



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

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

Data depunerii dosarului	15.03.2018
Numărul dosarului	1632

Recomandare: Actualizarea protocolului de prescriere prin:
❖ **inclusiunea pacienților infectați cu HIV-1 cu rezistență la clasa inhibitorilor de integrază (documentată sau suspectată clinic).**



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
Concentrație	50 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 cu amănuntul pe ambalaj	2743.01 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	91.433 lei/cp

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP-ului Firazyr

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	Tratament cronic



	<p>medicamente (de exemplu, efavirenz, nevirapină, tipranavir/ritonavir sau rifampicină).</p> <p>Pacienții infectați cu HIV-1 cu rezistență la clasa inhibitorilor de integrază (documentată sau suspectată clinic).</p> <p>Doza recomandată de dolutegravirum este de 50 mg (un comprimat) de două ori pe zi.*</p>	
--	--	--

* 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

Tabelul 1: Schema de dozaj pentru copii și adolescenți

Greutate (kg)	Doză
15 - < 20	20 mg o dată pe zi (alcătuită din două comprimate de 10 mg)
20 - < 30	25 mg o dată pe zi
30 - < 40	35 mg o dată pe zi (alcătuită dintr-un comprimat de 25 mg și unul de 10 mg)
≥40	50 mg o dată pe zi

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.

1.10. Compensare actuală

Conform Hotărârii de Guvern (H.G.) nr. 720/2008 modificată și completată cu H.G. nr. 816/2018, medicamentul cu DCI dolutegravirum este menționat în SUBLISTA C aferentă DCI-urilor corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100% la SECȚIUNEA C2 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, în P1: Programul național de boli transmisibile, P1.A Subprogramul de tratament și monitorizare a persoanelor cu infecție HIV/SIDA și tratamentul postexpunere.

Condițiile de rambursare pentru dolutegravirum, sunt prevăzute în Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1.301/500/2008 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, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, cu modificările și completările ulterioare. Protocolul pentru DCI dolutegravirum este redat în cele ce urmează:

I. Definiție

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/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/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 inhibitorii de protează bustați nu se face în doza de 50 mg/zi.

Administrarea concomitentă cu Tipranavir/r; Fosamprenavir/r și Nevirapine nu se poate face în doza 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.

1.11. Populația țintă conform legislației actuale

- ★ pacienți adulți cu infecție HIV-1

1.12. Opțiunile terapeutice pentru HIV-1 recomandate de ghidul european de tratament

În ghidul clinic publicat de Asociația Britanică HIV (BHIVA) se recomandă ca toți pacienții suspecți sau diagnosticați cu HIV să fie evaluați de un medic specialist clinician care să le prescrie tratamentul antiretroviral corespunzător (ART):

- ❖ pacienții naivi la tratament vor începe cu două medicamente NRTI (Inhibitori nucleozidici/nucleotidici de revers transcriptază) asociate cu un inhibitor de protează cu ritonavir (PI/r), NNRTI (Inhibitori ne-nucleozidici de revers transcriptază) sau inhibitor de integrază (INI),



- ❖ pacienții naivi la tratament pot primi tenofovir sau emtricitabină ca terapie de bază,
- ❖ abacavir și lamivudina reprezintă alternativa acceptată la tratamentul cu NRTI (pentru pacienții care nu au urmat tratament anterior); se recomandă utilizarea cu precauție a tenofovir și emtricitabină la cei cu încărcarea viremică de bază mai mare de 100 000 copii/ml,
 - ❖ se recomandă abacavir/lamivudină + dolutegravirum,
 - ❖ abacavir nu trebuie folosit la indivizii HLA-B*57:01-pozitiv,
 - ❖ referitor la al treilea agent medicamentos pentru pacienții naivi la tratament se poate folosi efavirenz sau atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, dolutegravirum, elvitegravir/cobicistat, raltegravir sau rilpivirin.

Referitor la tratamentele cu un singur comprimat ghidul recomandă:

- ❖ tenofovir-DF/emtricitabină/efavirenz (Atripla) – aprobat pentru utilizare la adulți și copii ≥ 12 ani care au o greutate corporală de cel puțin 40 kg,
- ❖ tenofovirDF/emtricitabină/rilpivirină (Eviplera) – care conține NNRTI,
- ❖ tenofovirAF/emtricitabină/rilpivirină (Odefsy) – autorizat pentru tratamentul pacienților adulți care nu prezintă mutații cunoscute asociate cu rezistența la NNRTI, tenofovir-DF sau emtricitabină și prezintă o încărcare virală $\leq 100,000$ HIV-1 RNA copii/mL,
- ❖ agenți INSTI (*Integrase strand transfer inhibitors-* inhibitori de integrază) tenofovirDF/emtricitabină/elvitegravir/c (Stribild), tenofovir-AF/emtricitabină/elvitegravir/c (Genvoya), abacavir/lamivudină/dolutegravirum (Triumeq).

Există dubii în ceea ce privește opțiunile optime de tratament din a doua linie pentru pacienții infectați cu HIV-1 în setările cu resurse limitate. S-a evaluat siguranța și eficacitatea dolutegravirumului comparativ cu lopinavirul suplimentat cu ritonavir plus doi inhibitori nucleozidici de reverstranscriptază (INRT) la adulții cărora li sa administrat anterior o terapie antiretrovirală de primă linie cu un inhibitor non-nucleozidic de reverstranscriptază (INNRT) plus două INRT. Când a fost administrat cu două INRT, dolutegravirum a fost superior lopinavirului suplimentat cu ritonavir la 48 de săptămâni și poate fi considerat o opțiune potrivită pentru tratamentul de a doua linie

2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA/MUTAREA 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 criterii:

2.1 Creare adresabilitate pacienți

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

2.2. Nivel de compensare similar

- Actual, medicamentul cu DCI dolutegravirum este compensat în baza H.G. nr. 720/2008, cu modificările și comletările ulterioare, fiind inclus pe sublista C, la secțiunea C2 *DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, în P1: Programul național de boli transmisibile, P1.A Subprogramul de tratament și monitorizare a persoanelor cu infecție HIV/SIDA și tratamentul postexpunere.*



În prezent, indicația de rambursare aferentă medicamentului dolutegravirum nu acoperă segmentul populațional *pacienții infectați cu HIV-1 cu rezistență la clasa inhibitorilor de integrază (documentată sau suspectată clinic)*.

Pentru soluționarea acestei situații, reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață pentru medicamentului Tivicay, a solicitat ANMDM modificarea protocolului de prescriere a acestui medicament astfel încât medicamentul amintit să fie administrat acestui segment populațional în regim rambursat.

2.3. Dovada compensării în statele membre ale Uniunii Europene

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, Grecia, Letonia, Marea Britanie, Olanda, Spania, Suedia, Ungaria, Germania, Irlanda, Polonia.

3. CONCLUZII

Conform Ordinului ministrului sănătății nr. 861/2014, medicamentul cu DCI Dolutegravirum întrunește criteriile de extindere a indicațiilor întrunește criteriile de extindere a indicațiilor deja compensate a medicamentelor (grupe de vârstă) prin actualizarea protocolului de prescriere pentru DCI (medicamente notate cu **, *** sau ****).

4. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea Ordinului Ministrului Sănătății și al Președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1301/500/2008 cu modificările și completările ulterioare, prin completarea protocolului de prescriere a DCI Dolutegravirum astfel încât medicamentul să se administreze pentru următorul segment populațional *pacienții infectați cu HIV-1 cu rezistență la clasa inhibitorilor de integrază (documentată sau suspectată clinic)*.

Șef DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu