



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: DOLUTEGRAVIRUM

INDICAȚIE: 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

02.03.2023

Numărul dosarului

6795

**Actualizarea protocolului terapeutic
prin includerea unui segment populațional**





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 dozatoare 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(1):

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..	Adulți <u>Pacienții infectați cu HIV-1 fără rezistență documentată sau suspectată clinic la clasa inhibitorilor de integrază</u> 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). <u>Pacienții infectați cu HIV-1 cu rezistență la clasa inhibitorilor de integrază (documentată sau suspectată clinic).</u> 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	Nu este menționată durata medie a tratamentului.

+ 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.

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
3 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.

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

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

Reprezentantul deținătorului de autorizației de punere pe piață ViiV Healthcare BV, Olanda, respectiv El Pharma România SRL a solicitat evaluarea documentației depuse privind adăugarea unui segment/grup populațional nou pentru DCI Dolutegravirum (Tivicay 5 mg comprimate dispersabile) conform criteriilor incluse



în Ordinul MS Nr. 861/2014, Anexa 11, Tabelul nr. 1. Segmentul populațional solicitat este reprezentat de „copii cu vârsta de cel puțin 4 săptămâni sau peste și care cântăresc cel puțin 3 kg diagnosticați cu infecție cu virusul imunodeficienței umane (human immunodeficiency virus-HIV) în asociere cu alte antiretrovirale”.

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 12.04.2023, 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, Medicație specifică antiretrovirală, la poziția 23(2).

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, este redat în cele ce urmează(3):

„ 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).

Vârșnici

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 inhibitorii 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.”



3. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA UNEI DCI COMPENSATE

În vederea emiterii deciziei de adăugare în Listă de către ANMDMR, 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. Din OMS 861/2014(4).

3.1. Creare adresabilitate pacienți

Adăugarea unui nou segment populațional pentru DCI Dolutegravirum constituit din *”copiii cu vârsta de cel puțin 4 săptămâni sau peste și care cântăresc cel puțin 3 kg diagnosticați cu infecție cu virusul imunodeficienței umane (human immunodeficiency virus-HIV) în asociere cu alte antiretrovirale”*, la indicațiile deja compensate răspunde unei nevoi medicale majore și neacoperite în prezent.

Se estimează că 1,8 milioane de copii cu vârsta între 0 și 14 ani trăiau cu HIV la sfârșitul anului 2019, iar 150 000 de copii au fost nou infectați. Se estimează că 100 000 de copii au murit din cauza bolilor legate de SIDA. Pentru a reduce mortalitatea și morbiditatea legate de HIV în rândul acestei populații extrem de vulnerabile, testarea și tratamentul timpurii sunt esențiale. Fără acces la testare și tratament, 50% dintre copiii cu HIV vor muri până la vârsta de 2 ani, iar 80% nu vor trăi până la a cincea aniversare(5).

OMS recomandă ca bebelușii născuți din mame care trăiesc cu HIV să fie testați pentru HIV până la vârsta de două luni, în timpul alăptării și când alăptarea se încheie, având în vedere riscul continuu de transmitere în această perioadă. Copiii mai mari, în special urmașii și frații persoanelor infectate cu HIV, ar trebui, de asemenea, să fie testați în regiunile cu prevalență ridicată(5).

Copiii seropozitivi ar trebui să primească imediat medicamente antiretrovirale (ARV). Cu toate acestea, în 2018, aproape jumătate dintre copiii care trăiau cu HIV nu luau ARV. Odată ce începe tratamentul, copiii trebuie să-și ia medicamentul în mod regulat pentru a rămâne sănătoși până la adolescență și la vârsta adultă. Eșecul de a suprima virusul HIV rămâne o problemă serioasă în rândul copiilor, agravată de lipsa unor forme de prezentare adecvate pentru copii ale celor mai noi și mai eficiente ARV concepute pentru adulți (5).

La nivel global, în 2019, se estimează că 1,7 milioane de adolescenți (10-19 ani) trăiau cu HIV și se estimează că 190 000 erau nou infectați cu HIV. În comparație cu alte populații, adolescenții se confruntă cu bariere suplimentare în accesul la testare și tratament, inclusiv servicii de sănătate care nu sunt adaptate nevoilor lor și politici care necesită acordul părinților pentru servicii. Adolescenții seropozitivi au, de asemenea, mai puține șanse decât adulții să adere la tratamentul lor în mod regulat, ceea ce duce la rate mai scăzute de supresie virală și scăderi mai mici ale mortalității(5).

Conform Hotărârii Guvernului 1440/29.11.2022 privind aprobarea Strategiei naționale pentru supravegherea, controlul și prevenirea cazurilor de infecție cu HIV/SIDA în perioada 2022–2030 și Raportului Compartimentului



pentru Monitorizarea și Evaluarea Infecției HIV/SIDA în România din cadrul INBI "Prof. Dr. Matei Balș", începând cu anul 1985 și până la sfârșitul lunii decembrie 2021, la nivel național au fost înregistrate 26.171 cazuri cumulate de HIV/SIDA (care includ și persoanele decedate în acest interval). Dintre acestea, circa 9.287 dintre cazuri au fost înregistrate la începutul anilor '90 la copii (sub 14 ani la data diagnosticării) și reprezintă așa numita „cohortă”. Cele mai recente estimări realizate de UNAIDS plasează numărul estimat al persoanelor care trăiesc cu HIV/SIDA în România în jurul cifrei de 19.000. Numărul persoanelor înregistrate ca trăind cu HIV/SIDA la sfârșitul lui 2021 era de 17.271, din care aproximativ 5.500 provin din cohorta copiilor cu an de naștere 1988-1990 (32% din total cazuri în viață). Datele din raportul Compartimentului pentru Monitorizarea și Evaluarea Infecției HIV/SIDA arată că 13.769 persoane seropozitive aveau la sfârșitul anului 2021 acces la îngrijiri de specialitate și erau monitorizate într-unul din cele nouă centre regionale de tratament de la nivel național(6). Din raportul Unității de Asistență Tehnică și Management (UATM) 13.634 erau raportate ca primind tratament specific antiretroviral (ARV). Raportându-ne la țintele 90-90-90 propuse de UNAIDS, la sfârșitul anului 2020, din 18.000 de persoane estimat a trăi cu HIV/SIDA în România, la sfârșitul anului 2021 (în dinamică 1985-2021), 17.271 (96%) erau înregistrate în Baza de date națională HIV/SIDA, 13.769 erau în evidență medicală activă și circa 97% dintre acestea (13.634) primeau tratament ARV conform UATM, din care 79,6% aveau o încărcătură virală nedetectabilă. În perioada 2007-2021, numărul de cazuri HIV/SIDA nou diagnosticate a crescut în rândul tuturor grupurilor populaționale (total 11.175 cazuri noi, în medie 745 cazuri/an), creșteri importante înregistrându-se la nivelul grupurilor vulnerabile. Astfel, în această perioadă s-au înregistrat un număr de 6.909 cazuri noi HIV/SIDA cu transmitere heterosexuale, 1.837 cazuri în rândul CDI și 1.843 în rândul BSB. În tot acest interval de timp (2007-2021) transmiterea heterosexuale s-a menținut ca principală cale de transmitere, cu o medie de circa 59% din total cazuri noi înregistrate.

Majoritatea persoanelor de sex feminin din cadrul cohortei au ajuns la vârsta fertilă, iar, pe de altă parte, există o populație de sex feminin infectată HIV pe cale heterosexuale sau prin consum de droguri pe cale intravenoasă, numărul nașterilor la femeile seropozitive în perioada 2013-2021 a rămas relativ constant (239 nașteri în 2013, respectiv 206 în 2021). În acest context ponderea transmiterii verticale din cazurile nou depistate (cu o medie de 1.6% din total cumulativ cazuri noi).

Siguranța și răspunsul imun la dolutegravir la sugari, copii și adolescenți infectați cu HIV-1 au fost evaluate într-un studiu clinic de fază I/II, aflat în derulare, deschis, multicentric, cu durata de 48 de săptămâni (**P1093/ING112578**). Acest studiu a evaluat parametrii farmacocinetici, siguranța, tolerabilitatea și eficacitatea dolutegravir după administrarea unei doze o dată pe zi, în cadrul unor scheme terapeutice combinate, la subiecți infectați cu HIV-1 sugari, copii și adolescenți cu vârsta ≥ 4 săptămâni până la < 18 ani, majoritatea tratați anterior.

Rezultatele privind eficacitatea (tabelul 3) includ participanți tratați cu doza recomandată de comprimate dispersabile sau de comprimate filmate, administrată o dată pe zi.



	Săptămâna 24 N=75		Săptămâna 48 N=66	
	n/N	% (ÎÎ 95%)	n/N	% (ÎÎ 95%)
Proporția participanților cu ARN HIV <50 c/mla, ^b	42/75	56 (44,1 - 67,5)	43/66	65,2 (52,4 – 76,5)
Proporția participanților cu ARN HIV <400 c/ml ^b	62/75	82,7 (72,2 - 90,4)	53/66	80,3 (68,7 – 89,1)
	Median (n)	(Q1, Q3)	Median (n)	(Q1, Q3)
Modificarea față de valorile inițiale a numărului de celule CD4+(celule/mm3)	145 (72)	(-64, 489)	184 (62)	(-179, 665)
Modificarea față de valorile inițiale a procentului de celule CD4+	6 (72)	(2,5, 10)	8 (62)	(0,4, 11)

C1, C3= Prima și, respectiv, a treia cuartilă.

a Rezultatele constând în valori <200 c/ml în urma testării ARN HIV-1 folosind o limită inferioară de detecție (low level of detection, LLOD) de 200 c/ml au fost cenzurate la >50 c/ml în cadrul acestei analize

b În cadrul analizelor s-a utilizat algoritmul snapshot

Dintre participanții cu eșec virusologic, la 5/36 a apărut substituția G118R a integralei. Dintre aceștia cinci, 4 participanți au prezentat substituții suplimentare ale integralei după cum urmează: L74M, E138E/K, E92E/Q și T66I. Patru dintre cei 5 participanți cu G118R emergent au avut date disponibile pentru fenotip.

Modificarea pentru dolutegravir (fold change, FC comparată cu varianta sălbatică a virusului) pentru acești patru participanți a variat între creșteri de 6 și 25 de ori. Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Tivicay la copii și adolescenți cu vârste între 4 săptămâni și sub 6 ani cu infecție HIV. Nu există date disponibile privind utilizarea dolutegravir plus lamivudină ca schemă combinată de tratament la copii și adolescenți(1).

Studiul randomizat **ODYSSEY**, deschis, non-inferior, de 96 de săptămâni, pentru a compara TAR pe bază de dolutegravir cu îngrijirea standard non-dolutegravir la copiii și adolescenții cu infecție cu HIV de tip 1 (HIV-1) care începeau TAR de primă linie. Studiul a inclus substudii farmacocinetice care evaluează administrarea simplificată de dolutegravir și noi comprimate dispersabile de 5 mg dolutegravir pentru utilizare la copii. Obiectivul principal a fost eșecul tratamentului la 96 de săptămâni. Eșecul tratamentului a fost definit ca prima apariție a oricăreia dintre următoarele: o scădere mai mică de 1 log 10 în încărcătura virală în săptămâna 24 (sau o încărcătură virală de ≥ 50 de copii pe mililitru în săptămâna 24 dacă încărcătura virală a fost <500 de copii pe mililitru la momentul inițial) și trecerea la TAR de linia a doua sau a treia pentru eșecul tratamentului; insuficiență virusologică (definită ca două rezultate consecutive ale încărcăturii virale de ≥ 400 de copii pe mililitru, primul având loc la sau după săptămâna 36); un eveniment nou sau recurent care definește sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA) (stadiul 4 al OMS) sau un eveniment sever al stadiului 3 al OMS; sau deces din orice cauză. Participanții care au avut un eveniment final virologic au fost testați retrospectiv pentru rezistența la eșecul post-tratament până în săptămâna 96, cu utilizarea celui mai recent eșantion arătând o încărcătură virală de cel puțin 1000 de copii pe mililitru după eșecul tratamentului și înainte de orice modificare a tratamentului.



Din septembrie 2016 până în iunie 2018, un total de 707 copii și adolescenți care cântăreau cel puțin 14 kg au fost desemnați aleatoriu pentru a primi ART pe bază de dolutegravir (350 de participanți) sau îngrijire standard (357). Vârsta medie a fost de 12,2 ani (interval, 2,9 la 18,0), greutatea mediană a fost de 30,7 kg (interval, 14,0 la 85,0), iar 49% dintre participanți au fost fete. Prin proiectare, 311 participanți (44%) au început TAR de linia întâi (cu 92% dintre cei din grupul de îngrijire standard primind TAR pe bază de efavirenz) și 396 (56%) au început TAR de linia a doua (cu 98% dintre aceștia). În grupul de îngrijire standard care primește ART pe bază de inhibitori de protează intensificat). Urmărirea mediană a fost de 142 de săptămâni. Până la 96 de săptămâni, 47 de participanți din grupul dolutegravir și 75 din grupul de îngrijire standard au avut eșec de tratament (probabilitate estimată, 0,14 vs. 0,22; diferență, -0,08; interval de încredere 95%, -0. 14 până la -0,03; P=0,004). Efectele tratamentului au fost similare cu terapiile de prima și a doua linie (P=0,16 pentru heterogenitate). Un total de 35 de participanți din grupul dolutegravir și 40 din grupul de îngrijire standard au avut cel puțin un eveniment advers grav (P=0,53), iar 73 și, respectiv, 86 au avut cel puțin un eveniment advers de gradul 3 sau mai mare (P =0,24). Cel puțin un eveniment advers de modificare a TA a apărut la 5 participanți din grupul dolutegravir și la 17 din grupul de îngrijire standard (P=0,01). În acest studiu care a implicat copii și adolescenți cu infecție HIV-1 care începeau tratamentul de linia întâi sau a doua, TAR pe bază de dolutegravir a fost superior îngrijirii standard(8).

Datele statistice publicate de către Compartimentul pentru Monitorizarea și Evaluarea Infecției HIV/SIDA în România din cadrul INBI "Prof. Dr. Matei Balș" la data de 30 iunie 2022, arată faptul că în România se regăsesc 2 copii cu vârsta mai mică de 1 an, 26 copii cu vârsta cuprinsă între 5 și 9 ani(9).

RECOMANDĂRILE GHIDURILOR CLINICE PRIVIND Tratament HIV la copii

Ghidul EACS recomandă inițierea tratamentului antiretroviral la toți copiii și adolescenții diagnosticați cu HIV, indiferent de vârstă, stadiu clinic, număr de CD4 și VL și necesitatea diagnosticării urgente pentru sugarii născuți din femeile care trăiesc cu HIV și inițierea unui tratament prompt al sugariilor diagnosticați cu infecție HIV.

Pacienții naivi la tratament copiii și adolescenții vor începe cu tratamentul cu combinația din tabelul de mai jos disponibil în ghidul european EACS.

Tabelul 4. Opțiunile de primă linie preferate și alternative la copii și adolescenți (10):

Vârstă	Coloana vertebrală		Al treilea agent (în ordine alfabetică)	
	Preferat	Alternativă	Preferat	Alternativă
0 - 4 săptămâni	ZDV ⁽ⁱ⁾ + 3TC	-	LPV/r ^(ii, iii) NVP ⁽ⁱⁱⁱ⁾ RAL ⁽ⁱⁱⁱ⁾	-
4 săptămâni - 3 ani	ABC ^(iv) + 3TC ^(v)	ZDV ⁽ⁱ⁾ + 3TC ^(vi) TDF ^(vii) + 3TC	DTG ^(viii)	LPV/r NVP RAL



3 - 6 ani	ABC ^(iv) + 3TC ^(v)	TDF ^(vii) + XTC ^(ix) ZDV + XTC ^(ix)	DTG ^(viii)	DRV/r EFV LPV/r NVP RAL
6 - 12 ani	ABC ^(iv) + 3TC ^(v) TAF ^(x) + XTC ^(ix)	TDF ^(vii) + XTC ^(ix)	DTG ^(viii)	DRV/r EFV EVG/c RAL
> 12 ani	ABC ^(iv) + 3TC ^(v) TAF ^(x) + XTC ^(ix)	TDF ^(vii) + XTC ^(ix)	BIC ^(xi) DTG ^(viii)	DRV/b EFV ^(xii) RAL ^(xii) RPV ^(xii)

3TC - Lamivudine ABC – Abacavir
 TAF – tenofovir alafenamide
 XTC – 3TC sau FTAC(emtricitabina)
 ZDV – zidovudine
 TDF – tenofovir disoproxil fumarat
 LPV/r -lopinavir
 NVP – nevirapine
 RAL - raltegravir
 DTG – dolutegravir
 BIC – bictegravir
 DRV – darunavir
 EFV – efavirenz
 EVG – elvitegravir
 RPV - rilpivirine

Conform ghidului EACS (10):

- Toate tratamentele de primă linie includ în prezent 2 NRTI (Inhibitori nucleozidici/nucleotidici de revers transcriptază) împreună cu un medicament dintr-o clasă diferită (al treilea agent);
- Combinația DTG (dolutegravir) plus 2 NRTI (Inhibitori nucleozidici/nucleotidici de revers transcriptază) este opțiunea preferată la toți copiii cu vârsta peste 4 săptămâni și 3 kg;
- Dovezile pentru superioritatea DTG în comparație cu INNRT (Inhibitori ne-nucleozidici de revers transcriptază) sau PI/b (inhibitor de protează cu inhibitor de protează cu cobicistat) au fost demonstrate de studiul ODYSSEY.
- Ori de câte ori a fost posibil, al treilea agent recomandat este preferabil să fie cu barieră ridicată la rezistență, având în vedere potențialele dificultăți de aderență la copii și adolescenți
- Rezistența potențială transmisă sau rezistența rezultată în urma expunerii materne sau infantile la ART a mamei sau a sugarului în timpul prevenirii eșuate a transmiterii verticale ar trebui luate în considerare atunci când se alege un regim de tratament.
- Când NVP (nevirapine) a fost utilizat în sarcină, ART fără INNRT (Inhibitori ne-nucleozidici de revers transcriptază), inclusiv RAL (raltegravir) de la naștere, sunt preferate LPV/r(Lopinavir/Ritonavir) de la 2 săptămâni și DTG(dolutegravir) de la 4 săptămâni.



3.2. Nivel de compensare similar

Medicamentul cu DCI Dolutegravirum este compensat în baza HG nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare, fiind inclus pe sublista C, la secțiunea C2, „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiaza asigurarii inclusi in programele nationale de sanatate cu scop curativ in tratamentul ambulatoriu si spitalicesc” în P1: Programul național de boli transmisibile, A Subprogramul de tratament și monitorizare a persoanelor cu infecție HIV/SIDA și tratamentul postexpunere.

3.3. Dovada compensării în statele membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie

Solicitantul a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI Trastuzumabum Deruxtecanum este rambursat pentru indicația de la punctul 1.9. în in **19 state** membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie după cum urmează: Austria, Belgia, Cehia, Croația, Danemarca, Franța, Finlanda, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Luxemburg, Olanda, Polonia, Slovacia, Slovenia, Spania, Suedia și Ungaria și Marea Britanie.

4. 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_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.**

5. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea Ordinului ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 din 04 mai 2021, prin completarea protocolului de prescriere pentru medicamentul cu **DCI Dolutegravirum**, conform RCP.

Referințe bibliografice

1. European Commission, Union Register of medicinal products for human use, RCP Tivicay 5 mg. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230206158443/anx_158443_ro.pdf, accesat iunie 2023;
2. HOTĂRÂRE nr. 720 Republicată*) din 9 iulie 2008 „pentru aprobarea Listei cuprinzând 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, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate”, cu modificările și completările din data de 12.04.2023;



3. ORDIN emis de Ministerul Sănătății Publice Nr. 564 din 04 mai 2021 și Casa Națională de Asigurări de Sănătate Nr. 499 din 04 mai 2021 „*pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând 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, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, și a normelor metodologice privind implementarea acestora*”, Publicat în M.Of. Nr. 242 bis/11.03.2022;

4. ORDIN Nr. 861*) din 23 iulie 2014 „*pentru aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentației care trebuie depusă de solicitanți, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicațiilor, neinclusiunea sau exclusiunea medicamentelor în/din Lista cuprinzând 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, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, precum și a căilor de atac*”, 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;

5. Treatment and care in children and adolescents <https://www.who.int/teams/global-hiv-hepatitis-and-stis-programmes/hiv/treatment/treatment-and-care-in-children-and-adolescents>, accesat iunie 2023;

6. HOTĂRÂRE Nr. 1.440/29 noiembrie 2022 privind aprobarea „*Strategiei naționale pentru supravegherea, controlul și prevenirea cazurilor de infecție cu HIV/SIDA pentru perioada 2022 – 2030*” publicată în: Monitorul Oficial Nr. 1.205 bis din 15 decembrie 2022;

7. Turkova A and; ODYSSEY Trial Team. „*Dolutegravir as First- or Second-Line Treatment for HIV-1 Infection in Children*”. N Engl J Med. 2021 Dec 30;385(27):2531-2543. doi: 10.1056/NEJMoa2108793. PMID: 34965338 Free PMC article. Clinical Trial;

8. Wensing AM , Calvez V , Ceccherini-Silberstein F , et al. Actualizarea din 2019 a mutațiilor de rezistență la medicamente în HIV-1. Top Antivir Med 2019 ;27: 111 - 121;

9. Compartimentul pentru monitorizare și evaluarea infecției hiv/sida în România - Institutul Național De Boli Infecțioase "Prof. Dr. Matei Balș", <http://www.cnlas.ro/index.php/date-statistic>, accesat iunie 2023;

10. Ghidul european EACS, Versiunea 11.1 oct 2022, https://www.eacsociety.org/media/guidelines-11.1_final_09-10.pdf, accesat iunie 2023;

Raport finalizat la data de :06.07.2023

Coordonator DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU