatică

Abacavir este metabolizat în principal la nivel hepatic. Nu sunt disponibile date clinice referitoare la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă, prin urmare utilizarea Triumeq nu este recomandată decât dacă este considerată necesară. La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (scor Child-Pugh 5-6) este necesară monitorizarea atentă, inclusiv monitorizarea valorilor concentrației plasmatice ale abacavirului, dacă este posibil.

Copii

Siguranța și eficacitatea Triumeq pentru tratamentul copiilor cu vârsta de cel puțin 3 luni sau care cântăresc cel puțin 6 kg nu au fost determinate încă.



Mod de administrare

Triumeq poate fi luat cu sau fără alimente. Triumeq trebuie dispersat în apa de băut. Comprimatul(ele) trebuie dispersat(e) complet în 20 ml de apă de băut (când sunt utilizate 4, 5 sau 6 comprimate) sau 15 ml de apă de băut (când sunt utilizate 3 comprimate), în măsura dozatoare furnizată, înainte de înghițire. Nu mestecați, tăiați sau zdrobiți comprimatele. Doza de medicament trebuie administrată în 30 de minute de la preparare. Dacă au trecut mai mult de 30 de minute, doza trebuie spălată și trebuie pregătită o nouă doză.

La copii la care nu se poate folosi măsura dozatoare furnizată, utilizați o seringă de mărime adecvată.

Mecanism de acțiune

Grupa farmacoterapeutică a substanței active este următoarea: antivirale pentru uz sistemic, antivirale pentru tratamentul infecției cu HIV, combinații.

Dolutegravir inhibă integraza HIV prin legarea de situsul activ al integrazei și prin blocarea fazei de transfer catenar a integrării acidului dezoxiribonucleic (ADN) retroviral, care este esențială pentru ciclul de replicare HIV.

Abacavirul și lamivudina sunt inhibitori selectivi potenți ai HIV-1 și ai HIV-2. Atât abacavirul, cât și lamivudina, sunt metabolizați secvențial de către kinazele intracelulare în 5'-trifosfații (TP) corespunzători, care reprezintă formele active cu timp de înjumătățire intracelulară prelungit care sprijină administrarea unei singure doze zilnice. Lamivudina – TP (un analog pentru citidină) și carbovirul – TP (forma de trifosfat activ a abacavirului, un analog al guanozinei) reprezintă substraturi și inhibitori competitivi ai revers transcriptazei (RT) HIV.

Cu toate acestea, acțiunea lor principală antivirală este realizată prin încorporarea formei monofosfat în lanțul de ADN viral, ducând la oprirea formării lanțului. Trifosfații de abacavir și lamivudină au afinitate semnificativ mai mică pentru ADN polimerazele celulelor gazdă.

Precizare SETS (Serviciul Evaluare Tehnologie de Sănătate)

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, El Pharma Romania S.R.L., a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI COMBINAȚII (DOLUTEGRAVIRUM+ABACAVIRUM+LAMIVUDINUM) și cu DC TRIUMEQ 5 mg/60 mg/30 mg comprimate dispersabile, pentru indicația terapeutică:

„Triumeq este indicat în tratamentul infecției cu Virusul Imunodeficienței Umane tip 1 (HIV-1) la copii cu vârsta de cel puțin 3 luni și cu o greutate corporală de cel puțin 6 kg până la mai puțin de 25 kg.

*Înainte de începerea tratamentului cu medicamente care conțin abacavir, trebuie realizată o evaluare pentru depistarea alelei HLA-B*5701 pentru toți pacienții infectați cu HIV, indiferent de originea rasială. Abacavir nu trebuie utilizat în cazul pacienților cunoscuți ca purtători ai alelei HLA-B*5701”,*

conform criteriilor de evaluare a combinațiilor în doză fixă corespunzătoare analizei de minimizare a costurilor.

Boala infecțioasă HIV - caracteristicile bolii, epidemiologie, management și tratament

Caracteristicile bolii

Infecția cu virusul HIV-1 reprezintă o boală gravă care pune viața pacienților în pericol, având o importanță majoră asupra sănătății publice.

HIV vizează sistemul imunitar și slăbește apărarea organismului împotriva multor infecții și a unor tipuri de cancer pe care persoanele cu sisteme imunitare sănătoase le pot combate. Pe măsură ce virusul distruge și afectează funcția celulelor imunitare, persoanele infectate devin treptat imunodeficiente. Funcția imunitară este, de obicei, măsurată prin numărul de celule CD4. Stadiul cel mai avansat al infecției cu HIV este sindromul de imunodeficiență dobândită (SIDA), care poate dura mulți ani să se dezvolte dacă nu este tratat. SIDA este definită prin dezvoltarea anumitor tipuri de cancer, infecții sau alte manifestări clinice severe de lungă durată.

Simptomele HIV variază în funcție de stadiul infecției. Deși persoanele care trăiesc cu HIV tind să fie cele mai contagioase în primele luni după infectare, multe nu își cunosc statutul până în stadiile mai târzii. În primele câteva săptămâni după infecția inițială, persoanele pot să nu prezinte simptome sau pot avea o boală asemănătoare gripei, inclusiv febră, durere de cap, erupție cutanată sau durere în gât. Pe măsură ce infecția slăbește progresiv sistemul imunitar, pot apărea alte semne și simptome, precum ganglioni limfatici umflați, scădere în greutate, febră, diaree și tuse. Fără tratament, pot dezvolta, de asemenea, boli grave, cum ar fi tuberculoza, meningita criptococică, infecții bacteriene severe și cancere, precum limfoamele și sarcomul Kaposi.

Copiii pot avea o progresie mai rapidă a bolii și o deteriorare accelerată a sistemului imunitar în curs de dezvoltare, comparativ cu adulții, având încărcături virale mai mari și răspunsuri imunologice mai puțin eficiente la infecția cu HIV decât adulții.

Epidemiologie

Infecția cu HIV-1 rămâne o problemă majoră de sănătate publică. Într-un raport din 2020, Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a estimat că, în 2019, au existat 1,7 milioane (1,2 milioane-2,2 milioane) de noi infecții cu HIV-1 la nivel mondial, dintre care 150.000 (94.000-240.000) au fost la copii cu vârsta sub 15 ani. Aproximativ 84% dintre infecțiile la copii au avut loc în Africa subsahariană.

Per ansamblu, incidența globală a noilor infecții în rândul copiilor cu vârsta sub 15 ani a scăzut în ultimul deceniu datorită accesului îmbunătățit la serviciile de prevenire a transmiterii de la mamă la copil. Dintre toate decesele la nivel global în 2019, 95.000 (61.000–150.000) au fost la copii cu vârsta sub 15 ani.

Persoanele care trăiesc cu HIV, care sunt conștiente de statutul lor, iau terapia antiretrovirală (ART) conform prescripției și reușesc să mențină o încărcătură virală nedetectabilă, pot duce o viață sănătoasă, fără risc de a transmite HIV pe cale sexuală. Terapia antivirală combinată cu inhibitori de protează și de revers transcriptază HIV-1 a redus semnificativ morbiditatea și mortalitatea asociate cu SIDA.



Management și tratament

Standardul de îngrijire pentru tratamentul infecției cu HIV-1 necesită utilizarea terapiei antiretrovirale combinate (ART) pentru a suprima replicarea virală sub limitele detectabile, a crește numărul de celule CD4 și a stopa progresia bolii. Alegerea regimului combinat depinde de starea pacientului, în special în ceea ce privește încărcătura virală HIV din plasmă, numărul de celule CD4, alte tratamente anterioare și eșecul/intoleranța la tratamentele anterioare.

Pentru majoritatea persoanelor cu HIV-1, toate acestea sunt posibil de obținut în cazul unei complianțe bune la terapie. În timp ce combinația de terapie antiretrovirală pentru tratamentul infecției cu HIV-1 a redus în mare măsură morbiditatea și mortalitatea asociate anterior cu boala HIV 1, un subgrup de pacienți continuă să experimenteze eșec virusologic și imunologic.

Ghidurile frecvent utilizate sunt cele elaborate de OMS, Societatea Europeană de SIDA (EACS), Departamentul de Sănătate și Servicii Umane (DHHS) din SUA și Rețeaua Europeană Pediatrică pentru Tratamentul SIDA (PENTA), pentru administrare la copii și adolescenți. Opțiunile de tratament pentru copii sunt mai limitate în comparație cu cele pentru adulți.

Eficacitatea Triumeq a fost stabilită la pacienții adulți și adolescenți cu greutatea ≥ 40 kg. Demonstrarea eficacității la copii se bazează pe puntea farmacocinetică (PK), prin care eficacitatea este inferată prin atingerea unor expuneri similare celor care s-au dovedit a fi eficiente la adulți. Având în vedere că expunerea obținută la pacienții pediatrici pare comparabilă cu cea demonstrată a fi eficientă la adulți, se așteaptă ca Triumeq să fie eficient în tratamentul infecției cu HIV-1 la pacienții pediatrici. Atât comprimatele, cât și comprimatele dispersabile (DTs) au fost considerate, în general, tolerabile și acceptabile din punct de vedere al gustului în cursul studiului IMPAACT 2019, fără probleme majore identificate în niciunul dintre subgrupele de vârstă sau greutate.

Dolutegravirum (DTG) este un agent preferat pentru tratamentul inițial al HIV, iar abacavirum (ABC) și lamivudinum (3TC) formează baza mai multor regimuri ART recomandate ca primă linie. Ghidurile globale pentru managementul infecției cu HIV-1 recomandă un inhibitor de transfer al catenei de integrare (INSTI), în special DTG, plus 2 inhibitori nucleozidici de revers transcriptază (NRTI) ca parte a terapiei de primă linie preferate pentru adulți și copii. DTG/ABC/3TC ca o combinație fixă de doză este un regim preferat, iar accesul la DTG/ABC/3TC comprimate dispersabile rămâne o prioritate pentru copiii din întreaga lume, așa cum a fost descris în lista grupului de Optimizare a Medicamentelor Antiretrovirale Pediatriche (PADO) privind medicamentele prioritare pentru copii. Există o nevoie continuă de opțiuni de tratament adecvate vârstei pentru copiii care trăiesc cu HIV.

În mod specific, tratamentele cu o singură tabletă, administrate o dată pe zi, oferă mai multe avantaje adulților și copiilor care trăiesc cu HIV, deoarece o povară mai mică a pastilelor este asociată cu o complianță îmbunătățită, costuri mai mici ale asistenței medicale, o supresie virală crescută și o satisfacție mai mare a pacienților.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea Triumeq la subiecții infectați cu HIV, care nu au fost tratați anterior, se bazează pe analizele datelor dintr-o serie de studii clinice. Analizele au inclus două studii clinice randomizate, internaționale, dublu-orb, controlate activ, SINGLE (ING114467) și SPRING-2 (ING113086), studiul internațional, deschis, controlat activ FLAMINGO (ING114915) și studiul ARIA (ING117172) randomizat, deschis, controlat activ, multicentric, de demonstrare a non-inferiorității.

Studiul STRIVING (201147), a fost un studiu randomizat, deschis, controlat activ, multicentric, de demonstrare a non-inferiorității care a investigat schimbarea terapiei la subiecții cu supresie virologică fără antecedente cunoscute de rezistență la nicio clasă de medicamente.

În studiul SINGLE, 833 de pacienți au fost tratați cu 50 mg dolutegravir comprimate filmate o dată pe zi, plus o doză fixă de abacavir-lamivudină (DTG + ABC/3TC), fie o doză fixă de efavirenz-tenofovir-emtricitabină (EFV/TDF/FTC). La momentul inițial, vârsta medie a pacienților era de 35 de ani, 16% erau femei, 32% - necaucazieni, 7% aveau infecție concomitentă cu virusul hepatitei C și 4% erau încadrați în Clasa C- CDC, aceste caracteristici fiind similare între grupurile de tratament. Rezultatele din săptămâna 48 (inclusiv rezultatele în funcție de co-variabilele cheie la momentul inițial) sunt prezentate în Tabelul 3.

Tabelul 3: Rezultate virologice la tratament randomizat în SINGLE la 48 de săptămâni (algoritm instantaneu)

	48 de săptămâni	
	DTG 50 mg + ABC/3TC O dată pe zi N=414	EFV/TDF/FTC O dată pe zi N=419
HIV-1 ARN <50 copii/ml	88%	81%
Diferența de tratament *	7,4% (95% CI: 2,5%, 12,3%)	
Absența răspunsului virologic [†]	5%	6%
Nu există date virologice la fereastra de 48 de săptămâni	7%	13%
Motive		
Studiu/medicament studiat întrerupt ca urmare a reacțiilor adverse sau decesului [‡]	2%	10%
Studiu/medicament studiat întrerupt din alte motive [§]	5%	3%
Date lipsă în timpul ferestrei, dar menținere în studiu	0	<1%
HIV-1 ARN < 50 copii/ml la covariatele inițiale		
Încărcătura virală la momentul inițial (copii/ml)	n / N (%)	n / N (%)
≤ 100,000	253 / 280 (90%)	238 / 288 (83%)
> 100,000	111 / 134 (83%)	100 / 131 (76%)
CD4+ la momentul inițial (celule / mm³)		
< 200	45 / 57 (79%)	48 / 62 (77%)
200 pâna la < 350	143 / 163 (88%)	126 / 159 (79%)
≥ 350	176 / 194 (91%)	164 / 198 (83%)



Sex		
Bărbat	307 / 347 (88%)	291 / 356 (82%)
Femeie	57 / 67 (85%)	47 / 63 (75%)
Rasă		
Caucasian	255 / 284 (90%)	238 / 285 (84%)
Afro-American/African		
Indigeni/Alta	109 / 130 (84%)	99 / 133 (74%)
Vârsta (ani)		
< 50	319 / 361 (88%)	302 / 375 (81%)
≥ 50	45 / 53 (85%)	36 / 44 (82%)

* - Ajustat în funcție de factorii de stratificare la momentul inițial.

† - Include subiecții care au întrerupt tratamentul înainte de Săptămâna 48 din cauza lipsei sau pierderii eficacității și subiecții care sunt ≥ 50 copii în fereastra de la săptămâna 48.

‡ - Include subiecții care au întrerupt tratamentul din cauza unei reacții adverse sau decesului la orice moment din Ziua 1 până la analiza din fereastra din Săptămâna 48, dacă nu au rezultat date virologice despre tratament în perioada de analiză.

§ - Include motive cum ar fi retragerea consimțământului, neurmărirea evoluției, mutare, abateri de la protocol.

Note: ABC/3TC = abacavir 600 mg, lamivudină 300 mg sub formă de Kivexa/Epzicom în combinație cu doză fixă (FDC).

EFV/TDF/FTC = efavirenz 600 mg, tenofovir disoproxil 245 mg, emtricitabină 200 mg sub formă Atripla FDC.

În cadrul analizei primare la 48 de săptămâni, proporția de pacienți cu supresie virologică în brațul de tratament cu dolutegravir + ABC/3TC, a fost superioară celei din brațul de tratament cu EFV/TDF/FTC, $p=0,003$, aceeași diferență de tratament fiind observată la subiecți definiți de nivelul inițial al ARN HIV (< sau > 100.000 copii/ml). Durata medie până la supresia virală a fost mai scurtă cu ABC/3TC + DTG (28 față de 84 zile, $p<0,0001$). Modificarea medie ajustată a numărului de celule CD4+ T față de momentul inițial a fost de 267 celule față de 208 celule/mm³, respectiv ($p<0,001$). Atât analiza duratei până la supresia virală și cea a modificării față de momentul inițial au fost pre-specificate și ajustate pentru multiplicitate. La 96 de săptămâni, răspunsul a fost de 80% față de 72%, respectiv. Diferența la momentul final a rămas semnificativă din punct de vedere statistic ($p=0,006$). Răspunsurile mai mari statistic la DTG+ABC/3TC au fost determinate de un nivel mai ridicat al retragerilor ca urmare a RA în brațul de tratament cu EFV/TDF/FTC, indiferent de încărcătura virală. Diferențele generale de tratament din Săptămâna 96 sunt aplicabile pacienților cu încărcături virale mari sau mici la momentul inițial. La 144 de săptămâni din cadrul studiului deschis SINGLE, supresia virusologică a fost menținută, brațul de tratament cu DTG + ABC/3TC (71%) a prezentat rezultate superioare față de brațul de tratament cu EFV/ TDF/ FTC (63%), diferența de tratament a fost 8,3% (2,0, 14,6).

