

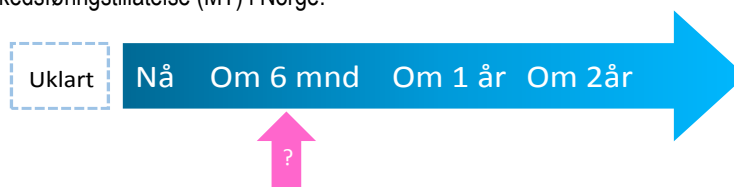


Dolutegravir/lamivudine kombinasjonstabletter til behandling av voksne med HIV-1 infeksjon

Type metode: Legemiddel;
Område: Infeksjon
Virkestoffnavn: dolutegravir / lamivudine
Handelsnavn:
ATC-kode: J05AR (Antivirale midler for behandling av HIV infeksjon, kombinasjoner).
MT søker/innehaver: ViiV Healthcare B.V (1)
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden er en ny formulering der to eksisterende virkestoffer er kombinert i en enkel tablett. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA) (2).

Beskrivelse av den nye metoden

Metoden er utviklet som en kombinasjon av to kjente antiretrovirale midler til behandling av infeksjon med humant immunsvikt virus type 1 (HIV-1) hos voksne. Dolutegravir er et markedsført antiviralt middel som hemmer virusets integrase enzym som integrerer virusets arvestoff inne i vertcellens arvestoff slik at viruset kan bruke cellenes maskineri for å uttrykke sine proteiner og danne nye viruspartikler. Lamivudine derimot er en NRTI og hemmer virusets enzym revers transkriptase som brukes for å omdanne virusets arvestoff fra RNA til DNA som deretter integreres i vertcellens arvestoff (DNA) (Se dagens behandling). Behandlingen er formulert som en tablett.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

HIV-1-infeksjon er livslang. Dersom infeksjonen ikke får behandling, forårsaker HIV-1 immunsvikt ved å ødelegge CD4-celler. Ved ubehandlet HIV-1-infeksjon, ødelegges milliarder av CD4-celler daglig, mens milliarder av CD4-celler dannes for å erstatte disse. Gradvis vil denne kompensatoriske mekanismen svikte og antall CD4-celler vil falle og føre til immunsvikt. Kun ca 2 % av kroppens CD4-celler er i blodet, de fleste (ca. 80%) er i tarmens slimhinner (3). HIV-infeksjon er påvist i alle land i verden. UNAIDS anslår at det ved utgangen av 2017 var ca. 36,9 millioner mennesker som lever med hivinfeksjon, ca. 21,7 millioner av disse har tilgang til antiviral behandling (4). Totalt er det per slutten av 2017 diagnostisert 6277 hiv-positive i Norge (4260 menn og 2017 kvinner). Det er beregnet at det per 2017 er anslagsvis 4500-5000 personer som lever med hivinfeksjon i Norge (3). Bruk av anti-HIV midler enkeltvis (monoterapi) er forbundet med økt mulighet å utvikle resistens. Å bruke flere antivirale midler samtidig reduserer muligheten for å utvikle resistens.

Dagens behandling

Det finnes foreløpig ingen helbredende behandling mot HIV-1 som kan utrydde viruset og gjenopprette et helt normalt immunforsvar. Tilgjengelig behandling retter seg mot virusets evne til å reproducere seg i kroppen, og dermed mot dets evne til å fremkalle sykdom (3). Det anbefales at alle starter HIV behandling uavhengig av CD4-tall, dels av hensyn til pasientens egen helse, dels for å hindre videre smitteoverføring. Per 2018 er 31 ulike antivirale medikamenter tilgjengelig i behandlingen av HIV-infeksjon. Ved oppstart av behandling velges medikamenter fra fire ulike klasser: Nukleosidanaloger (NRTI); Proteasehemmere (PI); Integrasehemmere (INSTI); Non-nukleosid revers transkriptase inhibitorer (NNRTI). Dagens behandling består av å samtidig bruke tre ulike medikamenter (antiretroviral terapi, ART). Det finnes også kombinasjonstabletter med tre medikamenter.

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

Vi har identifisert en norsk metodevurdering om indikasjonen, men med et annet virkestoff/andre virkestoffer (se Nye metoder [ID2018_012](#)) – denne metodevurderingen analyserer éntabletsregime som kombinerer fire ulike antiretrovirale midler.

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

- Ingen relevante identifisert

Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (5)

Klinisk forskning

De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er vist i tabellen under:

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
N= 719 pasienter med HIV-infeksjon som er behandlingsnaive (dvs. ikke tidligere behandlet med antiretrovirale midler	dolutegravir (DTG) + lamivudine (3TC)	dolutegravir+ tenofovir/emtricitabine	Å vise «non-inferiority» dvs sammenlignbar effekt og sikkerhet mellom dobbel behandling (DTG med 1 NRTI) og trippel behandling (DTG med 2 NRTI).	NCT02831673 (GEMINI-1) Fase III Randomisert, dobbel blindet studie.	Studien er i gang og alle pasienter er rekrutert Studien ferdigstilles mars 2020
N=722 pasienter med HIV-infeksjon som er behandlingsnaive (dvs. ikke tidligere behandlet med antiretrovirale midler	dolutegravir (DTG) + lamivudine (3TC)	dolutegravir+ tenofovir/emtricitabine	Å vise «non-inferiority» dvs sammenlignbar effekt og sikkerhet mellom dobbel behandling (DTG med 1 NRTI) og trippel behandling (DTG med 2 NRTI).	NCT02831764 (GEMINI-2) Fase III Randomisert, dobbel blindet studie.	Studien er i gang og alle pasienter er rekrutert Studien ferdigstilles mars 2020
N=720 pasienter med HIV-infeksjon som har vært behandlet med en TAF basert regimen i minst 6 måneder.	dolutegravir (DTG) + lamivudine (3TC)	TAF based regimen (TBR)	Effekt og sikkerhet. Om pasienter med tenofovir alafenamide (TAF) (flere behandlinger samtidig) kan få lik effekt og sikkerhet dersom de byttes til DTG+3TC (2 antiviral midler)	NCT03446573 (TANGO) Fase III Randomisert åpen studie	Pasienter rekrutteres. Studien ferdigstilles juli 2022

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til komparator	<input checked="" type="checkbox"/>	Nytt behandlingsprinsipp med 2 antivirale midler i stedet for ≥ 3 antivirale midler.
Sikkerhet relativt til komparator	<input checked="" type="checkbox"/>	Ny bivirkningsprofil
Kostnader/ressursbruk	<input checked="" type="checkbox"/>	
Kostnadseffektivitet	<input checked="" type="checkbox"/>	
Organisatoriske konsekvenser	<input type="checkbox"/>	
Etikk	<input type="checkbox"/>	
Juridiske konsekvenser	<input type="checkbox"/>	
Annet	<input type="checkbox"/>	

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

- Hurtig metodevurdering Kommentar SLV: Foreslår forenklet vurdering
Fullstendig metodevurdering

Hovedkilder til informasjon

1. Liz Highleyman. Dolutegravir plus lamivudine dual therapy works well as initial HIV treatment. Aidsmap. 25th July 2016. Tilgjengelig fra: <http://www.aidsmap.com/Dolutegravir-plus-lamivudine-dual-therapy-works-well-as-initial-HIV-treatment/page/3074283/> . Hentet 04.03.2019.
2. Dolutegravi and lamivudine approval status. Drugs.com [oppdatert 18.10.2018] Tilgjengelig fra <https://www.drugs.com/history/dolutegravir-and-lamivudine.htm> Hentet 04.03.2019.
3. HIVinfeksjon/AIDS – veileder for helsepersonnel. Folkehelseinstituttet. [oppdatert 17.01.2019]. Tilgjengelig fra <https://www.fhi.no/nettpub/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/hivinfeksjonids--veileder-for-hel/#om-hivinfeksjon> Hentet 04.03.2019.
4. UNAIDS Fact sheet – World AIDS Day 2018, UNAIDS. [oppdatert 01.12.2018 – World AIDS Day] Tilgjengelig fra <http://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet> Hentet 04.03.2019.
5. Dolutegravir + lamivudine. Specialist Pharmacy Service, NHS [oppdatert 16. november 2018]. Tilgjengelig fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/dolutegravir-lamivudine/> Hentet 12. februar 2019.

Dato for første publisering 25.03.2019
Siste oppdatering 25.03.2019