

**VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS**



2018-09-26 Nr. *(VR)AR-2782*

Kopija:

Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos
Ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos
priemonių kompensavimo komisijai

I 2018-05-09 Nr. (1.2.10.3-25)10-3694

**SIŪLOMO ĮRAŠYTI Į KOMPENSAVIMO SĄRAŠUS VAISTINIO PREPARATO
TERAPINĖS VERTĖS NUSTATYMO PROTOKOLAS**

1. Bendroji informacija

1.1. Vaistinio preparato prekinis pavadinimas, veiklioji medžiaga, vaisto forma ir stiprumas

JULUCA (dolutegraviras/rilpivirinas) 50 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

Juluca yra skiriamas gydyti pirmojo tipo žmogaus imunodeficito virusu (ŽIV-1) užsikrėtusius suaugusiuosius, kurių viremija yra nuslopinta (ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml) gaunant pastovų antiretrovirusinį gydymą bent šešis mėnesius be antivirusinio gydymo nesėkmės ir kuriems nėra nustatyto ar įtariamo atsparumo kuriam nors nenukleozido antvirkštinės transkriptazės inhibitoriui ar integrazės inhibitoriui.

1.3. Siūlomos kompensuoti indikacijos (TLK-10-AM kodai)

Žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) sukelta liga (B20-B24).

1.4. Siūlomi apribojimai

Nėra.

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

2.1. Vaistinio preparato grupė, veikimo mechanizmas ir reikšmė gydant siūlomą ligą

Farmakoterapinė grupė

Sisteminio poveikio antivirusiniai vaistiniai preparatai, antivirusiniai vaistiniai preparatai ŽIV infekcijai gydyti, deriniai. ATC kodas – J05AR21.

Veikimo mechanizmas

Dolutegraviras slopina ŽIV integrazę, prisijungdamas prie integrazės aktyviojo centro ir blokuodamas grandinės pernašos etapą dezoksiribonukleino rūgšties (DNR) integracijos proceso metu, kuris yra būtinas ŽIV replikacijos ciklui. Rilpivirinas yra ŽIV-1 diarilpirimidino nenukleozido antvirkštinės transkriptazės inhibitorius (NNATI). Rilpivirino aktyvumas pasireiškia dėl nekonkurencinio ŽIV-1 atvirkštinės transkriptazės (AT) slopinimo. Rilpivirinas neslopina žmogaus ląstelių DNR α , β ir γ polimerazių.

Dozavimas

Rekomenduojama Juluca dozė yra viena tabletė vieną kartą per parą. Juluca turi būti vartojamas kartu su maistu.

2.2. Farmakologinio naujoviškumo įvertinimas balais (pažymėti)

| Vaistinio preparato farmakologinio naujoviškumo kriterijus | Balai |
|--|---------------------------------------|
| Veiklioji medžiaga jau kompensuojama, kai kitą vaistinio preparato formą, norima įrašyti į Ligų ir kompensuojamųjų vaistinių preparatų joms gydyti sąrašą (A sąrašą) | 2 <input type="checkbox"/> |
| Nauja veiklioji medžiaga, priklausanti jau įrašytai vaistinių preparatų grupei, kuriai būdingas toks pat veikimo mechanizmas (tas pat ATC ketvirtas lygmuo) | 3 <input checked="" type="checkbox"/> |
| Nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu konkrečiai ligai gydyti, kuriai gydyti vartojami vaistiniai preparatai jau kompensuojami | 4 <input type="checkbox"/> |
| Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligos, kuri iki šiol buvo gydoma kitais ne medikamentiniais būdais | 5 <input type="checkbox"/> |
| Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligai, kuriai iki šiol gydymo nebuvo, etiologiškai ar patogeneziškai gydyti | 5 <input type="checkbox"/> |

2.3. Juluca (dolutegraviras/ rilpivirinas) yra naujas vaistinis preparatas, kurio sudėtyje yra naujos virusą veikiančios medžiagos, priklausančios jau įrašytai vaistinių preparatų grupei, kuriai būdingas toks pat veikimo mechanizmas (tas pat ATC ketvirtas lygmuo). Šiuo metu ligų ir kompensuojamųjų vaistų joms gydyti sąraše (A sąraše) yra į šio sudėtinio vaistinio preparato sudėtį įeinantis integrazės grandinės pernašos inhibitorius dolutegraviras (kaip atskiras preparatas ir fiksuotų dozių derinyje) ir nenukleozido antvirkštinės transkriptazės inhibitorius - efavirenzas.

3. Terapinės naudos vertinimas

3.1. Pateikti klinikiniai tyrimai ir jų kokybės vertinimas pagal Jadad kriterijus (maksimalus balų skaičius 5):

SWORD-1 ir SWORD-2 (2018). Llibre JM, Hung CC, Brinson C, et al. Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies. www.thelancet.com. Published online January 5, 2018 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33095-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33095-7).

| Tyrimo kodas arba autorius, publikacijos data | Jadad kriterijai | | | | | | | |
|---|----------------------------|----------------------------------|--------------|-----------------------------|----------------------------------|--------------|---|-----------|
| | Ar tyrimas randomizuotas?* | Aprašytas randomizacijos metodas | | Ar tyrimas dvigubai aklas?* | Aprašytas dvigubo aklumo metodas | | Ar aprašyta, kiek tiriamųjų ir kodėl nebaigė tyrimo?* | Balų suma |
| | | Tinkamas* | Netinkamas** | | Tinkamas* | Netinkamas** | | |
| SWORD-1 | 1 | | 0 | 0 | 0 | | 1 | 2 |
| SWORD-2 | 1 | | 0 | 0 | 0 | | 1 | 2 |

3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

Tyrimų dizainas. SWORD-1 ir SWORD-2 – tai du identiški klinikiniai atsitiktinių imčių, atviri, daugiacentriai, lygiagrečių grupių 3 fazės tyrimai, kurių tikslas įrodyti, kad dolutegraviro ir rilpivirino derinio efektyvumas yra ne prastesnis (*non-inferiority*) negu trijų vaistų režimas.

Straipsnyje pateikta jungtinė abiejų tyrimų duomenų analizė, kuri buvo iš anksto numatyta ir aprašyta tyrimų protokoluose. Du mažesni tyrimai (o ne vienas didesnės imties) atlikti laikantis reguliacinių reikalavimų ir siekiant įrodyti veiksmingumo ir saugumo analizių atkartojamumą tarp dviejų tarptautinių multicentrinių tyrimų.

Į tyrimą įtraukti 1028 pacientai, iš kurių 516 priskirta dolutegraviro-rilpivirino grupei, 512 – toliau tęsė iki tyrimo vartotą antiretrovirusinį gydymą (2 nukleozidų (nukleotidų) atvirkštinės integrazės. Į tyrimą įtraukti pacientai sirgo 1 tipo ŽIV sukelta infekcija, buvo 18 metų arba vyresni, gydyti ne daugiau kaip dviem antiretrovirusinio gydymo režimais ir kurių viremija buvo nuslopinta (ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml) gaunant pastovų antiretrovirusinį gydymą bent šešis mėnesius be antivirusinio gydymo nesėkmės ir kuriems nebuvo nustatyto ar įtariamo atsparumo kuriam nors nenukleozido atvirkštinės transkriptazės inhibitoriui ar integrazės inhibitoriui. Tiriamosios grupės pacientams buvo skirtas gydymas dolutegraviru 50 mg ir rilpivirinu 25 mg vieną kartą per dieną, kontrolinės grupės pacientai tęsė iki tyrimo vartotą antiretrovirusinį gydymą (2 nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (NATI) ir nenukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorius (NNATI) arba proteazės inhibitorius (PI), arba integrazės inhibitorius. Žemiau eančioje lentelėje pateiktos pradinės pacientų charakteristikos abejose grupėse.

| | Dolutegraviro-rilpivirino grupė (n=513) | Įprastinio antiretrovirusinio gydymo grupė |
|---------------------------------------|---|--|
| Amžius (metais) | 43 (21-79) | 43 (22-76) |
| <50 | 366 (71%) | 369 (72%) |
| ≥50 | 147 (29%) | 142 (28%) |
| Lytis | | |
| -moterys | 120 (23%) | 108 (21%) |
| -vyrai | 393 (77%) | 403 (79%) |
| Etninė priklausomybė | | |
| -ispanų ar lotynų | 67 (13%) | 82 (16%) |
| -ne ispanų ar lotynų | 446 (87%) | 429 (84%) |
| Rasė | | |
| -Amerikos indėnai, Aliaskos vietiniai | 14 (3%) | 14 (3%) |
| -azijiečiai | 38 (7%) | 50 (10%) |

| | | |
|--|--------------|--------------|
| -juodaodžiai ar Afrikos amerikiečiai | 37 (7%) | 47 (9%) |
| -vietiniai havajiečiai ir kiti Ramiojo vandenyno salų gyventojai | 2 (<1%) | 0 |
| -baltieji | 421 (82%) | 398 (78%) |
| -mišri rasė | 1 (<1%) | 2 (<1%) |
| Pradinis CD4 ląstelių kiekis (mcl) | 611 (3–1774) | 638 (9–1671) |
| CDC kategorija | | |
| -A | 400 (78%) | 385 (75%) |
| -B | 55 (11%) | 68 (13%) |
| -C | 58 (11%) | 57 (11%) |
| -nėra duomenų | 0 | 1 (<1%) |
| Laikas nuo pirmos ART iki pirmos tyrimo dienos (mėn.) | 51 (8–221) | 53 (9–270) |
| ART trečio vaisto klasė | | |
| -NNATI | 275 (54%) | 278 (54%) |
| -PI | 133 (26%) | 136 (27%) |
| -IGPI | 105 (20%) | 97 (19%) |
| Dažniausiai vartotas ARV atrankos metu | | |
| -tenofoviro diproksilio fumaratas | 374 (73%) | 359 (70%) |
| -emtricitabinas | 352 (69%) | 341 (67%) |

ART – antiretrovirusinis gydymas; ARV – antiretrovirusinis vaistas; NNATI – nenukleozidų atvirkštinės integracijos inhibitorius ; PI – proteazės inhibitorius; IGPI - integracijos grandinės pernašos inhibitorius

Tyrimai buvo vykdomi 3 etapais: 1) Ankstyvojo perėjimo fazė (1 d.-52 sav.), 2) vėlyvojo perėjimo fazė (52-148 sav.), tinkamumo kriterijus atitinkantys tiriamieji iš įprastinio ART pereis į dolutegraviro ir rilpivirino grupę, 3) tęstinė fazė (nuo 148 sav.), tinkamumo kriterijus atitinkantys tiriamieji turės galimybę toliau tęsti gydymą dolutegraviru ir rilpivirinu. Tyrimą numatoma baigti 2021-08-20. Analizei pateikiami pirmojo etapo rezultatai.

Tyrimo dalyvavo pacientai, atitinkę atrankos kriterijus:

a) Pagrindiniai įtraukimo kriterijai:

1. ≥ 18 metų ir vyresni pacientai, kuriems diagnozuota ŽIV-1 infekcija ir kuriems taikoma pirmas arba antras pastovus antiretrovirusinis gydymas (ŽIV RNR < 50 kopijų/ml) mažiausiai šešis mėnesius;
2. pacientams nebuvo pastebėta ŽIV RNR padidėjimo > 50 kopijų/ml per 6 mėn. iki tyrimo ir buvo ne daugiau kaip vienas ŽIV RNR padidėjimas > 50 kopijų/ml (ne daugiau kaip 200 kopijų/ml) nuo 6 iki 12 mėn. iki tyrimo.

b) Pagrindiniai neįtraukimo kriterijai:

1. bet koks didelis atsparumas NATI, integracijos inhibitoriui, proteazių inhibitoriui, ar NNATI mutacija ar integracijos rezistentiškumas susietas su R263K pasikeitimu;
2. sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (Child-Pugh C); hepatito B infekcija; tikėtinas hepatito C gydymas tyrimo metu;
3. didelė savižudybės rizika;
4. QT intervalas koreguotas pagal Bazett's formulę 450 ms ar ilgesnis;
5. nėštumas ar žindymas.

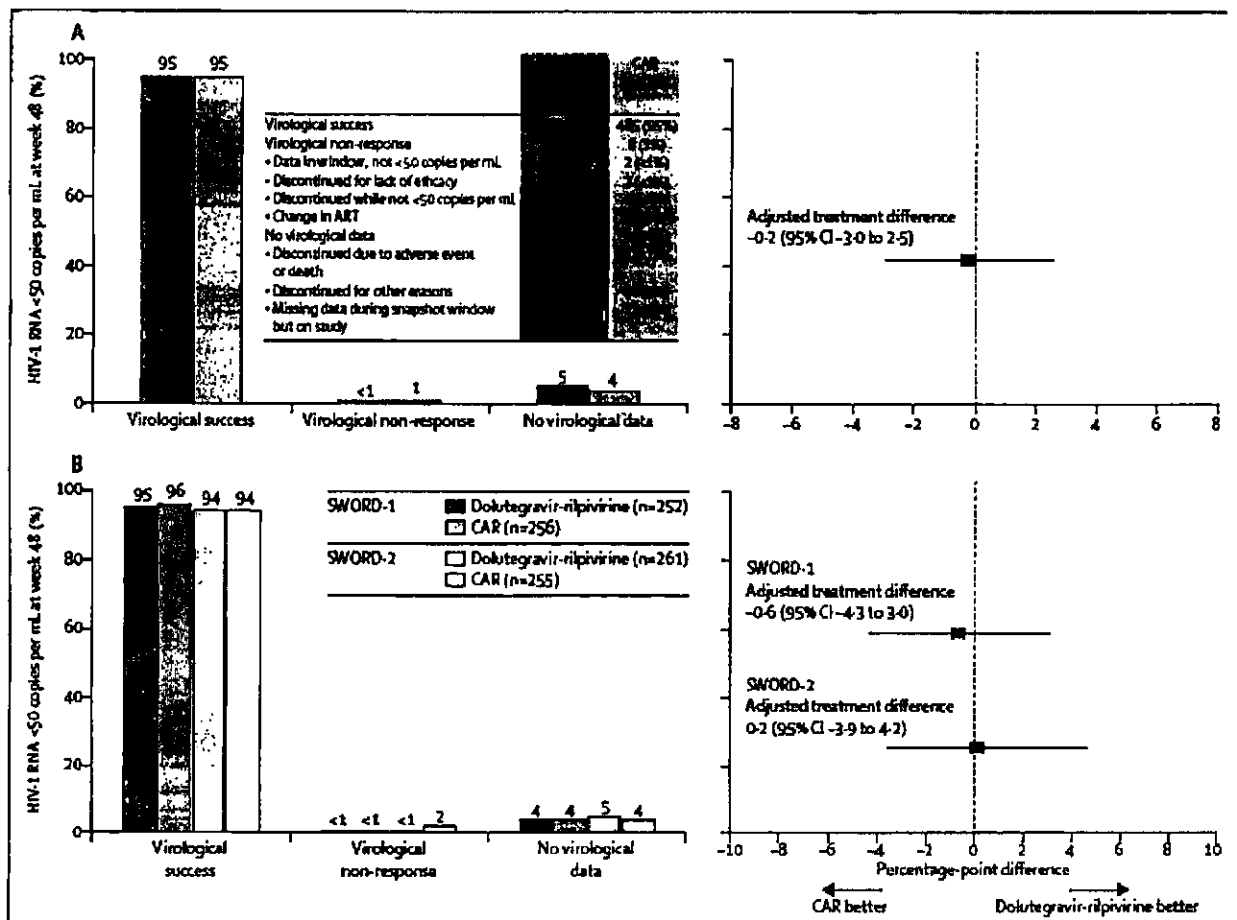
Pagrindinė vertinamoji baigtis: pacientų, kurių virusologinis atsakas į gydymą (ŽIV RNR < 50 kopijų/ml) išliko po 48 savaičių, dalis dolutegraviro-rilpivirino ir įprastinio ART (2 NATI + 1 IGPI, 2 NATI + 1 NNATI, or 2 NATI + 1 PI) grupėse.

Antrinės vertinamosios baigtys:

- pacientų dalis su virusologiniu atsaku į gydymą (ŽIV RNR <50 kopijų/ml) po 48 sav. vertinant pacientų pogrupius pagal prieš tyrimą vartoto trečiojo vaisto grupę;
- CD4+ ląstelių kiekio pokytis 24 ir 48 sav. lyginant su pradiniu CD4+ ląstelių kiekiu
- nepageidaujamos reakcijos ir laboratorinių rodiklių pakitimai ir sunkumas per 48 sav., bei kokia dalyvių, dėl nepageidaujamų reakcijų nutraukusių gydymą per 48 sav., dalis;
- lipidų koncentracijos kraujyje pasikeitimas po 24 ir 48 sav.;
- stebėtas genotipinio ir fenotipinio atsparumo atsiradimas dabartiniam antiretrovirusiniam gydymui ir dolutegravirui ar rilpivirinui;
- Inkstų (cistatinas C, albumino kreatinino santykis), kaulų (kaulams specifinė šarminės fosfatazė, osteokalcinas, I tipo prokolageno N-galo polipeptidas, I tipo kolageno C-telopeptidas), širdies-kraujagyslių (D-dimerai) biologinių žymenų pasikeitimas po 48 sav. vaistinių preparatų saugumui įvertinti

Rezultatai.

Skiriant gydymą dolutegraviru ir rilpivirinu virusologinį atsaką į gydymą (RNR <50 kopijų/ml) 48-ą sav. išlaikė 95% (486/513) pacientų; skiriant ART – taip pat 95% (485/511) pacientų. Gydymo veiksmingumui tarp grupių palyginti buvo naudotas koreguoto gydymo skirtumo (*adjusted treatment difference*) rodiklis, kuris buvo -0,2 (95% PI -3,0; 2,5). Iš anksto numatyta ne prastesnio rezultato (*non inferiority*) riba buvo -8%, t.y. skirtumas tarp grupių turėjo būti ne didesnis nei 8% įprastinio antiretrovirusinio gydymo naudai. Šie duomenys patvirtino ne prastesnį dolutegraviro-rilpivirino poveikį lyginant su įprastine ART Paveiksle pateikti išsamūs virusologinio atsako rezultatai po 48 savaičių gydymo dolutegraviru-rilpivirinu arba tęsiant įprastinį ART (A – junginiai *SWORD-1* ir *SWORD-2* rezultatai; B – atskiri *SWORD-1* ir *SWORD-2* tyrimų duomenys).



Lentelėje pateikti pogrupių analizės pagal trečią antiretrovirusinį vaistą, pradinį CD ląstelių kiekį, amžių ir lytį rezultatai.

| | | Dolutegraviras-rilpivirinas | Įprastinis ART |
|---|------------------------------------|-----------------------------|----------------|
| Vertinamoji baigtis | Pogrupis | | |
| Išlaikytas virusologinis atsakas (RNR <50 kopijų/ml) po 48 sav. | Trečias ART vaistas: | | |
| | - NNATI (54%) | 96% (263/275) | 95% (265/278) |
| | - PI (26%) | 93% (124/133) | 94% (128/136) |
| | - IGPI | 94% (99/105) | 94% (99/105) |
| | Pradinis CD4 kiekis (ląstelės/ml): | | |
| | - <200 | 91% (10/11) | 88% (7/8) |
| - 200 - <350 | 87% (41/47) | 87% (39/44) | |
| - 350 - <500 | 98% (105/107) | 96% (93/97) | |
| - >500 | 95% (330/348) | 96% (346/362) | |
| Amžius (metais) | - <50 | 96% (350/366) | 94% (348/369) |
| | - ≥50 | 93% (136/147) | 96% (137/142) |
| Lytis | - moterys | 93% (111/120) | 91% (98/108) |
| | - vyrai | 95% (375/393) | 96% (387/403) |

Lyginant su pradiniu CD4+ ląstelių kiekiu, 48 tyrimo savaitę CD4+ ląstelių kiekio mediana buvo didesnė 28 ląstelėmis mikrolitre (tarpkvartilinis intervalas – 55,0-112,5) dolutegraviro-rilpivirino grupėje ir 22 ląstelėmis mikrolitre (tarpkvartilinis intervalas – 46,0-108,0) įprastinio ART grupėje.

3.3. Vaistinio preparato saugumas

Bent viena nepageidaujama reakcija per 48 sav. nustatyta 395 tiriamiesiems (77%) dolutegraviro ir rilpivirino ir 364 tiriamiesiems (71%) įprastinio ART grupėje. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo nazofaringitas, galvos skausmas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, viduriavimas, nugaros skausmas, bronchitis, gripas, artralgija – labai mažai antro ar didesnio laipsnio nepageidaujamų reakcijų. Nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių reikėjo nutraukti gydymą iki 48 sav., praneštos 17 tiriamųjų (3%) dolutegraviro ir rilpivirino grupėje ir 3 tiriamiesiems (1%) įprastinio ART grupėje. Konkrečių nepageidaujamų reakcijų, dėl kurių gydymą teko nutraukti, nepateikta. Skiriant gydymą dolutegraviru ir rilpivirinu buvo nustatyta daugiau neuropsichiatrinų sutrikimų, tačiau jie buvo lengvi (pirmo ar antro laipsnio) ir nebuvo susieti su vaisto vartojimu.

Perėjimas prie dolutegraviro ir rilpivirino neturėjo poveikio bendro cholesterolio, DTL, MTL, trigliceridų kiekiui, taip pat nepakito bendro ir DTL cholesterolio santykis. 2 tiriamiesiems kiekvienoje gydymo grupėje pasireiškė ir buvo patvirtintas antivirusinio gydymo neveiksmingumas, dėl kurio pacientai pasitraukė iš tyrimo. Perėjus prie dolutegraviro ir rilpivirino sumažėjo kaulų pažeidimo žymenų (kaulų specifinė šarminė fosfatazė, osteokalcinas, pirmo tipo prokolageno N-terminalinis propeptidas, pirmo tipo prokolageno kryžminis C-telopeptidas). Uždegiminiai ir širdies-kraujagyslių žymenys nesikeitė. Dolutegraviro ir rilpivirino grupės pacientams daugiau sumažėjo retinolį surišančio baltymo bei β-2 mikroglobulino šlapime.

3.4. Terapinė nauda (pažymėti)

| | |
|------------------------------------|-------|
| Vaistinio preparato terapinė nauda | Balai |
|------------------------------------|-------|

| | |
|--|------|
| Vaistinio preparato terapinė nauda abejotina – nėra įrodymų, kad ekvivalentiška jau kompensuojamam gydymui | 3 □ |
| Vaistinis preparatas suteikia papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įtrauktų preparatų terapine nauda | 6 ■ |
| Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą* pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu, pogrupiui | 7 □ |
| Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu | 8 □ |
| Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą** pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu, pogrupiui*** | 9 □ |
| Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu | 10 □ |

*Pridėtinė terapinė nauda – vaisto sukeltas papildomas teigiamas poveikis, pvz., geresnis simptomų slopinimas, mažesnis nepageidaujamas poveikis.

**Reikšminga pridėtinė terapinė nauda – ligos išgydymas, sergamumo rodiklių mažėjimas, mirtingumo rodiklių mažėjimas, neįgalumo sumažinimas, darbingumo atkūrimas ir pan.

***Pacientų pogrupis – tam tikra liga sergančių pacientų dalis (kai vaisto indikacijai taikomi tam tikri apribojimai, pvz., lydinčios ligos, kitų vaistų neefektyvumas, kitų tai ligai skirtų gydyti vaistų kontraindikacijos ir pan.).

4. Išvada

Terapinė vertė balais – 9 balai

Dolutegraviras/rilpivirinas – naujas sudėtinis preparatas, skirtas gydyti ŽIV-1 užsikrėtusius suaugusiuosius.

Pareiškėjas siūlo vaistinį preparatą kompensuoti pagal registruotą indikaciją.

Remiantis vertinimui pateiktų klinikinių tyrimų duomenimis, dolutegraviras/rilpivirinas išlaiko nuslopintą viremiją ne blogiau nei triguba antiretrovirusinė terapija. Dolutegraviro/rilpivirino ir trigubos antiretrovirusinės terapijos saugumas klinikinio tyrimo metu buvo panašus, tačiau ilgalaikis vaistinio preparato saugumas nežinomas. Šiuo metu pateikti tik pirmojo etapo (48 savaičių) duomenys, klinikinis tyrimas tęsiamas.

Preliminariai galima teigti, kad dolutegraviras/rilpivirinas suteikia papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įtrauktų preparatų terapine nauda, tačiau tai turi būti patvirtinta tolesniais tyrimo rezultatais.

Lentelėje žemiau pateikiami kitų šalių HTA agentūrų sprendimai:

| | |
|-------------------|--|
| CADTH (Kanada) | <p>The CADTH Canadian Drug Expert Committee (CDEC) recommends that dolutegravir/rilpivirine (DTG/RPV) be reimbursed as a complete regimen to replace the current antiretroviral (cARV) regimen for the treatment of human immunodeficiency virus (HIV-1) infection in adults who are virologically stable and suppressed (HIV-1 RNA less than 50 copies per mL), if the following criterion and condition are met:</p> <ul style="list-style-type: none"> • criterion - under the care of a practitioner experienced in the care of patients with HIV • condition - a reduced price <p>https://www.cadth.ca/dolutegravir-rilpivirine</p> |
|-------------------|--|

| | |
|------------------------------|---|
| SMC (Škotija) | <p>Dolutegravir / rilpivirine film-coated tablet (Juluca®) is accepted for use within NHS Scotland.</p> <p>Indication under review: The treatment of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection in adults who are virologically-suppressed (HIV-1 RNA <50 copies/mL) on a stable antiretroviral regimen for at least six months with no history of virological failure and no known or suspected resistance to any non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) or integrase inhibitor.</p> <p>Dolutegravir plus rilpivirine was shown to be non-inferior to antiretroviral regimens containing a dual nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor (NRTI) backbone plus a third agent (integrase inhibitor, protease inhibitor or NNRTI) in maintaining plasma HIV-1 RNA <50 copies/mL in two phase III randomised studies in virologically-suppressed adults.</p> <p>This SMC advice takes account of the benefits of a Patient Access Scheme (PAS) that improves the cost-effectiveness of dolutegravir / rilpivirine. This advice is contingent upon the continuing availability of the PAS in NHSScotland or a list price that is equivalent or lower. https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/dolutegravir-rilpivirine-juluca-full-submission-smc2091/</p> |
| HAS (Prancūzija) | <p>Vertinimo dar nėra https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_39085/en/recherche?portlet=c_39085&text=juluca&opSearch=&lang=en&portal=c_2566858</p> |
| NICE (Jungtinė Karalystė) | <p>Vertinimo dar nėra https://www.nice.org.uk/Search?ps=50&q=juluca&sp=off</p> |
| TLV (Švedija) | <p>Vertinimo nėra https://www.tlv.se/ovriga-sidor/sok.html?query=dolutegravir&submitButton=S%C3%B6k</p> |
| iQwig (Vokietija) | <p>Vertinimo dar nėra https://www.iqwig.de/en/search.1029.html?query_extended=dolutegravir+rilpivirine&date from=&date to=</p> |

Viršininkas


 Gintautas Barcys