În studiul SPRING -2, 822 de pacienți au fost tratați fie cu 50 mg dolutegravir comprimate filmate o dată pe zi sau cu 400 mg raltegravir de două ori pe zi (orb), ambele cu doza fixă ABC/3TC (aproximativ 40%) sau TDF/FTC (aproximativ 60%), administrate în studiu deschis. Datele demografice inițiale și rezultatele sunt prezentate în Tabelul 4. Dolutegravir a prezentat rezultate non-inferioare la raltegravir, inclusiv în subgrupul de pacienți tratați cu terapie de fond abacavir/lamivudină.

Tabelul 4: Date demografice și rezultate virologice ale tratamentului randomizat SPRING-2 (algoritm instantaneu)

	DTG 50 mg o dată pe zi + 2 NRTI N=411	RAL 400 mg de două ori pe zi + 2 NRTI N=411
Date demografice		
Vârsta medie (ani)	37	35
Femei	15%	14%
Non-caucazian	16%	14%
Hepatită B și/sau C	13%	11%
CDC grupa C	2%	2%
Tratament de fond ABC/3TC	41%	40%
Săptămâna 48 rezultate de eficacitate		
HIV-1 ARN < 50 copii/ml	88%	85%
Diferențe de tratament *	2,5% (ÎI 95%: -2,2%, 7,1%)	
Lipsă răspuns virologic †	5%	8%
Nu există date virologice în fereastra din Săptămâna 48	7%	7%
Motive		
Studiu/medicament studiat întrerupt din cauza efectelor adverse sau decesului ‡	2%	1%
Studiu/medicament studiat întrerupt din alte motive §	5%	6%
HIV-1 RNA < 50 copii/ml pentru ABC/3TC	86%	87%
Săptămâna 96 rezultate de eficacitate		
HIV-1 ARN < 50 copii/ml	81%	76%
Diferențe de tratament *	4,5% (ÎI 95%: -1,1%, 10,0%)	
HIV-1 ARN < 50 copii/ml pentru ABC/3TC	74%	76%

* - Ajustat în funcție de factorii de stratificare la momentul inițial.

† - Include subiecții care au întrerupt tratamentul înainte de Săptămâna 48 din cauza lipsei sau pierderii eficacității și subiecții care sunt ≥ 50 copii în fereastra de la săptămâna 48.

‡ - Include subiecții care au întrerupt tratamentul din cauza unei reacții adverse sau decesului la orice moment din Ziua 1 până la analiza din fereastra din Săptămâna 48, dacă nu au rezultat date virologice despre tratament în perioada de analiză.

§ - Include motive cum ar fi abaterile de la protocol, neurmărirea evoluției și retragerea consimțământului.

Note: DTG = dolutegravir, RAL = raltegravir.

În studiul FLAMINGO, 485 de pacienți au fost tratați cu 50 mg dolutegravir comprimate filmate o dată pe zi sau darunavir/ritonavir (DRV/r) 800 mg/100 mg o dată pe zi, ambele cu ABC/3TC (aproximativ 33%) sau cu TDF/FTC (aproximativ 67%). Toate tratamentele au fost administrate în fază deschisă. Principalele date demografice și rezultatele sunt prezentate în Tabelul 5.

Tabelul 5: Date demografice și rezultatele virologice din Săptămâna 48 ale tratamentului randomizat FLAMINGO (algoritm instantaneu)

	DTG 50 mg o dată pe zi + 2 NRTI N=242	DRV+RTV 800 mg + 100 mg o dată pe zi +2 NRTI N=242
Date demografice		
Vârsta medie (ani)	34	34



Femei	13%	17%
Non-caucazian	28%	27%
Hepatită B și/sau C	11%	8%
CDC grupa C	4%	2%
Tratament de fond ABC/3TC	33%	33%
Săptămâna 48 rezultate de eficacitate		
HIV-1 ARN < 50 copii/ml	90%	83%
Diferențe de tratament *	7,1% (Î 95%: 0,9%, 13,2%)	
Lipsă răspuns virologic †	6%	7%
Nu există date virologice în fereastra din Săptămâna 48	4%	10%
Motive		
Studiu/medicament studiat întrerupt din cauza efectelor adverse sau decesului ‡	1%	4%
Studiu/medicament studiat întrerupt din alte motive §	2%	5%
Date lipsă în timpul ferestrei, despre studiu	<1%	2%
HIV-1 RNA < 50 copii/ml pentru ABC/3TC	90%	85%
Durata medie până la supresia virală **	28 zile	85 zile

* - Ajustat în funcție de factorii de stratificare la momentul inițial, p = 0,025.

† - Include subiecții care au întrerupt tratamentul înainte de Săptămâna 48 din cauza lipsei sau pierderii eficacității și subiecții care sunt ≥ 50 copii în fereastra de la săptămâna 48.

‡ - Include subiecții care au întrerupt tratamentul din cauza unei reacții adverse sau decesului la orice moment din Ziua 1 până la analiza din fereastra din Săptămâna 48, dacă nu au rezultat date virologice despre tratament în perioada de analiză.

§ - Include motive cum ar fi retragerea consimțământului, neurmărirea evoluției, abaterile de la protocol.

** - p < 0,001.

Note: DRV+RTV = darunavir + ritonavir, DTG = dolutegravir.

La 96 de săptămâni, supresia virusologică în cadrul grupului tratat cu dolutegravir (80%) a fost superioară grupului tratat cu DRV/r (68%), (diferența de tratament ajustată: [DTG-(DRV+RTV)]: 12,4%; Î 95%: [4,7, 20,2]). Ratele de răspuns terapeutic la 96 de săptămâni au fost 82% în cadrul grupului tratat cu DTG+ABC/3TC și 75% în cadrul grupului tratat cu DRV/r+ABC/3TC.

În studiul ARIA (ING117172), studiu randomizat, deschis, controlat activ, multicentric, cu grupuri paralele, de demonstrare a non-inferiorității, 499 femei adulte cu infecție cu HIV-1 netratate anterior cu antiretrovirale au fost randomizate în raport 1:1 pentru a primi fie DTG/ABC/3TC FDC comprimate filmate 50 mg/600 mg/300 mg fie atazanavir 300 mg plus ritonavir 100 mg plus tenofovir disproxil/emtricitabină 245 mg/200 mg (ATV+RTV+TDF/FTC FDC), toate administrate o dată pe zi.

Tabelul 6: Date demografice și rezultate virologice la 48 de săptămâni ale tratamentului randomizat în studiul ARIA (algoritm instantaneu)

	DTG/ABC/3TC FDC N=248	ATV+RTV+TDF/FTC FDC N=247
Date demografice		
Vârsta medie (ani)	37	37
Femei	100%	100%
Non-caucazian	54%	57%
Hepatită B și/sau C	6%	9%

CDC grupa C	4%	4%
Săptămâna 48 rezultate de eficacitate		
HIV-1 ARN < 50 copii/ml	82%	71%
Diferențe de tratament *	10,5 (3,1% – 17,8%) [p=0,005]	
Lipsă răspuns virologic †	6%	14%
Motive		
Datele din fereastră nu sunt sub valoarea prag de 50 copii/ml	2 %	6 %
Studiu/medicament studiat întrerupt ca urmare a absenței eficacității	2 %	<1 %
Studiu/medicament studiat întrerupt din alte motive, în timp ce valorile nu se situau sub cea prag	3%	7%
Fără date virologice	12%	15%
Studiu/medicament studiat întrerupt ca urmare a EA sau decesului	4 %	7 %
Studiu/medicament studiat întrerupt din alte motive	6 %	6 %
Date lipsă în timpul ferestrei, dar menținere în studiu	2%	2%

EA = Eveniment advers.

HIV-1= virusul imunodeficienței umane.

DTG/ABC3/3TC FDC - abacavir/dolutegravir/lamivudină în combinație cu doză fixă.

ATV+RTV+TDF/FTC FDC – atazanavir plus ritonavir plus tenofovir disproxil/emtricitabină în combinație cu doză fixă.

STRIIVING (201147) este un studiu cu durata de 48 de săptămâni, randomizat, deschis, controlat activ, multicentric, de demonstrare a non-inferiorității la pacienți fără antecedente de absență a răspunsului la tratament și fără rezistență cunoscută la nicio clasă de medicamente. Subiecții cu supresie virologică (HIV-1 ARN <50 copii/ml) au fost randomizați (în raport 1:1) pentru a continua tratamentul antiretroviral utilizat la momentul respectiv (2 INRT plus fie un IP, NINRT sau INI) sau pentru a trece la ABC/DTG/3TC FDC comprimate filmate o dată pe zi (schimbare precoce a tratamentului). Infecția concomitentă cu virusul hepatitic B a fost unul dintre principalele criterii de excludere.

Pacienții au fost în principal caucazieni (66%) sau de rasă neagră (28%) și bărbați (87%). Principala cale de transmitere a fost contactul homosexual (73%) sau heterosexual (29%). Proporția de pacienți cu status serologic pozitiv pentru virusul hepatitic C a fost de 7%. Intervalul median de la inițierea terapiei antiretrovirale a fost de aproximativ 4,5 ani.

Tabelul 7: Rezultate virologice la tratament randomizat în studiul STRIIVING (algoritm instantaneu)

Rezultatele clinice în studiu (niveluri plasmatice ale HIV-1 ARN <50 copii/ml) la săptămâna 24 și săptămâna 48 – analiză instantanee (populație ITT-E)				
	ABC/DTG/3TC FDC N=275 n (%)	Menținerea ART N=278 n (%)	Schimbare precoce ABC/DTG/3TC FDC N=275 n (%)	Schimbare tardivă ABC/DTG/3TC FDC N=244 n (%)
Reperul temporal al evaluării	Ziua 1 până în S 24	Ziua 1 până în S 24	Ziua 1 până în S 48	S 24 până în S 48
Succes virologic	85%	88%	83%	92%
Eșec virologic	1%	1%	<1%	1%
Motive				
Datele din fereastră nu sunt sub valoarea prag	1%	1%	<1%	1%

Fără date virologice	14 %	10 %	17 %	7 %
Studiu/medicament studiat întrerupt ca urmare a EA sau decesului	4%	0	4%	2%
Studiu/medicament studiat întrerupt din alte motive	9%	10%	12%	3%
Date lipsă în timpul ferestrei, dar menținere în studiu	1%	<1%	2%	2%

ABC/DTG/3TC FDC = abacavir/dolutegravir/lamivudină în combinație cu doză fixă (FDC); EA = eveniment advers; ART = terapie antiretrovirală; HIV-1 = virusul imunodeficienței umane tip 1; ITT-E = populația intenției de tratament cu expunere la acesta; S = săptămâna.

Supresia virologică (HIV-1 ARN < 50 copii/ml) în grupul ABC/DTG/3TC FDC (85%) a fost non-inferioară statistic grupurilor la care s-a menținut terapia antiretrovirală (88%) la 24 de săptămâni. Diferența ajustată asociată valorilor procentuale și ÎI 95% [ABC/DTG/3TC comparativ cu terapia antiretrovirală menținută] a fost de 3,4%; ÎI 95%: [-9,1, 2,4]. După 24 de săptămâni toți subiecții rămași au trecut la ABC/DTG/3TC FDC (schimbare tardivă a tratamentului). S-au menținut niveluri similare de supresie virologică în ambele grupuri, de schimbare precoce și tardivă a tratamentului la 48 de săptămâni.

Rezistența de novo la pacienții care înregistrează eșec în terapie în SINGLE, SPRING-2 și FLAMINGO

Rezistența de novo nu a fost detectată în grupa de integrază sau grupa INRT la pacienții care au fost tratați cu dolutegravir + abacavir/lamivudină în cele trei studii menționate.

Pentru comparatori rezistența tipică a fost detectată cu TDF/FTC/EFV (SINGLE; șase cu rezistență asociată NINRT și una cu rezistență majoră la INRT) și cu 2 INRT + raltegravir (SPRING-2; patru cu rezistență majoră la INRT și una cu rezistență la raltegravir), în timp ce rezistența de novo nu a fost detectată la pacienții tratați cu 2 INRT + DRV/RTV (FLAMINGO).

Copii și adolescenți

În cadrul studiului clinic de fază I/II cu o durată de 48 de săptămâni, deschis, multicentric, pentru determinarea dozei (IMPAACT P1093/ING112578), au fost evaluate parametrii de farmacocinetică, siguranța, tolerabilitatea și eficacitatea dolutegravirului în combinație cu alte medicamente antiretrovirale la subiecți fără tratament anterior sau cu tratament anterior, care nu au mai efectuat tratament cu INSTI, infectați cu tulpina HIV-1, cu vârstă cuprinsă între ≥ 4 săptămâni și < 18 ani. Subiecții au fost stratificați în cohorte în funcție de vârstă; subiecții cu vârsta cuprinsă între 12 și mai puțin de 18 ani au fost înscriși în Cohorta I, iar subiecții cu vârsta cuprinsă între 6 și mai puțin de 12 ani au fost înscriși în Cohorta IIA. În ambele cohorte, 67% (16/24) dintre subiecții care au primit doza recomandată (determinată în funcție de greutate și vârstă) au obținut ARN HIV 1 mai puțin de 50 copii pe ml în săptămâna 48 (algoritm instantaneu).



Comprimatele filmate și comprimatele dispersabile DTG/ABC/3TC au fost evaluate în tratamentul subiecților fără tratament anterior sau care au luat tratament anterior, infectați cu tulpina HIV-1, cu vârsta sub 12 ani, în cadrul unui studiu clinic deschis, multicentric (IMPAACT 2019). Subiecții au fost stratificați în funcție de intervalul de greutate, începând de la 6 kg până la mai puțin de 10 kg, până la 25 kg și peste. 57 de subiecți cu o greutate de cel puțin 6 kg care au primit doza și forma farmaceutică recomandată (determinate în funcție de greutate) au contribuit la analizele de eficacitate din Săptămâna 48. În total, 79% (45/57) și 95% (54/57) din subiecții cu o greutate de cel puțin 6 kg au acumulat mai puțin de 50 de copii/ml ARN HIV-1 și, respectiv, mai puțin de 200 de copii/ml în Săptămâna 48 (algoritmul Snapshot).

Abacavir și lamivudină o dată pe zi, în asociere cu un al treilea medicament antiretroviral, au fost evaluate într-un studiu randomizat, multicentric (ARROW) la subiecți infectați cu HIV-1, care nu au primit tratament. Subiecții randomizați la o doză zilnică (n = 331) și care cântăreau cel puțin 25 kg au primit abacavir 600 mg și lamivudină 300 mg, fie ca entități unice, fie ca FDC. În săptămâna 96, 69% dintre subiecții cărora li s-a administrat abacavir și lamivudină o dată pe zi în asociere cu un al treilea medicament antiretroviral, au avut ARN HIV-1 mai puțin de 80 copii per ml.

Profilul de siguranță

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate, ca urmare a administrării de dolutegravir și abacavir/lamivudină au fost greața (12%), insomnia (7%), amețeala (6%) și durerile de cap (6%).

Multe dintre reacțiile adverse enumerate în tabelul de mai jos (greață, vomă, diaree, febră, letargie, erupții cutanate) sunt des întâlnite la pacienții cu hipersensibilitate datorată abacavir. Prin urmare, pacienții care prezintă oricare dintre aceste simptome trebuie evaluați cu atenție pentru detectarea prezenței acestei hipersensibilități.

S-au raportat cazuri foarte rare de eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson sau necroliză epidermică toxică unde nu a putut fi exclusă varianta hipersensibilității datorate abacavir. În aceste cazuri, administrarea medicamentelor care conțin abacavir trebuie întreruptă definitiv.

Cele mai severe reacții adverse asociate tratamentului cu dolutegravir și abacavir/lamivudină observate la pacienți individuali au reacțiile de hipersensibilitate care au inclus erupții cutanate și efecte hepatice severe.

Lista reacțiilor adverse în format tabelar

Reacțiile adverse cu componentele Triumeq din studii clinice și experiențe post-comercializare sunt enumerate în Tabelul 8 folosind criteriile pe aparate, sisteme și organe și frecvența absolută. Frecvențele sunt definite ca foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1.000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$ și $< 1/1.000$), foarte rare ($< 1/10.000$).

Tabelul 8: Lista în format tabelar al reacțiilor adverse asociate administrării concomitente de dolutegravir + abacavir/lamivudină într-o analiză a datelor din: studii clinice de Fază IIB și IIIb sau din experiența după punerea pe piață și privind reacțiile adverse la tratamentul cu dolutegravir, abacavir și lamivudină din studii clinice și experiența după punerea pe piață, la folosirea cu alte antiretrovirale.

Frecvență	Reacție adversă
<i>Tulburări hematologice și limfatice:</i>	
Mai puțin frecvente:	Neutropenie ¹ , anemie ¹ , trombocitopenie ¹
Foarte rare:	Aplazie eritrocitară pură ¹
<i>Tulburări ale sistemului imunitar:</i>	
Frecvente:	Hipersensibilitate
Mai puțin frecvente:	Sindromul reactivării imune
<i>Tulburări metabolice și de nutriție:</i>	
Frecvente:	Anorexie ¹
Mai puțin frecvente:	Hipertrigliceridemie, hiperglicemie
Foarte rare:	Acidoză lactică ¹
<i>Tulburări psihiatrice:</i>	
Foarte frecvente:	Insomnie
Frecvente:	Vise anormale, depresie, anxietate ¹ , coșmaruri, tulburări de somn
Mai puțin frecvente:	Gânduri suicidare sau tentativă de suicid (în special în cazul pacienților cu antecedente de depresie sau boli psihice), atac de panică
Rare	Sinucid finalizat (în special la pacienții cu antecedente de depresie sau boli psihice)
<i>Tulburări ale sistemului nervos:</i>	
Foarte frecvente:	Cefalee
Frecvente:	Amețeală, somnolență, letargie ¹
Foarte rare:	Neuropatie periferică ¹ , parastezie ¹
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:</i>	
Frecvente:	Tuse ¹ , simptome nazale ¹
<i>Tulburări gastro-intestinale:</i>	
Foarte frecvente:	Greață, diaree
Frecvente:	Vărsături, flatulență, dureri abdominale, dureri abdomen superior, distensie abdominală, disconfort abdominal, boala refluxului gastro-esofagian, dispepsie
Rare:	Pancreatită ¹
<i>Tulburări hepatobiliare:</i>	
Frecvente:	Creșteri ale valorilor alaninaminotransferazei (ALT) și/sau ale aspartataminotransferazei (AST)
Mai puțin frecvente:	Hepatită
Rare:	Insuficiență hepatică acută ¹ , bilirubină crescută ²
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:</i>	
Frecvente:	Erupții cutanate, prurit, alopecie ¹
Foarte rare:	Eritem polimorf ¹ , sindrom Stevens-Johnson ¹ , necroliză epidermică toxică ¹
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:</i>	
Frecvente:	Artralgie ¹ , tulburări musculare ¹ (inclusiv mialgie ¹)
Rare:	Rabdomioliză ¹
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:</i>	



Foarte frecvente:	Oboseală
Frecvente:	Astenie, febră ¹ , stare de rău ¹
Investigații:	
Frecvente:	Creșteri ale CPK, greutate crescută
Rare:	Creșteri ale amilazei ¹

1- Această reacție adversă a fost identificată din studiile clinice sau experiența după punerea pe piață pentru dolutegravir, abacavir sau lamivudină la administrarea concomitentă cu alte antiretrovirale sau din experiența după punerea pe piață pentru Triumeq.

2 - În asociere cu transaminaze crescute.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții de hipersensibilitate

Atât abacavir, cât și dolutegravir sunt asociate unui risc de reacții de hipersensibilitate (RHS), întâlnite mai des în cazul abacavir. Reacțiile de hipersensibilitate observate pentru fiecare dintre aceste medicamente (descrise mai jos) au în comun manifestări cum ar fi febra și/sau erupțiile cutanate cu alte simptome, indicând afectarea mai multor organe. Durata până la debut a fost de regulă de 10-14 zile pentru reacțiile asociate atât abacavir, cât și dolutegravir, cu toate că reacțiile la abacavir pot apărea în orice moment în timpul terapiei. Tratamentul cu Triumeq trebui oprit imediat dacă RHS nu pot fi excluse pe motive clinice, iar terapia cu Triumeq sau alte medicamente care conțin abacavir sau dolutegravir nu mai trebuie reluată niciodată.

Hipersensibilitate la dolutegravir

Simptomele au inclus erupții cutanate, manifestări sistemice și uneori disfuncții ale organelor, inclusiv reacții hepatice severe.

Hipersensibilitate la abacavir

Semnele și simptomele reacțiilor de hipersensibilitate sunt enumerate mai jos. Acestea au fost identificate fie în urma studiilor clinice, fie în timpul monitorizării după punerea pe piață. Cele întâlnite la cel puțin 10% dintre pacienții cu reacții de hipersensibilitate sunt scrise cu caractere îngroșate.

Tabelul 9: Reacții adverse

Cutanate	Erupții cutanate (de regulă maculopapulare sau urticariene)
<i>Tract gastro-intestinal</i>	Greață, vărsături, diaree, dureri abdominale, ulcerații bucale
<i>Tract respirator</i>	Dispnee, tuse , durere în gât, sindrom de detresă respiratorie la adult, insuficiență respiratorie
<i>Diverse</i>	Febră, letargie, stare generală de rău , edeme, limfadenopatie, hipotensiune arterială, conjunctivită, anafilaxie
<i>Neurologice/psihiatrice</i>	Cefalee , parestezii
<i>Hematologice</i>	Limfopenie
<i>Ficat/pancreas</i>	Creșterea valorilor testelor funcționale hepatice , hepatită, insuficiență hepatică
<i>Musculo-scheletice</i>	Mialgii , rar mioliză, artralгии, creșterea creatinfosfokinazei
<i>Urologice</i>	Creșterea valorilor creatininei, insuficiență renală



Simptomele asociate acestor RHS se agravează în cazul continuării terapiei și pot pune viața în pericol, iar în anumite cazuri au fost fatale.

Reluarea terapiei cu abacavir după o RHS cauzată de abacavir determină o revenire a simptomelor în termen de câteva ore. De regulă, această revenire a HSR este mai severă decât manifestarea inițială și poate include hipotensiune care pune viața în pericol și deces. Reacții similare s-au produs în mod frecvent după reînceperea administrării de abacavir pacienților care au prezentat doar unul dintre simptomele cheie de hipersensibilitate (vezi mai sus) înainte de întreruperea abacavir; și în cazuri foarte rare au fost întâlnite la pacienții care au reînceput terapia fără simptome anterioare de RHS (mai exact, pacienți considerați a fi toleranți la abacavir).

Parametri metabolici

În timpul terapiei antiretrovirale pot avea loc creșteri ale greutateii corporale, a concentrațiilor lipidelor plasmatică și a glicemiei.

Osteonecroză

Au fost raportate cazuri de osteonecroză, mai ales la pacienții cu factori generali de risc dovediți, boală HIV avansată sau după expunere îndelungată la TARC. Frecvența acestora este necunoscută.

Sindromul reactivării imune

La pacienții infectați cu HIV cu deficiență imună severă la momentul inițierii TARC, poate apărea o reacție inflamatorie la infecțiile asimptomatice sau oportuniste reziduale. Au fost raportate și boli autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatita autoimună); cu toate acestea, timpul raportat până la debut este variabil și astfel de cazuri se pot manifesta și la câteva luni de la inițierea tratamentului.

Modificări ale valorilor de laborator

S-au observat creșteri ale nivelului creatininei serice în prima săptămână de tratament cu dolutegravir, acesta rămânând stabil pe parcursul a 96 de săptămâni. În studiul SINGLE, o modificare medie de la valoarea inițială de 12,6 $\mu\text{mol/l}$ a fost observată după 96 de săptămâni de tratament. Aceste modificări nu sunt considerate ca fiind relevante clinic, deoarece nu reflectă o modificare a ratei de filtrare glomerulară.

În cadrul terapiei cu dolutegravir au fost de asemenea raportate creșteri asimptomatice ale creatin fosfokinazei (CPK) asociate în principal exercițiului fizic.

Infecție concomitentă cu hepatita B sau C

În studiile de Fază III referitoare la dolutegravir a fost permisă înscrierea pacienților cu infecție concomitentă cu hepatită B și/sau C, cu condiția ca analizele hepatice la momentul inițial să nu depășească de 5 ori limita superioară a valorilor normale (ULN). În general, profilul de siguranță la pacienții cu infecție concomitentă cu hepatită B și/sau C a fost similar cu cel observat la pacienții fără infecție concomitentă cu hepatită B și/sau C, deși frecvența valorilor anormale ale AST și ALT a fost mai mare în subgrupul de pacienți cu infecție concomitentă cu hepatită B și/sau C pentru toate grupurile de tratament.

Copii și adolescenți

Pe baza datelor din studiul IMPAACT 2019 efectuat la 57 de copii infectați cu tulpina HIV-1 (cu vârstă sub 12 ani și o greutate de cel puțin 6 kg) care au primit dozele recomandate de Triumeq, fie de comprimate filmate, fie de comprimate dispersabile, nu au fost identificate probleme suplimentare de siguranță în afara celor observate la populația adultă.

Pe baza datelor disponibile referitoare la utilizarea dolutegravir în combinație cu alte medicamente antiretrovirale pentru tratamentul sugarilor, copiilor și adolescenților, nu au fost identificate alte probleme de siguranță în afara celor observate la populația adultă.

Componentele individuale ale abacavir și lamivudină au fost investigate separat și ca nucleozid dual de fond, concomitent cu terapia antiretrovirală pentru a trata pacienții netratați anterior ART și ART-experimentați din categoria copii și adolescenți infectați cu HIV (datele referitoare la utilizarea abacavir și lamivudină la copii mai puțin de trei luni sunt limitate). Nu au existat alte tipuri de reacții adverse în afara celor observate la populația adultă.

2. ANALIZA DE MINIMIZARE A COSTURILOR

Conform criteriilor de evaluare din tabelul nr.4, Anexa 1 din Ordinului nr. 1353/2020 privind modificarea și completarea OMS nr.861/2014, în cazul combinațiilor în 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) ale combinației 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 acestora sunt mai mici sau cel mult egale cu suma costurilor/DDD anuale ale componentelor luate separat* (pentru dubla combinație monocomponentele trebuie să fie compensate în *Listă*, însă este obligatoriu ca una din monocomponente să fie rambursată pe indicația pentru care este depusă combinația fixă; pentru tripla combinație se pot lua trei monocomponente care trebuie să fie compensate în *Listă* sau combinație de unu + dubla combinație, însă ambele trebuie să fie compensate în *Listă* și este obligatoriu ca cel puțin una dintre monocomponente sau dubla combinație să fie rambursate pe indicația pentru care este depusă combinația fixă).

Menționăm ca pentru toate cele 3 monocomponente ale combinației cu doze fixe, DC Triumeq (DCI COMBINAȚII (DOLUTEGRAVIRUM+ABACAVIRUM+LAMIVUDINUM)), destinat administrării copiilor cu o greutate corporală de cel puțin 6 kg până la mai puțin de 25 kg, există pe piața românească numai medicamentele inovative, iar acestea sunt compensate în Listă conform indicațiilor terapeutice din Rezumatul Caracteristicilor Produsului.

În Hotărârea de Guvern nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare, cele trei DCI-uri aferente monocomponentelor combinației evaluate sunt cuprinse după cum urmează:

- DCI Dolutegravirum în *SUBLISTA C* (DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%), *SUBLISTA 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 specifică antiretrovirală, fiind notat cu **, pentru care tratamentul cu medicamentele corespunzătoare DCI-urilor notate cu ** se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății, la poziția 23.
- DCI Abacavirum în *SUBLISTA C* (DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%), *SUBLISTA 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 specifică antiretrovirală, la poziția 14.
- DCI Lamivudinum (concentrații de 10 mg/ml, 150 mg și 300 mg) în *SUBLISTA C* (DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%), *SUBLISTA 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 specifică antiretrovirală, la poziția 13.

Medicamentele corespunzătoare monocomponentelor combinației cu doze fixe, Triumeq, utilizate pentru compararea costului anual sunt prezentate în tabelul de mai jos:

Tabelul 10: Medicamentele corespunzătoare monocomponentelor combinației cu doze fixe Triumeq

DC	DCI	DAPP	Cod ATC	Concentrație/UT
Triumeq 5 mg/60 mg/30 mg comprimate dispersabile	COMBINAȚII(DOLUTEGRAVIRUM +ABACAVIRUM+LAMIVUDINUM)	ViiV Healthcare BV	J05AR13	5mg/60mg/30mg
Tivicay 5 mg comprimate dispersabile	DOLUTEGRAVIRUM	ViiV Healthcare BV	J05AJ03	5 mg
Ziagen 20 mg/ml soluție orală	ABACAVIRUM	ViiV Healthcare BV	J05AF06	20 mg/ml
Epivir 10 mg/ml soluție orală	LAMIVUDINUM	ViiV Healthcare BV	J05AF05	10 mg/ml



Conform RCP Tivicay 5 mg comprimate dispersabile:

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.

Fiecare comprimat dispersabil conține dolutegravir de sodiu echivalent cu dolutegravir 5 mg.

Doze

Tivicay trebuie prescris de către medici cu experiență în tratamentul infecției cu HIV.

Adulți

Pacienții infectați cu HIV-1 fără rezistență documentată sau suspectată clinic la clasa inhibitorilor de integrază

Doza recomandată de dolutegravir este de 30 mg (șase comprimate dispersabile de 5 mg) pe cale orală o dată pe zi. 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).

Pacienții infectați cu HIV-1 cu rezistență la clasa inhibitorilor de integrază (documentată sau suspectată clinic)

Doza recomandată de dolutegravir este de 30 mg (șase comprimate dispersabile de 5 mg) de două ori pe zi.

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, copii 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 (vezi Tabelul 11).

Tabelul 11: 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

Alternativ, dacă se preferă, doza poate fi împărțită în două doze egale, cu administrarea unei doze în cursul dimineții, iar a celeilalte doze seara (vezi tabelul 12).



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.

Tabelul 12: Recomandări alternative privind dozele la copii și adolescenți pentru comprimatele dispersabile

Greutate corporală (kg)	Doză
3 până la mai puțin de 6	---
6 până la mai puțin de 10 < 6 luni ≥ 6 luni	5 mg de două ori pe zi 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

Comprimatele filmate

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.

Conform RCP Ziagen 20 mg/ml soluție orală:

Ziagen este indicat în terapia antiretrovirală asociată pentru tratamentul infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV) la adulți, adolescenți și copii.

Demonstrarea beneficiului administrării Ziagen se bazează în principal pe rezultatele studiilor efectuate cu regimul de administrare de două ori pe zi, la pacienți netratați anterior, în cadrul terapiei asociate.

Înainte de începerea tratamentului cu abacavir, trebuie realizată o evaluare pentru depistarea alelei HLAB*5701 la toți pacienții infectați cu HIV, indiferent de originea rasială. Abacavir nu trebuie utilizat în cazul pacienților cunoscuți ca purtători ai alelei HLA-B*5701.

Fiecare ml de soluție orală conține abacavir 20 mg/ml (sub formă de sulfat).

Doze

Ziagen trebuie prescris de către medici cu experiență în abordarea terapeutică a infecției cu virusul HIV.

Ziagen poate fi luat cu sau fără alimente.

Ziagen este, de asemenea, disponibil sub formă de comprimate.



Adulți, adolescenți și copii (cu greutatea de cel puțin 25 kg):

Doza recomandată de Ziagen este de 600 mg pe zi (30 ml). Aceasta poate fi administrată sub forma unei doze de 300 mg (15 ml) de două ori pe zi sau a unei doze de 600 mg (30 ml) o dată pe zi.

Copii (cu greutatea mai mică de 25 kg):

Copii cu vârsta de 1 an: Doza recomandată este de 8 mg/kg de două ori pe zi sau 16 mg/kg o dată pe zi, până la o doză maximă de 600 mg (30 ml) pe zi.

Copii cu vârsta de la trei luni la 1 an: Doza recomandată este de 8 mg/kg de două ori pe zi. Dacă schema de administrare de două ori pe zi nu este fezabilă, trebuie luată în considerare schema de administrare de o dată pe zi (16 mg/kg/zi). Trebuie luat în considerare că datele pentru schema de administrare de o dată pe zi la această populație sunt foarte limitate.

Copii cu vârsta sub trei luni: experiența utilizării la copii cu vârsta sub trei luni este limitată.

Pacienții care trec de la schema de administrare de două ori pe zi la schema de administrare de o dată pe zi, trebuie să ia doza recomandată o dată pe zi (așa cum este descris mai sus) la aproximativ 12 ore de la ultima doză zilnică corespunzătoare schemei de administrare de două ori pe zi, și apoi să continue cu administrarea dozei recomandate o dată pe zi (așa cum este descris mai sus) la aproximativ fiecare 24 ore. Când se revine la schema de administrare de două ori pe zi, pacienții trebuie să ia doza zilnică recomandată de două ori pe zi la aproximativ 24 de ore de la ultima doză de o dată pe zi.

Conform RCP Epivir 10 mg/ml soluție orală:

Epivir este indicat ca parte componentă a terapiei antiretrovirale combinate pentru infecția cu virusul imunodeficienței umane (HIV) la adulți și copii.

Fiecare ml de soluție orală conține 10 mg de lamivudină.

Doze

Tratamentul trebuie inițiat de către un medic cu experiență în tratarea infecției HIV.

Epivir poate fi administrat cu sau fără alimente.

De asemenea, Epivir este disponibil și sub formă de comprimate destinate pacienților cu greutatea de cel puțin 14 kg.

Pacienții care trec de la administrarea de lamivudină sub formă de soluție orală la utilizarea de lamivudină sub formă de comprimate trebuie să urmeze recomandările de doze specifice formei farmaceutice.

În cazul pacienților care nu pot înghiți comprimate, comprimatul/comprimatele poate/pot fi zdrobit/e și adăugat/e într-o cantitate mică de alimente semi-solide sau în lichide, care trebuie consumată imediat, în întregime.



Adulți, adolescenți și copii (cu greutatea de cel puțin 25 kg):

Doza recomandată de Epivir este de 300 mg pe zi. Aceasta poate fi administrată fie 150 mg (15 ml) de două ori pe zi, fie 300 mg (30 ml) o dată pe zi.

Copii (cu greutatea mai mică de 25 kg):

Copii cu vârsta începând de la 1 an: Doza recomandată este de 0,5 ml/kg (5 mg/kg) de două ori pe zi, sau 1 mL/kg (10 mg/kg) o dată pe zi.

Copii cu vârsta cuprinsă între 3 luni și 1 an: Doza recomandată este de 0,5 ml/kg (5 mg/kg) de două ori pe zi. Dacă schema de administrare de două ori pe zi nu este fezabilă, o schemă de administrare de o dată pe zi (10 mg/kg/zi) poate fi luată în calcul. Trebuie luat în considerare faptul că studiile privind administrare într-o singură doză pe zi sunt foarte limitate la această categorie de pacienți.

Copii cu vârsta mai mică de trei luni: Puținele date disponibile sunt insuficiente pentru a face recomandări specifice cu privire la doză.

Pacienții care trec de la schema de dozare de două ori pe zi, la schema de dozare de o dată pe zi, trebuie să ia doza recomandată de o dată pe zi (așa cum s-a descris mai sus) la aproximativ 12 ore de la ultima doză zilnică corespunzătoare tratamentului de dozare de două ori pe zi, și apoi continuați să luați doza recomandată o dată pe zi (așa cum s-a descris mai sus) la aproximativ fiecare 24 ore. Când se revine la schema de dozare de două ori pe zi, pacienții trebuie să ia doza zilnică recomandată de două ori pe zi la aproximativ 24 de ore de la ultima doză de o dată pe zi .

Având în vedere următoarele definiții, conform OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare:

Anexa 1, Tabelul nr.4, Nota 2:

“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.** (Pentru dubla combinație monocomponentele trebuie să fie compensate în Listă, însă este obligatoriu ca una din monocomponente să fie rambursată pe indicația pentru care este depusă combinația fixă; pentru tripla combinație se pot lua trei monocomponente care trebuie să fie compensate în Listă sau combinație de unu + dubla combinație, însă ambele trebuie să fie compensate în Listă și este obligatoriu ca cel puțin una dintre monocomponente sau dubla combinație să fie rambursate pe indicația pentru care este depusă combinația fixă)”;*

**) 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 sau aprobat de către Ministerul Sănătății, conform avizului intern de preț cu valoarea aprobată, eliberat de către Ministerul Sănătății 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/biosimilarele pentru componentele combinației fixe, suma costurilor/DDD anuale ale componentelor luate separat se face la nivelul medicamentelor generice/biosimilare cu cele mai mici prețuri cu amănuntul maximal cu TVA prezente în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării.*

Medicamentele corespunzătoare monocomponentelor combinației cu doze fixe Triumeq, utilizate pentru compararea costului anual sunt prezentate în tabelul de mai jos:

Tabelul 13: Forma farmaceutică, concentrație, mărimea ambalajului și prețul monocomponentelor combinației cu doze fixe Triumeq

Denumire comercială	<i>Triumeq 5 mg/60 mg/30 mg</i>	<i>Tivicay 5 mg</i>	<i>Ziagen 20 mg/ml</i>	<i>Epivir 10 mg/ml</i>
DCI	Dolutegravirum/ Abacavirum/ Lamivudinum	Dolutegravirum	Abacavirum	Lamivudinum
Concentrație	5 mg/60 mg/30 mg	5 mg	20 mg/ml	10 mg/ml
Formă farmaceutică	Comprimate dispersabile	Comprimate dispersabile	Soluție orală	Soluție orală
Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flacon din PEID + măsură dozatoare x 90 comprimate dispersabile	Flac. din PEID x 60 compr. dispersabile + o măsură dozatoare și o seringă pentru administrare orală	Cutie x 1 flacon PEID x 240 ml sol. orală + seringă dozatoare PP x 10 ml + adaptor PE	Cutie x 1 flacon PEID x 240 ml sol. orală + 1 seringă dozatoare + 1 adaptor
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	1.244,89	642,51	349,11	111,79
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	13,83	10,70	349,11	111,79

Conform dozelor recomandate din RCP-urile fiecărui produs identificat mai sus, se va calcula necesarul de doze administrat unui pacient, în funcție de greutatea corporală, per zi:

Tabelul 14: Necesari doză/zi

Denumire comercială	<i>Triumeq 5 mg/60 mg/30 mg</i>	<i>Tivicay 5 mg</i>	<i>Ziagen 20 mg/ml</i>	<i>Epivir 10 mg/ml</i>
DCI	Dolutegravirum/ Abacavirum/ Lamivudinum	Dolutegravirum	Abacavirum	Lamivudinum
Necesar doză/zi 6 kg	3 comprimate dispersabile	3 comprimate disperabile	4,8 ml	6 ml
Necesar doză/zi 10 kg	4 comprimate dispersabile	4 comprimate dispersabile	8 ml	10 ml
Necesar doză/zi 14 kg	5 comprimate dispersabile	5 comprimate dispersabile	11,2 ml	14 ml
Necesar doză/zi 20 kg	6 comprimate dispersabile	6 comprimate dispersabile	16 ml	20 ml

Analizând dozele recomandate pentru fiecare medicament în parte, per zi, se va calcula necesarul de doze administrat unui pacient, în funcție de greutatea corporală, într-un an calendaristic:

Tabelul 15: Necesari doză/an

Denumire comercială	<i>Triumeq 5 mg/60 mg/30 mg</i>	<i>Tivicay 5 mg</i>	<i>Ziagen 20 mg/ml</i>	<i>Epivir 10 mg/ml</i>
DCI	Dolutegravirum/ Abacavirum/ Lamivudinum	Dolutegravirum	Abacavirum	Lamivudinum
Necesar doză/an 6 kg	1.095 comprimate dispersabile	1.095 comprimate disperabile	1.752 ml	2.190 ml
Necesar doză/an 10 kg	1.460 comprimate dispersabile	1.460 comprimate dispersabile	2.920 ml	3.650 ml
Necesar doză/an 14 kg	1.825 comprimate dispersabile	1.825 comprimate dispersabile	4.088 ml	5.110 ml
Necesar doză/an 20 kg	2.190 comprimate dispersabile	2.190 comprimate dispersabile	5.840 ml	7.300 ml

Cunoscând necesarul de doze recomandate pentru fiecare medicament în parte și prețurile maxime cu amănuntul cu TVA ale acestora, se va calcula costul total anual al tratamentului cu Triumeq 5 mg/60 mg/30 mg comparativ cu costul total anual al tratamentului cu medicamentele echivalente.

Tabelul 16: Cost terapie/an

Denumire comercială	<i>Triumeq 5 mg/60 mg/30 mg</i>	<i>Tivicay 5 mg</i>	<i>Ziagen 20 mg/ml</i>	<i>Epivir 10 mg/ml</i>
DCI	Dolutegravirum/ Abacavirum/ Lamivudinum	Dolutegravirum	Abacavirum	Lamivudinum
Cost terapie/an (lei) 6 kg	15.143,85	11.716,5	2.792,88	1.117,9
Cost terapie/an (lei) 10 kg	20.191,80	15.622	4.538,43	1.788,64
Cost terapie/an (lei) 14 kg	25.239,75	19.527,5	5.934,87	2.459,38
Cost terapie/an (lei) 20 kg	30.287,7	23.433	8.727,75	3.465,49

Astfel, atât costul total al tratamentului anual cu Triumeq 5 mg/60 mg/30 mg, respectiv suma costurilor totale anuale ale tratamentului cu medicamentele echivalente, cât și impactul bugetar al medicamentului inovator, Triumeq, față de suma monocomponentelor, în funcție de greutatea corporală, sunt prezentate în tabelul următor:

Tabelul 17: Impact bugetar

Denumire comercială	<i>Triumeq 5 mg/60 mg/30 mg</i>	<i>Tivicay 5 mg + Ziagen 20 mg/ml + Eпивir 10 mg/ml</i>	<i>Impact bugetar</i>
Cost terapie/an (lei) 6 kg	15.143,85	15.627,28	-3,09%
Cost terapie/an (lei) 10 kg	20.191,80	21.949,07	-8,006%
Cost terapie/an (lei) 14 kg	25.239,75	27.921,75	-9,605%
Cost terapie/an(lei) 20 kg	30.287,7	35.626,24	-14,98%

3. CONCLUZIE

Având în vedere cele prezentate mai sus, **analiza de minimizarea costurilor** relevă un cost anual al terapiei cu medicamentul cu DCI COMBINAȚII (DOLUTEGRAVIRUM+ABACAVIRUM+LAMIVUDINUM) și cu DC TRIUMEQ 5 mg/60 mg/30 mg comprimate dispersabile **mai mic** față de suma costurilor anuale individuale asociate componentelor combinației, în funcție de greutatea corporală.

În concluzie, conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI COMBINAȚII (DOLUTEGRAVIRUM+ABACAVIRUM+LAMIVUDINUM) și cu DC TRIUMEQ 5 mg/60 mg/30 mg comprimate dispersabile, pentru indicația terapeutică „Triumeq este indicat în tratamentul infecției cu Virusul Imunodeficienței Umane tip 1 (HIV-1) la copii cu vârsta de cel puțin 3 luni și cu o greutate corporală de cel puțin 6 kg până la mai puțin de 25 kg.

Înainte de începerea tratamentului cu medicamente care conțin abacavir, trebuie realizată o evaluare pentru depistarea alelei HLA-B*5701 pentru toți pacienții infectați cu HIV, indiferent de originea rasială. Abacavir nu trebuie utilizat în cazul pacienților cunoscuți ca purtători ai alelei HLA-B*5701”,

întrunește criteriile de includere 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, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, SUBLISTA 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 specifică antiretroviral.

4. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI COMBINAȚII (DOLUTEGRAVIRUM+ABACAVIRUM+LAMIVUDINUM)** și cu **DC TRIUMEQ 5 mg/60 mg/30 mg comprimate dispersabile**, pentru indicația terapeutică „*Triumeq este indicat în tratamentul infecției cu Virusul Imunodeficienței Umane tip 1 (HIV-1) la copii cu vârsta de cel puțin 3 luni și cu o greutate corporală de cel puțin 6 kg până la mai puțin de 25 kg.*

Înainte de începerea tratamentului cu medicamente care conțin abacavir, trebuie realizată o evaluare pentru depistarea alelei HLA-B*5701 pentru toți pacienții infectați cu HIV, indiferent de originea rasială. Abacavir nu trebuie utilizat în cazul pacienților cunoscuți ca purtători ai alelei HLA-B*5701”.

Referințe bibliografice:

1. RCP Triumeq (*Triumeq, INN-dolutegravir, abacavir, lamivudine (europa.eu)*)
2. RCP Tivicay (*Tivicay, INN-dolutegravir (europa.eu)*)
3. RCP Ziagen (*Ziagen, INN-abacavir (europa.eu)*)
4. RCP Epivir (*Epivir, INN-lamivudine (europa.eu)*)
5. EPAR Triumeq (*Triumeq, INN- dolutegravir, abacavir, lamivudine (europa.eu)*)
6. Aviz HAS (*TRIUMEQ 50 mg/600 mg/300 mg et 5 mg/60 mg/30 mg, (has-sante.fr)*)
7. Decizie IQWiG (*A23-17 - Dolutegravir/abacavir/lamivudine - Extract of dossier assessment - Version 1.0 (iqwiq.de)*)
8. Decizie G-BA (*Resolution (g-ba.de)*)
9. Ghiduri EACS (https://www.eacsociety.org/media/eacs_guidelines_v12_romanian.pdf)
10. <https://www.who.int/teams/global-hiv-hepatitis-and-stis-programmes/guidelines/hiv-guidelines>
11. <https://www.cdc.gov/hiv/nexus/hcp/guidelines/index.html>

Raport finalizat in data de: 31.10.2024

Director General DGIF
Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU