



**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII**  
**AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI**  
**SI A DISPOZITIVELOR MEDICALE**  
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București  
Tel: +4021-317.11.15  
Fax: +4021-316.34.97  
www.anm.ro

## **RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE**

**DCI: DOLUTEGRAVIRUM**

### **INDICAȚIA:**

**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**

Data depunerii dosarului	15.03.2018
Numărul dosarului	1631

**Recomandare: Actualizarea protocolului de prescriere prin includerea pacienților  
pediatrici**



## 1. DATE GENERALE

1.1. DCI: DOLUTEGRAVIRUM

1.2. DC: TIVICAY

1.3 Cod ATC: J05AX12

1.4 Data eliberării APP: 20.01.2014

1.5. Deținătorul de APP: ViiV Healthcare UK Limited

1.6. Tip DCI: nou, curativ care se adresează unor patologii infecțioase, transmisibile, cu impact major asupra sănătății

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	comprimat filmat
Concentrația	10 mg 25 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	Flacon PEID x 30 comprimate filmate închis cu capac cu filet de polipropilenă prevăzut cu sistem de închidere securizat pentru copii și sigiliu cu linie de inducție cu o față din polietilenă

1.8 Preț actualizat conform Ordinului 1468/2018

Prețul pentru Tivicay 10 mg

<b>Prețul cu amănuntul pe ambalaj</b>	<b>609.02 lei</b>
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	20.30 lei/cp.

Prețul pentru Tivicay 25 mg

<b>Prețul cu amănuntul pe ambalaj</b>	<b>1448.77 lei</b>
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	48.29 lei/cp.

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP-ului Tivicay [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 peste 6 ani.	Adulți Pacienții infectați cu HIV-1 fără rezistență documentată sau suspectată clinic la clasa inhibitorilor de integrază. Doza recomandată de dolutegravirum este de 50 mg (un comprimat) oral o dată pe zi. La această categorie de pacienți, Tivicay trebuie administrat de două ori pe zi atunci când se administrează concomitent cu alte medicamente (de	Tratament cronic



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 dolutegravirum este de 50 mg (un comprimat) de două ori pe zi.\*

\* În prezența rezistenței documentate, care include mutațiile genetice secundare Q148+R2 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), datorate rezistenței avansate multi clasă. Decizia de a folosi dolutegravirum la astfel de pacienți trebuie să fie susținută de profilul de rezistență la integrază

#### **Adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste**

Doza de dolutegravirum recomandată adolescenților (cu vârsta între 12 și sub 18 ani și cu o greutate corporală de cel puțin 40 kg) infectați cu HIV-1, fără rezistență la clasa inhibitorilor de integrază, este de 50 mg o dată pe zi. În cazul rezistenței la inhibitorii de integrază, nu există date suficiente pentru a recomanda o doză de dolutegravirum la adolescenți.

#### **Copii cu vârsta între 6 și sub 12 ani**

Doza de dolutegravirum recomandată la copii (cu vârsta între 6 și sub 12 ani și cu o greutate corporală de cel puțin 15 kg) cu infecție cu HIV-1 fără rezistență la clasa inhibitorilor de integrază este determinată în funcție de greutatea copilului. În cazul rezistenței la inhibitorii de integrază, nu există date suficiente pentru a recomanda o doză de dolutegravirum la copii.

#### **Grupe speciale de pacienți**

**Vârstnici:** Sunt disponibile date limitate cu privire la utilizarea de dolutegravirum 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, dolutegravirum trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți

**Copii și adolescenții:** Siguranța și eficacitatea dolutegravirum la copii cu vârsta sub 6 ani sau cu greutatea corporală sub 15 kg nu a fost încă stabilită. În cazul rezistenței la inhibitorii de integrază, nu există date suficiente pentru a recomanda o doză de dolutegravirum la copii și adolescenți.



## 2. INFECȚIA HIV ÎN ROMÂNIA

Conform Strategiei Naționale de Sănătate 2014-2020 (Sănătate pentru prosperitate) aprobate prin Hotărârea Guvernului României nr. 1028 din 18 noiembrie 2014, România este una dintre puținele țări din Europa Centrală și de Sud-Est în care un număr mare de persoane afectate de HIV/SIDA sunt în viață [2].

La finele anului 2011, dintre cele 17435 de cazuri HIV/SIDA înregistrate în România, 10903 de persoane au supraviețuit. Prevalența estimată a bolii pe anul 2011 a fost de 56 cazuri ‰ persoane.

În perioada 2005-2011 incidența HIV în România a fluctuat prezentând o tendință generală de creștere de la 1.05 cazuri noi ‰00 (2005) la 1.84 ‰00 (2011), sub valorile din celelalte 27 de state membre ale Uniunii Europene unde evoluția a fost similară (de la 2,5‰00 la 2,9‰00). Calea predominantă de transmitere în România este cea heterosexuale (peste 60% din cazuri noi din 2011).

Creșterea incidenței HIV observată în anii recentți a fost asociată transmiterii de tip epidemic în rândul consumatorilor de droguri (0.8% din cazurile noi în 2007 la 18.4% în 2011) fiind influențată de:

- modificări în practica utilizatorilor de droguri,
- reducerea intensității activităților de schimb de seringi,
- transmiterea pe cale homosexuală.

În anul 2011 au fost înregistrate 11 cazuri de nou-născuți infectați prin transmitere verticală materno-fetală. Gradul de acoperire cu tratament antiretroviral (ARV) pentru reducerea riscului transmiterii materno-fetale la gravida seropozitivă a fost estimat la aproximativ 88%.

Obiectivul de sănătate prioritar pentru România din perspectiva infecției HIV, este menținerea profilului de țară cu incidența redusă a HIV, prin adoptare de măsuri comprehensive de prevenire și reducere a riscurilor adaptate la nevoile specifice ale grupurilor țintă prioritare identificate în Strategia Națională HIV/SIDA 2011 – 2015, inclusiv prin creșterea accesului la și a gradului de acoperire cu servicii/intervenții de tip preventiv esențiale în profilaxia HIV, HVB, HVC precum schimbul de seringi, testare voluntară anonimă, monitorizarea sarcinii și testarea la gravide.

Evoluțiile epidemiologice recente ale infecției HIV impun creșterea gradului de prioritate a sub-grupurilor populaționale cu risc crescut reprezentate de utilizatorii de droguri injectabile și persoanele cu orientare homosexuală. De asemenea, pentru toți pacienții diagnosticați cu HIV/SIDA se impune și asigurarea continuă de îngrijiri și tratament antiretroviral, necesare conform ghidurilor de practică medicală.

Principalele direcții strategice propuse în prezenta Strategie vizează următoarele obiective:

- optimizarea politicilor/cadrului de reglementare, sprijinirea mecanismelor eficiente de colaborare și coordonare intersectorială (reînființarea Comisiei naționale multisectoriale HIV/SIDA) sau interinstituțională în cadrul Ministerului Sănătății (în supravegherea epidemiologică HIV);
- eficientizarea capacității de management programatic și intervenție prin:
  - optimizarea structurală și funcțională a managementului de program, inclusiv prin susținerea unei unități de management a programului și achiziție centralizată a tratamentului antiretroviral,
  - ameliorarea sistemelor informaționale de suport pentru implementarea programelor și supravegherea acestor boli transmisibile (ex. HIV), cu asigurarea integrării diferitelor componente informatice sau a interoperabilității diverselor soluții,
  - creșterea gradului de valorificare a datelor existente, realizarea de studii/cercetări operaționale pentru o mai bună fundamentare a intervențiilor implementate în cadrul programelor/sub-programelor specifice, o mai bună monitorizare, evaluare a rezultatelor și impactului acestora pentru populație,



- dezvoltarea serviciilor integrate la nivel comunitar (sociale, medicale, educative, psihologice) precum și creșterea competențelor tehnice ale personalului medical acolo unde aceasta se impune, cu prioritate a celor de asistență a comunităților cu probleme,
- susținerea prevenției primare a HIV prin vizarea indivizilor sau a grupurilor de risc, vulnerabile sau dezavantajate, efectuată ideal prin combinații de intervenții și abordări ajustate nevoilor și specificului beneficiarilor (ex. intervenții de consiliere pentru promovare a comportamentului sexual sănătos și reducerii riscului, pentru promovarea adresabilității cât mai precoce în caz de boală către furnizorul de servicii medicale, testare voluntară anonimă, schimb de seringi, screening prenatal, managementul adecvat al gravidei și aplicarea tratamentului indicat de ghidurile medicale actuale), respectarea drepturilor persoanelor seropozitive în serviciile de sănătate și combaterea stigmei,
- asigurarea accesului la serviciile de prevenție secundară, acolo unde este cazul, de monitorizare clinico-biologică, tratament și la programele nutriționale, conform ghidurilor clinice naționale,
- minimizarea riscului biologic ocupațional la personalul din sistemul medical și din sistemul de asistență socială.

## **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.

Dolutegravirum aparține unei clase noi de medicamente ARV (inhibitori de integrază), fiind, cronologic, al doilea produs recomandat la noi în țară.

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

- pacienți adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, 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.

### **Grupe speciale de pacienți**



Copii și adolescenți 12 - 18 ani

Farmacocinetica dolutegravirum la această categorie de pacienți infectați cu HIV-1 și 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.

Vârștnici

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 la dolutegravirum.

Rasă

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

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

Doza recomandată de dolutegravirum este de 50 mg (un comprimat) oral o dată pe zi, pentru pacienții infectați cu HIV-1.

**Modificarea dozelor:**

Administrarea concomitentă cu etravirină plus inhibitorii de protează bustați (Darunavir/r; Atazanavir/r; Lopinavir/r;) nu necesită ajustarea dozei de dolutegravirum.

Administrarea concomitentă cu etravirină fără inhibitori de protează bustați nu se face în doză de 50 mg/zi.

Administrarea concomitentă cu Tipranavir/r; Fosamprenavir/r și Nevirapine nu se poate face în doză de 50 mg/zi.

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 tratamentului ARV este pe toată durata vieții, 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 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.

**VI. 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.

**VII. Reluare tratament (condiții)**

Dolutegravirum se poate relua în schema terapeutică, dacă:

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

**VIII. 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. INFORMAȚII PRIVIND RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Conform declarației pe propria răspundere a companiei deținătoare a autorizației de punere pe piață, medicamentul cu DCI Dolutegravirum este rambursat în 14 state membre ale Uniunii Europene: Bulgaria, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Letonia, Marea Britanie, Olanda, Polonia, Spania, Suedia, Ungaria, nivelul de rambursare în statele membre menționate fiind de 100%.

### 4. DOVADA COMPENSĂRII ÎN STATELE MEMBRE

Medicamentul cu DCI Dolutegravirum este rambursat în 14 state membre ale Uniunii Europene. Conform declarației DAPP aceste state sunt reprezentate de: Bulgaria, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Letonia, Marea Britanie, Olanda, Polonia, Spania, Suedia, Ungaria, nivelul de rambursare în statele membre menționate fiind de 100%.

### 5. CRITERII PENTRU MUTAREA/ADAUGAREA UNUI DCI COMPENSAT

Conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, adăugarea/mutarea unui DCI deja compensat într-o altă sublistă/secțiune decât cea în care se regăsea anterior (în



cadrul listei cu DCI-uri ale medicamentelor de care beneficiază asigurații cu sau fără contribuție personală) se realizează prin întrunirea cumulativă a următoarelor două criterii:

- Creare adresabilitate pacienți - Adolescenți și copii cu vârsta peste 6 ani, diagnosticați cu infecție cu virusul imunodeficienței umane (human immunodeficiency virus-HIV) în asociere cu alte antiretrovirale
- 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 C3, în P1 Programul național de boli transmisibile, Subprogramul de tratament și monitorizare a persoanelor cu infecție HIV/SIDA și tratamentul postexpunere.

Reprezentantul detinatorului de punere pe piata pentru medicamentul Tivicay 10 mg si 25 mg, a solicitat ANMDM modificarea protocolului de prescriere a acestui medicament astfel încat medicamentul amintit sa fie administrat populației in regim rambursat.

## 6. CONCLUZII

Conform O.M.S. 487/2017 care a modificat și a completat O.M.S. 861/2014, O.M.S. 1200/2014 și O.M.S. 387/2015, medicamentul cu **DCI Dolutegravirum** întrunește criteriile de emitere a deciziei pentru **mutare/adaugare** automata in *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.*

## 7. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea Ordinului Ministrului Sanatatii si al Presedintelui Casei Nationale de Asigurari de Sanatate nr. 1301/500/2008 cu modificarile si completarile ulterioare, prin completarea protocolului de prescriere al **DCI DOLUTEGRAVIRUM** cu indicația: „În asociere cu alte medicamente antiretrovirale destinate tratamentului infecției cu virusul imunodeficienței umane (Human Immunodeficiency Virus-Hiv) la adulți, adolescenți si copii cu vârsta peste 6 ani”, astfel incat medicamentul sa se administreze pacientilor pediatrici.

## 8. Referințe Bibliografice

1. Rezumatul Caracteristicilor Produsului Tivicay 10mg, 25mg, 50 mg comprimate filmate, versiunea publicată în Iulie 2017
2. Guvernul României - Hotărârea nr. 1028 din 18 noiembrie 2014 privind aprobarea *Strategiei naționale de sănătate 2014 - 2020 și a Planului de acțiuni pe perioada 2014 - 2020 pentru implementarea Strategiei naționale*, M.Of. nr. 891 din 8 decembrie 2014
3. HG 720/2008 publicat la 09.07.2008 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
4. Haute Autorité de Santé, Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique, Avis 11 octobre 2017, Date d'examen par la Commission : 27 septembre 2017, TIVICAY 50 mg, comprimé pelliculé , TIVICAY 25 mg, comprimé pelliculé , TIVICAY 10 mg, comprimé pelliculé





**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII**  
**AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI**  
**SI A DISPOZITIVELOR MEDICALE**  
**Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București**  
**Tel: +4021-317.11.15**  
**Fax: +4021-316.34.97**  
**www.anm.ro**

5. Scottish Medical Consortium dolutegravir 10mg, 25mg, 50mg film-coated tablets (Tivicay® ), SMC No.(1253/17), [https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1579/dolutegravir\\_tivicay\\_abbreviated\\_final\\_june\\_2017\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1579/dolutegravir_tivicay_abbreviated_final_june_2017_for_website.pdf)
6. Aboud M Kaplan R Lombaard J et al. Dolutegravir versus ritonavir-boosted lopinavir both with dual nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy in adults with HIV-1 infection in whom first-line therapy has failed (DAWNING): an open-label, non-inferiority, phase 3b trial.
7. European AIDS Clinical Society Guidelines 2016 version 8.2, January 2017
8. British HIV Association, *Treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy*, 2016 interim update

**Șef DETM**

**Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu**

