



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: FOSTEMSAVIRUM

INDICAȚIE: în asociere cu alte antiretrovirale, este indicat pentru tratamentul adulților cu infecție cu HIV-1 multirezistentă la medicamente, pentru care nu este posibilă constituirea unui alt regim antiviral supresor

Numărul dosarului

29966

Data depunerii dosarului

06.05.2025

PUNCTAJ: 75 de puncte



1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Fostemsavirum
1.2. DC: Rukobia 600 mg comprimate cu eliberare prelungită
1.3. Cod ATC: J05AX29
1.4. Data primei autorizări: 4 februarie 2021
1.5. Deținătorul de APP: ViiV Healthcare BV, Nederland
1.6. Tip DCI: nouă
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	comprimat cu eliberare prelungită
Concentrație	600 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	cutie cu 1 flacon din PEID x 60 comprimate cu eliberare prelungită

- 1.8. Preț conform avizului Ministerului Sănătății cu nr. AR 7229/25.04.2025

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	11826,38 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	197,10 lei

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Rukobia

Rukobia, în asociere cu alte antiretrovirale, este indicat pentru tratamentul adulților cu infecție cu HIV-1 multirezistentă la medicamente, pentru care nu este posibilă constituirea unui alt regim antiviral supresor.

Doza recomandată este de 600 mg fostemsavir de două ori pe zi.

Doze omise: Dacă pacientul omite să utilizeze o doză de fostemsavir, acesta trebuie să utilizeze doza omisă imediat ce își aduce aminte, cu excepția cazului în care este aproape timpul pentru următoarea doză. În acest caz, doza omisă trebuie ignorată, iar următoarea doză trebuie administrată conform programului obișnuit. Pacientul nu trebuie să ia o doză dublă, pentru a compensa doza omisă.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici: Nu este necesară ajustarea dozelor.

Insuficiență renală: Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienți cu insuficiență renală sau la cei tratați prin hemodializă.

Insuficiența hepatică: Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienți cu insuficiență hepatică.

Copii și adolescenți: Siguranța și eficacitatea fostemsavir la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite.

Mod de administrare

Administrare pe cale orală.

Fostemsavir poate fi administrat împreună cu sau fără alimente.

Comprimatul cu eliberare prelungită trebuie înghițit întreg, cu apă, fără a fi mestecat, zdrobit sau divizat.

Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la punctul 6.1 din RCP Rukobia.

Administrare concomitentă cu inductori puternici ai CYP3A, care includ, dar în mod neexclusiv: carbamazepina, fenitoina, mitotanul, enzalutamida, rifampicina și sunătoarea.

Mecanism de acțiune

Fostemsavir este un promedicament fără activitate antivirală semnificativă care este hidrolizat la fracțiunea activă temsavir, prin desprinderea unui grup de fosfono-oximetil in vivo. Temsavir se leagă direct de subunitatea gp120 de la nivelul glicoproteinei de anvelopă gp160 a HIV-1 și inhibă în mod selectiv interacțiunea virusului cu receptorul celular CD4, împiedicând astfel pătrunderea virusului în celulele gazdă și infectarea acestora.

PRECIZARE SETS PRIVIND CRITERIILE DE EVALUARE SOLICITATE

Reprezentantul Deținătorului Autorizației de Punere pe Piață în România, compania El Pharma România SRL, a solicitat evaluarea dosarului cu nr. 29966 din data de 06.05.2025 aferent medicamentului cu DCI Fostemsavirum și DC Rukobia 600 mg comprimate cu eliberare prelungită având indicația terapeutică: „în asociere cu alte antiretrovirale, este indicat pentru tratamentul adulților cu infecție cu HIV-1 multirezistentă la medicamente, pentru care nu este posibilă constituirea unui alt regim antiviral supresor,, prin aplicarea criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului nr. 6 din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, reprezentate de „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi curative care se adresează unor patologii infecțioase, transmisibile, cu impact major asupra sănătății publice, din cadrul programelor naționale de sănătate publică, derulate de Ministerul Sănătății,,.

2. GENERALITĂȚI PRIVIND INFECȚIA HIV

Infecția cu virusul imunodeficienței umane (HIV) poate fi determinată de tulpina 1 sau de tulpina 2 a virusului HIV. Tulpina 2 a virusului HIV a fost izolată în Africa de Vest și este mai puțin răspândită la nivel global.

Medicamentul Fostemsavirum acționează asupra tulpinii 1 a virusului HIV, însă nu acționează asupra tulpinii 2 a virusului HIV.

HIV-1 reprezintă aproximativ 95% din totalul infecțiilor la nivel mondial. Tulpinile de HIV-1 pot fi clasificate în patru grupe, dintre care grupa M este responsabilă pentru majoritatea epidemiei globale de HIV. Celelalte trei grupe - N, O și P - sunt rar întâlnite. Grupa O reprezintă până la 5% dintre infecțiile din mai multe țări din Africa de Vest și Africa Centrală, iar grupele N și P au fost rareori identificate în Cameroon. Toate grupele virale pot fi detectate prin teste de anticorpi anti-HIV-1.

În cadrul grupei M se cunosc cel puțin nouă subtipuri genetice distincte ale HIV-1. Acestea sunt subtipurile A, B, C, D, F, G, H, J și K. În plus, diferite subtipuri se pot combina cu material genetic pentru a forma un virus hibrid.

Subtipul B este subtipul HIV dominant în UE și America de Nord. Prin urmare, marea majoritate a cercetărilor clinice privind HIV au fost efectuate în populații în care predomină subtipul B, în pofida faptului că acest subtip reprezintă doar 12% din infecțiile globale cu HIV. Aproximativ 50% dintre persoanele care trăiesc cu

HIV au subtipul C. Acesta este foarte frecvent în țările din Africa de Sud, precum și în India. Cea mai mare diversitate de subtipuri a fost raportată în Cameroon și Republica Democrată Congo.

Unele studii sugerează că anumite subtipuri prezintă un risc mai mare de transmitere sau o progresie mai rapidă a bolii decât altele, însă rezultatele obținute în alte studii nu au confirmat aceste aspecte.

Terapiile antiretrovirale s-au dovedit în general a fi eficiente împotriva unei game largi de subtipuri deși au fost testate în mare măsură la persoanele cu subtipul B, iar dovezile cu privire la eficacitatea inhibitorilor de protează împotriva virusului HIV subtipul C sunt contradicțorii.

Virusul imunodeficienței umane se multiplică rapid și are o rată de mutație ridicată. Replicarea HIV-1 are loc cu o rată ridicată, însă asociată cu absența capacității de a corecta revers transcriptaza virală, se obține o rată de mutație estimată la o mutație nucleotidică per ciclu replicativ. Prin urmare, multe variante HIV sunt prezente simultan la fiecare persoană infectată. Anumite mutații ale virusului HIV determină apariția rezistenței la tratament. În mod frecvent, rezistența la medicamente dintr-o anumită clasă de antiretrovirale are ca rezultat dobândirea unei rezistențe încrucișate la alte medicamente din aceeași clasă.

Infecția acută cu HIV-1 este frecvent nediagnosticată, deoarece tabloul clinic cuprinde semne și simptome nespecifice, reprezentate de febră, erupții cutanate sau diaree sau nu apar simptome clinice. Simptomele apar în general la aproximativ 2 săptămâni după infecția cu HIV. Numărul de simptome se corelează cu o încărcătură virală plasmatică maximă înainte de seroconversie.

Diagnosticul infecției cu HIV poate fi pus cu ușurință în timpul infecției cronice. Aproximativ 50% dintre persoanele infectate se prezintă la medic în stadiu avansat al bolii. Stadiul avansat al bolii este definit de Organizația Mondială a Sănătății (OMS) prin prezența unui număr de celule CD4+ <200 celule/mm³ sau prin stadiul clinic 3 sau 4 din clasificarea OMS.

La nivel global, principalele cauze ale mortalității în rândul adulților cu infecție HIV în stadiu avansat sunt reprezentate în parte de: tuberculoza, infecțiile bacteriene severe, meningita criptococică, toxoplasmoza și pneumonia cu Pneumocystis jirovecii.

Testele de diagnostic pentru infecția cu HIV-1 includ determinarea ARN HIV-1, antigen p24 și anticorpi anti HIV-1 și HIV-2. Testele de laborator inițiale ar trebui să includă evaluarea parametrilor de stadializare HIV (numărul de celule CD4+, concentrațiile plasmatice de ARN HIV), precum și un test de genotip HIV pentru detectarea rezistenței la medicamente. Spectrul de rezistență la medicamente la un pacient poate varia de la o rezistență minimă care afectează activitatea unuia sau a două medicamente, până la rezistență multiplă care include rezistență la mai multe clase de medicamente. Însă, riscul de a dezvolta rezistența la mai multe medicamente a scăzut în ultimii ani, datorită schemelor terapeutice ușor de administrat precum, schemele cu un singur comprimat, bine tolerate și mai puțin susceptibile de a induce mutații de rezistență la medicamente.

Principalul obiectiv al terapiei este supresia virusologică completă, adică menținerea încărcăturii de ARN HIV-1 sub limita de detecție a celor mai frecvent utilizate teste. Dacă supresia virusologică nu poate fi obținută, obiectivele terapiei sunt reprezentate de:

- ✓ păstrarea funcției imunologice,
- ✓ prevenirea progresiei clinice
- ✓ minimizarea rezistenței la clasele de medicamente care ar putea include medicamente nou dezvoltate.

Pacienții cu HIV-1 și rezistență multiplă la terapii au foarte puține opțiuni de tratament. Atunci când replicarea virală nu este suprimată eficient, pacienții prezintă un risc crescut de progresie a bolii care conduce în cele din urmă la deces. Schemele de tratament la acești pacienți includ în general medicamente în doze mai mari decât cele standard și medicamente din clase mai puțin utilizate, precum inhibitorii de fuziune, sau antagoniștii CCR5. Conform ghidurilor de tratament HIV-1, în cazul infecției cu HIV-1 și rezistență multiplă la terapii, se utilizează cel puțin două sau trei medicamente active noi pentru alcătuirea unui regim terapeutic.

Medicamentele de investigație clinică trebuie luate în considerare la pacienții pentru care nu este posibil să se creeze un regim supresor utilizând opțiuni de tratament aprobate.

Ghidul European AIDS Clinical Society din 2024 prezintă următoarele aspecte privind eșecul virusologic:

- **Supresia virală incompletă** este definită prin prezența unei încărcături virale HIV > 50 copii/ml la 6 luni de la începerea terapiei la o persoană care nu a mai urmat anterior terapie cu antiretrovirale. La persoanele care prezintă o încărcătură virală HIV inițial foarte ridicată (> 100.000 copii/ml), atingerea supresiei virale poate dura mai mult de 6 luni.
- **Recidiva virală** este definită prin prezența unei încărcături virale (viral load) HIV confirmată > 50 copii/ml la o persoană cu încărcătură virală (VL) HIV nedetectabilă anterior.
- **Măsuri generale în caz de eșec virusologic:**
 - ✓ revizuirea potenței așteptate a regimului, luând în considerare toate genotipurile istorice disponibile ale pacientului;
 - ✓ evaluarea aderenței, tolerabilității, interacțiunilor medicamentoase, interacțiunilor medicament-aliment, problemelor psihosociale;
 - ✓ efectuarea testelor de rezistență, de preferință în cazul terapiei eșuate (de obicei, disponibile în mod curent pentru niveluri de viremie HIV > 200-500 copii/ml și în laboratoare specializate pentru niveluri mai scăzute de viremie) și obținerea testelor de rezistență din istoricul pacientului pentru mutațiile identificate în trecut;
 - ✓ testarea tropismului dacă se are în vedere administrarea de maraviroc;
 - ✓ luarea în considerare a monitorizării terapeutice a nivelului medicamentelor în organism;
 - ✓ revizuirea istoricului de tratament antiretroviral;
 - ✓ identificarea opțiunilor de tratament, a medicamentelor/asocierilor active și potențial active.
- **Managementul eșecului virusologic**
 - ❖ *dacă încărcătura virală HIV > 50 și < 200 copies/mL se are în vedere următoarea abordare:*
 - se verifică aderența, se consolidează aderența;
 - se verifică încărcătura virală HIV după 1-2 luni;
 - dacă genotipul nu prezintă mutații de rezistență: se menține tratamentul antiretroviral curent dacă acesta conține INSTI cu barieră ridicată la rezistență (BIC, DTG) sau IP/b, iar în caz contrar se monitorizează boala cu atenție.
 - ❖ *dacă încărcătura virală HIV confirmată > 200 copies/mL se are în vedere următoarea abordare:*
 - se verifică aderența, se consolidează aderența;
 - trecerea la o nouă clasă de terapie antiretrovirală în așteptarea testelor de rezistență;
 - decizia terapeutică va depinde de rezultatele testelor de rezistență (genotip):
 - ▲ dacă nu se găsesc mutații de rezistență: se verifică aderența, se consolidează aderența, se

efectuează monitorizarea terapeutică a medicamentelor, se discută trecerea la un regim diferit;

- ▲ dacă se găsesc mutații de rezistență: se trece la un regim supresor pe baza istoricului de tratament al bolnavului și genotipului identificat; se recomandă consultarea unei echipe multidisciplinare în caz de rezistență la mai multe clase de medicamente;
- ▲ ținta terapeutică a noului regim: încărcătura virală HIV < 50 copii/ml în termen de 6 luni, sau mai devreme dacă este posibil.

▪ **Recomandări generale în caz de confirmare a existenței mutațiilor de rezistență:**

- ✓ se utilizează cel puțin 2, dar de preferință, 3 medicamente complet active în noul regim (inclusiv medicamente active din clasele utilizate anterior) selectat pe baza mutațiilor de rezistență prezente în analizele genotipice actuale și anterioare;
- ✓ dacă genotipul prezintă doar mutații limitate ale inhibitorilor nucleozidici ai revers transcriptazei (NRTI), de ex. M184V și/sau 1-2 TAM: noul regim de tratament poate include 2 inhibitori nucleozidici ai revers transcriptazei - NRTI [lamivudină (3TC) sau emtricitabina (FTC) + tenofovir disoproxil fumarat (TDF) sau tenofovir alafenamidă (TAF)] și fie 1 inhibitor de protează potențat farmacologic cu cobicistat sau ritonavir activ (PI/b) [reprezentat de darunavir potențat cu cobicistat (DRV/b)], fie bictegravir (BIC) sau dolutegravir (DTG) [raltegravir (RAL) sau inhibitorilor non-nucleozidici ai revers transcriptazei (NNRTI) nu sunt recomandate];
- ✓ dacă genotipul prezintă rezistență la mai multe clase de medicamente (≥ 2 clase): noul regim va include cel puțin 1 inhibitor de protează potențat farmacologic cu cobicistat sau ritonavir activ (PI/b) complet activ (darunavir potențat cu cobicistat) sau 1 inhibitor al transferului catenar al integraziei (INSTI) complet activ de a doua generație (bictegravir, dolutegravir) + 1 sau 2 medicamente care rămân complet active în pofida rezistenței la alte medicamente [1 sau 2 inhibitori nucleozidici ai revers transcriptazei și/sau doravirină (DOR)] și/sau dintr-o clasă neutilizată anterior, reprezentat de un inhibitor al transferului catenar al integraziei (INSTI), un inhibitor non-nucleozidic al revers transcriptazei (NNRTI), un inhibitor de protează potențat farmacologic cu cobicistat sau ritonavir activ (PI/b), evaluate prin testare genotipică;
- ✓ când un regim cu 2-3 medicamente active nu poate fi alcătuit utilizând inhibitori nucleozidici ai revers transcriptazei (NRTI), inhibitori non-nucleozidici ai revers transcriptazei (NNRTI), inhibitori de protează potențat farmacologic cu cobicistat sau ritonavir activ (PI/b) și inhibitori ai transferului catenar al integraziei (INSTI), un medicament cu un nou mecanism de acțiune, cum ar fi lenacapavir, maraviroc, **fostemsavir** sau ibalizumab (unde este disponibil în regim de uz compasional), poate fi selectat pentru a obține un astfel de regim activ cu 2-3 medicamente;
- ✓ monoterapia nu este recomandată;
- ✓ dacă sunt disponibile < 2 medicamente active, se discută situația de la caz la caz, cu excepția persoanelor cu număr scăzut de CD4 (< 100 celule/ μ L) sau cu risc ridicat de deteriorare clinică, pentru care obiectivul este conservarea funcției imune prin reducerea parțială a încărcăturii virale HIV (reducere > 1 log₁₀ copii/ml);
- ✓ Alte considerații:
 - nu se recomandă întreruperea tratamentului.
 - continuarea 3TC sau FTC, chiar dacă mutația de rezistență este documentată (M184V/I)
 - se ia în considerare înscrierea pacientului într-un studiu clinic care evaluează

medicamente noi.

- ✓ dacă sunt disponibile mai multe opțiuni, criteriile de alegere preferate includ: simplitatea regimului, evaluarea riscurilor de toxicitate, interacțiunile medicamentoase, costul și economisirea terapiei de salvare viitoare.

3. ASPECTE PRIVIND SITUAȚIA INFECȚIEI HIV/SIDA ÎN ROMÂNIA

Organizația mondială a sănătății (O.M.S.) estimează că, la nivel global, aproape jumătate din persoanele infectate cu HIV nu își cunosc statusul de seropozitivitate. Majoritatea persoanelor se testează târziu și de multe ori nu ajung să fie evaluate și înregistrate într-un serviciu de tratament antiretroviral (ARV) decât în stadii avansate de imunodepresie, cu consecințe negative asupra rezultatelor tratamentului ARV și la nivelul riscului de transmitere a infecției HIV. Conform O.M.S. autotestarea HIV poate crește numărul de persoane care beneficiază de testare HIV și își cunosc statusul de seropozitivitate.

Acțiunile de testare HIV vizează:

- identificarea persoanelor infectate cu HIV prin oferirea unor servicii de testare și consiliere de calitate;
- asigurarea conectării persoanelor infectate cu HIV la servicii de tratament, îngrijire și suport și la servicii de prevenire secundară a transmiterii HIV;
- conectarea persoanelor cu rezultate negative la testul HIV și care au comportamente cu risc la servicii de prevenire primară a HIV și încurajarea testării ulterioare;
- analiza impactului intervențiilor de reducere a transmiterii HIV, precum și a celor ce vizează reducerea morbidității și mortalității asociate infecției HIV în vederea extinderii intervențiilor cu impact crescut.

În anul 2020, peste 52% din cazurile noi de infecție HIV înregistrate în România au fost diagnosticate tardiv ($CD4 < 350 \text{ cel/mm}^3$) față de 48% la nivel european. Aceste prezentări târzii sunt în principal rezultatul unui acces limitat și al utilizării insuficiente a serviciilor de testare și consiliere HIV (în special testarea în vederea confirmării diagnosticului).

În anul 2021 numărul persoanelor infectate aflate în **supraveghere medicală activă** în România a fost de 13.769, comparativ cu 7.591 de persoane în anul 2007 (creștere de 81% față de anul 2007).

În anul 2021 **numărul pacienților aflați în tratament antiretroviral în România** a fost de 13.634, comparativ cu 7.434 în anul 2008. În perioada 2008 - 2021, numărul pacienților aflați în tratament ARV a crescut cu 80%.

La data de **31 decembrie 2024**, în România a fost raportat un număr de **18.768 persoane cu HIV în viață** dintr-un total cumulativ de 28.793 persoane infectate cu HIV care au fost înregistrate începând cu anul 1985, conform Raportului Compartimentului pentru Monitorizarea și Evaluarea Infecției HIV/SIDA în România din cadrul INBI "Prof. Dr. Matei Balș".

Comparativ cu anul 2024, la sfârșitul anului 2021, numărul persoanelor înregistrate ca trăind cu HIV/SIDA în România a fost de **17.271**. Cohorta copiilor supraviețuitori de lungă durată de la începutul anilor 1990 reprezintă >5 000 din persoanele cu statut de seropozitivitate, aflate în viață, conform raportului menționat.

Prevalența HIV/SIDA în rândul adulților din România este estimată ca fiind sub 0,1%, conform Hotărârii Nr. 1.440 din 29 noiembrie 2022 privind aprobarea Strategiei naționale pentru supravegherea, controlul și prevenirea cazurilor de infecție cu HIV/SIDA pentru perioada 2022 – 2030.

Numărul persoanelor aflate în tratament și profilaxie post-expunere la data de **31.12.2024**, din datele înregistrate la Unitatea de Asistență Tehnică și Management (UATM) a fost **16.464**.

Comparativ cu anul 2024, la sfârșitul anului 2021 un număr de 13.769 persoane seropozitive aveau acces la îngrijiri de specialitate și erau monitorizate într-unul din cele nouă centre regionale de tratament de la nivel național, conform datelor din raportul Compartimentului pentru Monitorizarea și Evaluarea Infecției HIV/SIDA. Dintre aceste persoane, 13.634 au fost raportate ca primind tratament specific antiretroviral.

Evoluția cazurilor HIV/SIDA nou diagnosticate în România în perioada 2010-2021 este prezentată în tabelul următor.

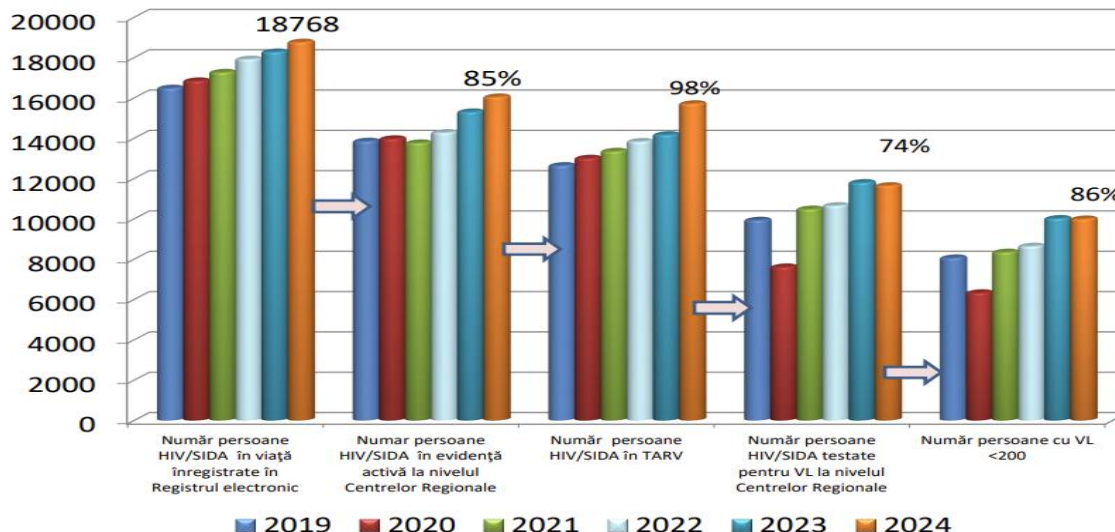
Tabel nr. 1 Numărul cazurilor nou-diagnosticate cu HIV/SIDA în România timp de 12 ani

An de referință	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Nr. cazuri HIV/SIDA nou diagnosticate	590	799	940	1031	949	892	836	815	787	856	513	559

Sursa - Compartimentul pentru Monitorizarea și Evaluarea Infecției HIV/SIDA din cadrul INBI

O situație actualizată a numărului de pacienți din România diagnosticați cu infecție HIV/SIDA aferentă perioadei 2019-2024 este ilustrată în figura următoare.

Cascada îngrijirilor în România 2019-2024



*Numărul persoanelor aflate în tratament la 31.12.2023, din datele înregistrate la Unitatea de Asistență Tehnică și Management (UATM)

Numărul persoane HIV/SIDA în evidență activă la nivelul Centrelor Regionale în România la data de 31 decembrie 2024 = 16,049

Număr persoane HIV/SIDA în TARV în România la data de 31 decembrie 2024 = 15713 (98%)

Număr persoane HIV/SIDA testate pentru VL la nivelul Centrelor Regionale, în România la data de 31 decembrie 2024 = 11,644 (74%)

Număr persoane cu VL <200 în România la data de 31 decembrie 2024 = 9,993 (86%)

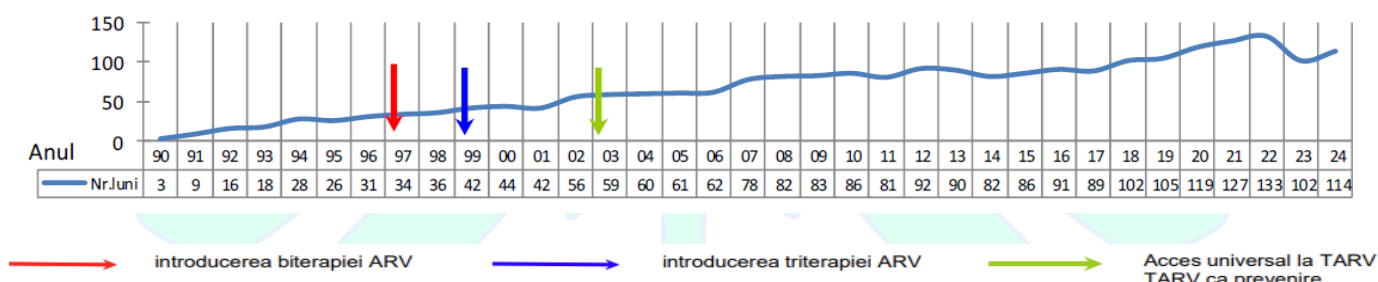
Sursa: Compartimentul pentru Monitorizarea și Evaluarea Infecției HIV/SIDA în România – INBI “Prof.Dr.M.Balș”

În România a fost creat accesul la tratament indiferent de nivelul CD4 începând cu anul 2011. În prezent, multe dintre terapiile antiretrovirale autorizate de către Comisia Europeană sunt disponibile în România. Însă, în contextul noilor formulări terapeutice, cu impact asupra supraviețuirii pacienților, este recomandată personalizarea tratamentului anti-HIV.

Asigurarea accesului universal la tratament antiretroviral pentru persoanele diagnosticate cu HIV/SIDA a demonstrat eficiența acestuia și în prevenirea transmiterii HIV. Includerea în tratament HIV indiferent de nivelul CD4 conduce la o scădere a încărcăturii virale ce contribuie la reducerea transmiterii HIV la partenerii neinfecțați și în consecință în comunitate.

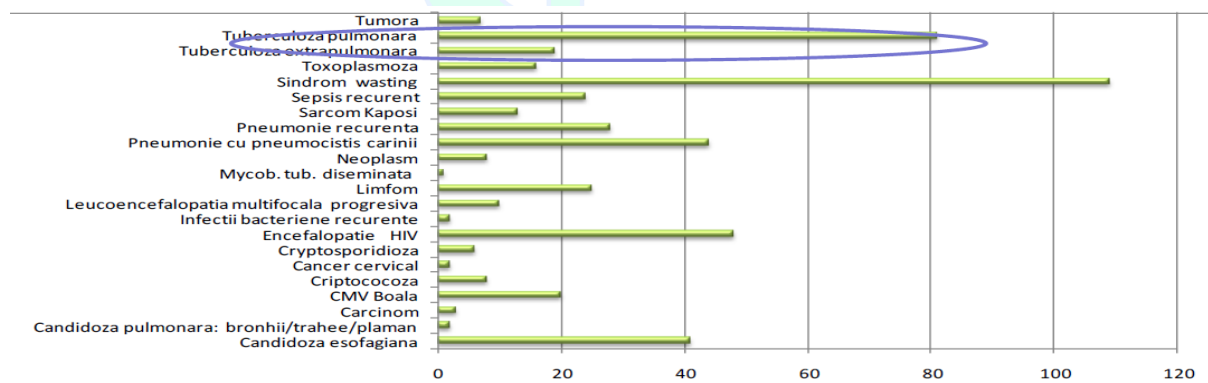
Aspecte privind influențarea duratei de supraviețuire a pacienților în perioada 1990-2024 de către tratamentul antiretroviral administrat, sunt prezentate în tabelul următor.

Durata medie de supraviețuire (în luni), între anii 1990-2024, conform INBI "Prof. Dr. M.Balș" - Compartimentul pentru Monitorizarea și Evaluarea Infecției HIV/SIDA în România



Tratamentul pacienților infectați cu HIV necesită o abordare multidisciplinară. Situația bolilor asociate SIDA înregistrate în România în anul 2024 este prezentată în figura următoare.

Boli asociate SIDA înregistrate în anul 2024



Sursa: Compartimentul pentru Monitorizarea și Evaluarea Infecției HIV/SIDA în România – INBI "Prof.Dr.M.Balș"

Datele sunt obținute din informațiile culese de pe fișele de confirmare a infecției HIV/SIDA, primite din Centrele Regionale de Evaluare și Monitorizare a Infecției HIV/SIDA și prelucrate la Compartimentul pentru Monitorizarea și Evaluarea Infecției HIV/SIDA în România, din cadrul Institutului Național de Boli Infecțioase "Prof.dr.Matei Balș" – București.

Obiectivul de sănătate prioritar pentru România cu privire la HIV/SIDA, conform Hotărârii Nr. 1.440 din 29 noiembrie 2022, este menținerea profilului de țară cu incidență redusă a HIV și prevede următoarele direcții strategice:

I. Îmbunătățirea politicilor/cadrului de reglementare și sprijinirea mecanismelor eficiente de colaborare și coordonare intersectorială și între instituțiile Ministerului Sănătății prin: activarea Comitetului național intersectorial pentru controlul tuberculozei și infecției HIV/SIDA, în colaborare cu Unitatea de Asistență Tehnică și

Management a Programului Național HIV/SIDA, cu alocarea de resurse din fonduri publice și instituirea unui mecanism de subcontractare a activităților de prevenire la nivelul grupurilor prioritare.

II. Îmbunătățirea capacității de management programatic și intervenție prin: înființarea unei unități de implementare la nivelul Ministerului Sănătății care să fie responsabilă cu coordonarea, monitorizarea și evaluarea acțiunilor cuprinse în Strategie, îmbunătățirea sistemelor informaționale de suport pentru implementarea programelor, supravegherea activă prin screening, studii și cercetări pentru fundamentarea intervențiilor, dezvoltarea de servicii comunitare, creșterea competențelor personalului implicat în furnizarea serviciilor.

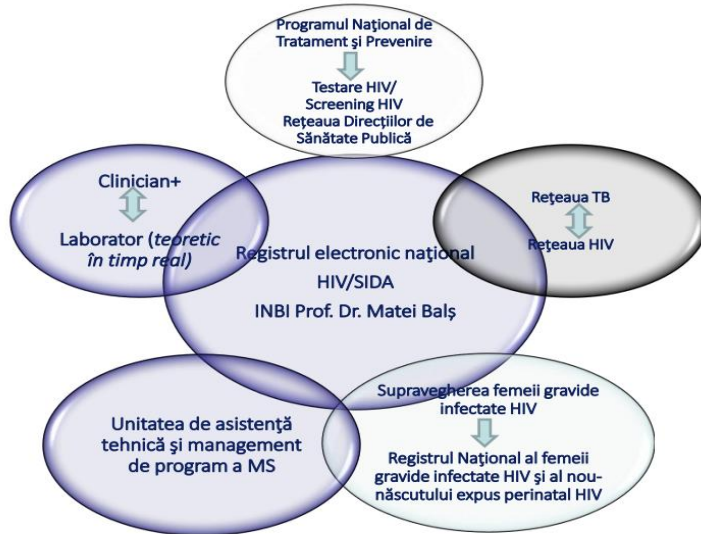
III. Întărirea prevenirii primare a HIV și ITS prin țintirea grupurilor prioritare și la risc cu intervenții adecvate nevoilor acestora.

IV. Asigurarea accesului la serviciile de prevenire secundară, de monitorizare clinico-biologică, tratament și la programele nutriționale, conform ghidurilor naționale în uz.

V. Minimizarea riscului biologic ocupațional la personalul din sistemul medical și din sistemul de asistență socială prin asigurarea informării, educării și a accesului la tratament post-expunere.

În figura următoare, este prezentată schematic abordarea supravegherii infecției cu HIV în România, aferentă perioadei 2022 - 2030.

Supraveghere HIV- provocări în contextul
Strategiei naționale pentru supravegherea, controlul și prevenirea cazurilor de infecție cu HIV/SIDA
pentru perioada 2022 - 2030



Sursa: Compartimentul pentru Monitorizarea și Evaluarea Infecției HIV/SIDA în România – INBI “Prof.Dr.M.Balș”



3. TERAPII DESTINATE TRATAMENTULUI INFECȚIEI CU HIV/SIDA RAMBURSATE ÎN ROMÂNIA

Conform H.G. nr. 720/2008 actualizat, DCI incluse în **P1: Programul național de boli transmisibile**, Subprogramul de tratament și monitorizare a persoanelor cu infecție HIV/SIDA și tratamentul postexpunere, Medicație specifică antiretroviral, sunt următoarele:

1. Saquinavirum
2. Indinavirum
3. Ritonavirum
4. Nelfinavirum
5. Lopinavirum + ritonavirum
6. Fosamprenavirum
7. Atazanavirum
8. Tipranavirum
9. Darunavirum
10. Zidovudinum
11. Didanosinum
12. Stavudinum
13. Lamivudinum (concentrații de 10 mg/ml, 150 mg și 300 mg)
14. Abacavirum
15. Tenofovirum disoproxil
16. Emtricitabinum
17. Nevirapinum
18. Efavirenzum
19. Combinații (lamivudinum + zidovudinum)
20. Abacavirum + lamivudinum
21. Combinații (abacavirum + lamivudinum + zidovudinum)
22. Enfuvirtidum
23. Dolutegravirum
24. Rilpivirinum
25. Combinații (dolutegravirum + abacavirum + lamivudinum)
26. Combinații (darunavirum + cobicistat)
27. Combinații (emtricitabinum + tenofovirum alafenamida)
28. Combinații (elvitegravir + cobicistat + emtricitabine + tenofovir)
29. Combinații (emtricitabinum + tenofovirum disoproxil)
30. Efavirenzum + emtricitabinum + tenofovirum disoproxil
- 30¹. Combinații (Dolutegravir + Lamivudină)
- 30². Combinații (Dolutegravir + Rilpivirină)
- 30³. Combinații (Bictegravir + Emtricitabina + Tenofovir Alafenamida)
- 30⁴. Doravirinum
- 30⁵. Combinații (Doravirinum + Lamivudinum + Tenofovirum Disoproxil)
- 30⁶. Combinații (Darunavirum + Cobicistat + Emtricitabina + Tenofovir Alafenamida)

Precizăm că aceste DCI se prescriu în regim compensat în acord cu recomandările din RCP aferente aprobate centralizat sau național.

4. DCI NOI CURATIVE CARE SE ADRESEAZĂ UNEI PATOLOGII INFECȚIOASE, TRANSMISIBILE, CU IMPACT MAJOR ASUPRA SĂNĂTĂȚII PUBLICE, DIN CADRUL PROGRAMELOR NAȚIONALE DE SĂNĂTATE PUBLICĂ, DERULATE DE MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

La data redactării acestui raport, medicamentul cu DCI Fostemsavirum nu este inclus în Listă. Prin urmare, conform prevederilor O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Fostemsavirum reprezintă o DCI nouă.

Conform prevederilor Hotărârii de Guvern Nr. 423 din 25 martie 2022, cu ultima actualizare din data de 14.08.2024 privind aprobarea programelor naționale de sănătate, Programul național de prevenire, supraveghere și control al infecției HIV/SIDA este un program național de sănătate publică care se derulează și se finanțează din bugetul Ministerul Sănătății. Obiective acestui program sunt reprezentate de:

- a) reducerea răspândirii infecției HIV/SIDA prin acțiuni specifice de prevenire, precum și prin depistarea precoce a persoanelor infectate în rândul celor cu comportament la risc pentru infecția HIV/SIDA și a persoanelor infectate HIV simptomatice;
- b) reducerea morbidității asociate cu infecția HIV prin asigurarea tratamentului bolnavilor cu infecție HIV/SIDA.

Conform prevederilor Legii Nr. 95 Republicată din 14 aprilie 2006, privind reforma în domeniul sănătății, cu ultima actualizare din data de 10.06.2025, dintre bolile cu impact major asupra sănătății publice fac parte: TBC, HIV/SIDA, boli rare, cancer, diabet zaharat.

5. EFICACITATEA ȘI SIGURANȚA MEDICAMENTULUI CU DCI FOSTEMSAVIRUM ÎN TRATAMENTUL INFECȚIEI CU HIV

Profilul de eficacitate și siguranță al fostemsavirului au fost evaluate în cadrul studiului 205888, cunoscut ca studiul BRIGHT, studiu de fază III, parțial randomizat, internațional, dublu-orb, controlat cu placebo. În acest studiu au fost înrolați 371 de pacienți adulți infectați cu HIV, cu expunere anterioară intensă la antivirale și rezistență la mai multe clase de medicamente. O condiție preliminară a fost ca toți pacienții să prezinte încărcătură virală mai mare sau egală cu 400 copii/ml și ≤ 2 clase de antiretrovirale (ARV) rămase ca opțiuni de tratament la înrolare, din cauza rezistenței, intoleranței, contraindicațiilor sau altor aspecte legate de siguranță.

La selecție, pacienții din cohorta randomizată mai aveau ca opțiuni disponibile unul, dar nu mai mult de două ARV complet active, care puteau fi administrate asociat în cadrul unui regim terapeutic de fond eficace.

La un număr de 272 de pacienți s-a administrat, în regim orb, fie fostemsavir în doză de 600 mg de două ori pe zi (n=203), fie placebo (n=69), în asociere cu regimul terapeutic curent eșuat, timp de 8 zile, ca monoterapie funcțională. După a 8-a zi, pacienților randomizați li s-a administrat fostemsavir 600 mg de două ori pe zi, în regim deschis, în asociere cu un tratament de fond optimizat (TFO). Cohorta randomizată a furnizat dovezile principale ale eficacității fostemsavirului

În cadrul cohortei nerandomizate, 99 de pacienți care nu mai dispuneau la selecție de niciun ARV aprobat, complet activ, au fost tratați în regim deschis cu fostemsavir 600 mg de două ori pe zi în asociere cu TFO, începând din ziua 1. Utilizarea unui/unor medicament(e) experimental(e) în cadrul TFO a fost permisă.

**Tabel nr. 2: Rezumatul caracteristicilor demografice
și inițiale ale populației ITT-E din studiul BRIGHTE**

	Randomised Cohort			Non- Randomised Cohort FTR 600 mg BID (N=99)	TOTAL (N=371)
	Placebo ^a (N=69)	FTR 600 mg BID (N=203)	Total (N=272)		
Sex, n (%)					
Male	57 (83)	143 (70)	200 (74)	89 (90)	289 (78)
Age (yrs^b)					
Median	45.0	48.0	48.0	50.0	49.0
≥ 65, n (%)	1(1)	9(4)	10(4)	2(2)	12(3)
Race, n (%)					
White	48 (70)	137 (67)	185 (68)	74 (75)	259 (70)
Baseline HIV-1 RNA (log₁₀ c/mL)					
Median	4.6	4.7	4.7	4.3	4.6
Baseline CD4+ (cells/mm³)					
Median	100.0	99.0	99.5	41.0	80.0
Baseline CD4+ (cells/mm³), n (%)					
<20	17 (25)	55 (27)	72 (26)	40 (40)	112 (30)
<200	49(71)	150(73)	199(72)	79(79)	278(75)
AIDS History, n (%)^c					
Yes	61 (88)	170 (84)	231 (85)	89 (90)	320 (86)
Number of Years Treated for HIV Infection, n (%)					
>15	40 (58)	142 (69)	182 (67)	80 (81)	262 (70)
Number of Prior ART Regimens (including current failing regimen) n (%)					
5 or more	57 (83)	169 (83)	226 (83)	90 (91)	316 (85)
Number fully active agents in their original OBT n (%)					
0	1 (1)	15 (7)	16 (6)	80 (81)	96 (26)
1	34 (49)	108 (53)	142 (52)	19 (19) ^d	161 (43)
2	34 (49)	80 (39)	114 (42)	0	114 (31)
Number with history of hepatitis B and/or C co-infection					
n (%)	6 (9)	15 (7)	21 (8)	8 (9)	29 (8)

a. Subjects randomised to the placebo group received fostemsavir 600 mg BID during the open-label phase.

b. Age is imputed when full date of birth is not provided.

c. History of AIDS = Yes if a subject has Nadir CD4+ count <200 cells/mm³, or if response to "Does subject have AIDS?" on Disease History CRF is Yes.

d. N=15 (15 %) received ibalizumab, which was an investigational agent at the start of BRIGHTE

Sursa: RCP Rukobia 12 septembrie 2024

Analiza rezultatelor conform criteriului principal de evaluare, reprezentat de valoarea medie ajustată a scăderii concentrației de ARN HIV-1 din ziua 1 până în ziua 8 în cohorta randomizată, a demonstrat superioritatea fostemsavir față de placebo (scădere de 0,79 versus scădere de 0,17 log₁₀; p<0,0001, populația expusă - cu intenție de tratament [ITT-E]).

**Tabel nr. 3: Modificarea în Log₁₀ a concentrațiilor plasmatice de ARN HIV-1 (copii/ml)
din ziua 1 până în ziua 8**

(cohorta randomizată) la nivelul populației ITT-E din studiul BRIGHTE

Randomised Treatment	n	Adjusted Mean ^a (95% CI)	Difference ^b (95% CI)	p-value ^c
Placebo	69	-0.166 (-0.326, -0.007)	-	-
Fostemsavir 600 mg twice daily	201 ^d	-0.791 (-0.885, -0.698)	-0.625 (-0.810, -0.441)	<0.0001

a. Mean adjusted by Day 1 log₁₀ HIV-1 RNA.

b. Difference: Fostemsavir - Placebo.

c. Mean value of viral load change from baseline (Fostemsavir = Placebo).

Note: p-value from Levene's Test of Homogeneity of variance 0.2082.

d. Two subjects (both in the fostemsavir arm) who had missing Day 1 HIV-1 RNA values were not included in the analysis.

Sursa: RCP Rukobia 12 septembrie 2024

În ziua 8, 65% (131/203) și 46% (93/203) dintre pacienți au prezentat o reducere a încărcăturii virale $> 0,5 \log_{10}$ c/ml și respectiv $> 1 \log_{10}$ c/ml, față de valorile inițiale, în grupul tratat cu fostemsavir, comparativ cu 19% (13/69) și respectiv, 10% (7/69) dintre subiecți în grupul la care s-a administrat placebo.

În analiza pe subgrupuri, pacienții randomizați tratați cu fostemsavir care prezentau valori ARN HIV-1 inițiale $> 1,000$ c/ml au obținut o scădere mediană a încărcăturii virale de $1,02 \log_{10}$ c/ml în ziua 8, comparativ cu o scădere de $0,00 \log_{10}$ c/ml în cazul subiecților cărora li s-a administrat placebo.

Modificarea mediană a nivelului de ARN HIV-1 $\log_{10}$ c/ml din ziua 1 până în ziua 8 a monoterapiei funcționale FTR a fost similară la subiecții cu subtipul B și subtipul non-B (F1, BF1 și C) al virusului HIV.

Mediana răspunsului din ziua 8 a fost scăzută pentru subtipurile A1 (n=2) și AE (n=1), dar dimensiunea eșantionului a fost limitată.

Tabel nr. 4: Modificarea ARN HIV-1 ($\log_{10}$ c/ml) din ziua 1 la ziua 8 în funcție de subtipul HIV la momentul inițial

Randomised Cohort FTR 600 mg BID (N=203)								
Plasma HIV-1 RNA ($\log_{10}$ copies/mL) Change from Day 1 at Day 8								
HIV subtype at Baseline	n	Mean	SD	Median	Q1	Q3	Min.	Max.
n	199 ^a	-0.815	0.7164	-0.877	-1.324	-0.317	-2.70	1.25
B	159 ^a	-0.836	0.7173	-0.923	-1.360	-0.321	-2.70	1.25
F1	14	-0.770	0.6478	-0.760	-1.287	-0.417	-1.61	0.28
BF1	10	-0.780	0.5515	-0.873	-1.074	-0.284	-1.75	-0.01
C	6	-0.888	0.6861	-0.823	-1.155	-0.558	-2.02	0.05
A1	2	-0.095	0.3155	-0.095	-0.318	0.128	-0.32	0.13
AE	1	0.473		0.473	0.473	0.473	0.47	0.47
Other ^b	7	-0.787	1.0674	-1.082	-1.529	-0.034	-2.11	1.16

Note: FTR Monotherapy refers to functional monotherapy where FTR is given on a background of failing ARV therapy.

a. Number of subjects with both Day 1 and Day 8 data available

a. Other includes (n): Non-analysable/Not reported (1), G (2); Recombinant virus/Mixtures (4).

Sursa: RCP Rukobia 12 septembrie 2024

Rezultatele virusologice determinate prin analiză snapshot pe populația ITT-E în săptămânile 24, 48 și 96 sunt prezentate în tabelele 5 și 6 pentru cohorta randomizată, respectiv cohorta nerandomizată.

Tabelul nr. 5: Rezultatele virusologice (ARN HIV-1 <40 copii/ml) în săptămânile 24, 48 și 96 obținute cu fostemsavir (600 mg de 2 ori pe zi) plus Tratamentul de Fond Optimizat (cohorta randomizată) în studiul BRIGHT (populația ITT-E, algoritm snapshot)

	Fostemsavir 600 mg twice daily		
	Week 24 (N = 272)	Week 48 (N = 272)	Week 96 (N = 272)
HIV-1 RNA <40 copies/mL	53%	54%	60%
HIV-1 RNA ≥40 copies/mL	40%	38%	30%
Data in window not <40 copies/mL	32%	26%	12%
Discontinued for lack of efficacy	<1%	2%	4%
Discontinued for other reasons while not suppressed	1%	3%	6%
Change in ART regimen	6%	7%	8%
No virologic data	7%	8%	10%
Reasons			
Discontinued study/study drug due to adverse event or death	4%	5%	6%
Discontinued study/study drug for other reasons	2%	3%	3%
Missing data during window but on study	1%	<1%	2%
HIV-1 RNA <40 copies/mL by Baseline Covariates n/N (%)			
Baseline Plasma viral load (copies/mL)			
<100,000	116 / 192 (60%)	118 / 192 (61%)	124 / 192 (65%)
≥100,000	28 / 80 (35%)	28 / 80 (35%)	39 / 80 (49%)
Baseline CD4+ (cells/ mm³)			
<20	23 / 72 (32%)	25 / 72 (35%)	33 / 72 (46%)
20 to <50	12 / 25 (48%)	12 / 25 (48%)	14 / 25 (56%)
50 to <200	59 / 102 (58%)	59 / 102 (58%)	62 / 102 (61%)
≥200	50 / 73 (68%)	50 / 73 (68%)	54 / 73 (74%)
Number of Fully Active and Available Antiretroviral (ARV) Classes in initial OBT			
0*	5 / 16 (31%)	5 / 16 (31%)	3 / 16 (19%)
1	80 / 142 (56%)	82 / 142 (58%)	92 / 142 (65%)
2	59 / 114 (52%)	59 / 114 (52%)	68 / 114 (60%)
Response by DTG as a component of OBT			
DTG	129/229 (56%)	127/229(55%)	146/229 (64%)
DTG (once daily)	35/58 (60%)	34/58 (59%)	40/58 (69%)
DTG (twice daily)	94/171 (55%)	93/171 (54%)	106/171 (62%)
No DTG	15/43 (35%)	19/43 (44%)	17/43 (40%)
Response by DTG and DRV as a component of OBT			
DTG and DRV	68/117 (58%)	60/117 (51%)	75/117 (64%)
With DTG, without DRV	61/112 (54%)	67/112 (60%)	71/112 (63%)
Without DTG, with DRV	5/17 (29%)	8/17 (47%)	8/17 (47%)
Without DTG, without DRV	10/26 (38%)	11/26 (42%)	9/26 (35%)
Gender			
Male	104 / 200 (52%)	102 / 200 (51%)	118 / 200 (59%)
Female	40 / 72 (56%)	44 / 72 (61%)	45 / 72 (63%)
Race			
White	90 / 185 (49%)	92 / 185 (50%)	103 / 185 (56%)
Black or African-American/Others	54 / 87 (62%)	54 / 87 (62%)	60 / 87 (69%)
Age (years)			
<50	81 / 162 (50%)	81 / 162 (50%)	96 / 162 (59%)
≥50	63 / 110 (57%)	65 / 110 (59%)	67 / 110 (61%)

N = Number of subjects in the Randomised Cohort. OBT = Optimised Background Therapy; DRV = Darunavir;

DTG = Dolutegravir

* Includes subjects who never initiated OBT, were incorrectly assigned to the Randomised Cohort or had one or more active ARV agents available at screening but did not use these as part of the initial OBT.

Sursa: RCP Rukobia 12 septembrie 2024

În cohorta randomizată au fost atinse valori ale încărcăturii virale <200 copii/ml de ARN HIV-1 de către 68%, 69% și 64% dintre pacienți în săptămânile 24, 48 și 96. La aceste momente de referință, proporția subiecților cu încărcătură virală <400 copii/ml ARN HIV-1 a fost de 75%, 70% și 64% (populația ITT-E, algoritm snapshot).

Modificările medii față de inițial ale numărului de limfocite T CD4+ au continuat să crească în timp (90 celule/mm³ în săptămâna 24, 139 celule/mm³ în săptămâna 48 și 205 celule/mm³ în săptămâna 96).

Conform unei subanalize la nivelul cohortei randomizate, pacienții cu cel mai scăzut număr de limfocite T CD4+ la momentul inițial (<20 celule/mm³) au prezentat creșteri ale numărului de celule CD4+ în timp similare cu ale pacienților ce prezentau niveluri inițiale mai mari de limfocite T CD4+ (>50, >100, >200 celule/mm³).

Tabel nr. 6: Rezultatele virusologice (ARN HIV-1 <40 copii/ml) în săptămânile 24, 48 și 96 obținute cu fostemsavir (600 mg de 2 ori pe zi) plus Tratamentul de Fond Optimizat (cohorta nerandomizată) în studiul BRIGHTE (populația ITT-E, algoritm snapshot)

	Fostemsavir 600 mg twice daily		
	Week 24 (N = 99)	Week 48 (N = 99)	Week 96 (N = 99)
HIV-1 RNA <40 copies/mL	37%	38%	37%
HIV-1 RNA ≥40 copies/mL	55%	53%	43%
Data in window not <40 copies/mL	44%	33%	15%
Discontinued for lack of efficacy	0%	2%	3%
Discontinued for other reasons while not suppressed	2%	3%	6%
Change in ART regimen	8%	14%	19%
No virologic data	8%	9%	19%
Reasons			
Discontinued study/study drug due to adverse event or death	4%	7%	14%
Discontinued study/study drug for other reasons	0%	2%	4%
Missing data during window but on study	4%	0%	1%

Sursa: EPAR Rukobia 12 septembrie 2024

https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rukobia-epar-public-assessment-report_en.pdf

În cohorta nerandomizată (pacienți fără antiretroviral aprobat și complet activ disponibil la selecție), proporția pacienților cu ARN HIV-1 <200 copii/ml a fost de 42%, 43% și 39%, iar proporția pacienților cu ARN HIV-1 <400 copii/ml a fost de 44%, 44% și 40% în săptămânile 24, 48 și respectiv 96 (populația ITT-E, algoritm snapshot).

Modificările medii ale numărului de celule CD4+ față de valorile inițiale au devenit mai pronunțate în timp: 41 celule/mm³ în săptămâna 24, 64 celule/mm³ în săptămâna 48 și 119 celule/mm³ în săptămâna 96.

Tabelul nr. 7: Eșecurile virusologice în studiul BRIGHT

	Randomised Cohort Total	Non-randomised Cohort Total
Number of virologic failures	69/272 (25%)	50/99 (51%)
Virologic failures with available gp120 data at baseline	68/272 (25%)	48/99 (48%)
With baseline EN RAPs	42/68 (62%)	26/48 (54%)
Virologic failures with post-baseline gp120 data	52	44
With Any Emergent EN RAS ^a	26/52 (50%)	33/44 (75%)
With emergent EN RAS ^b	25/52 (48%)	32/44 (73%)
S375H	1/52 (2%)	2/44 (5%)
S375M	1/52 (2%)	3/44 (7%)
S375N	13/52 (25%)	17/44 (39%)
M426L	17/52 (33%)	21/44 (48%)
M434I	5/52 (10%)	4/44 (9%)
M475I	6/52 (12%)	5/44 (11%)
With EN RAS and with temsavir IC ₅₀ fold change ratio >3-fold ^{b,c}	22/52 (42%)	29/44 (66%)
Without EN RAS and with temsavir IC ₅₀ fold change ratio >3-fold ^c	3/52 (6%)	2/44 (5%)

EN RAPs = Envelope resistance-associated polymorphisms; EN RAS = Envelope resistance-associated substitutions.

a. Substitutions at positions: S375, M426, M434, M475.

b. Substitutions: S375H, S375M, S375N, M426L, M434I, M475I.

c. Temsavir IC₅₀ fold change ratio >3-fold is outside of the usual variability observed in the PhenoSense Entry assay.

Cea mai gravă reacție adversă a fost sindromul inflamator de reconstituire imună.

Reacțiile adverse observate cel mai frecvent pe durata tratamentului cu Fostemsavirum au fost:

- ✓ diareea (24%),
- ✓ cefaleea (17%),
- ✓ greața (15%),
- ✓ erupția cutanată tranzitorie (12%),
- ✓ durerea abdominală (12%)
- ✓ vărsăturile (11%).

Dintre reacții adverse frecvente asociate terapiei cu Fostemsavirum raportate amintim:

- sindromul inflamator de reconstituire imună,
- insomnie,
- amețeală,
- somnolență,
- disgeuzie,
- prelungire a intervalului QT pe electrocardiogramă
- dispepsie,
- flatulență,
- valori serice crescute ale transaminazelor,
- prurit,
- mialgie,

- fatigabilitate,
- valori crescute ale creatininei serice, valori crescute ale creatinfosfokinazei serice.

După tratamentul cu fostemsavir au fost observate creșteri ale valorilor creatinfosfokinazei (CPK), preponderent ușoare sau moderate. Aceste creșteri au fost rar corelate cu simptome musculo-scheletice și nu au fost considerate relevante din punct de vedere clinic.

Creșteri relevante clinic ale creatininei serice au fost raportate în special la pacienți cu factori de risc identificabili pentru alterarea funcției renale, inclusiv nefropatie în antecedente și/sau tratament concomitent cu medicamente al căror efect de creștere a creatininei este cunoscut. Nu a fost stabilită o relație cauzală între administrarea fostemsavir și creșterea creatininei serice.

Creșterile asimptomatice ale valorilor creatininei, creatinfosfokinazei și enzimelor hepatice au fost preponderent de gradul 1 sau 2 și nu au necesitat întreruperea tratamentului. După tratamentul cu fostemsavir au fost observate creșteri ale valorilor bilirubinei directe (conjugate). Cazurile de creșteri semnificative clinic au fost mai puțin frecvente și de etiologie echivocă, din cauza prezenței unor evenimente comorbide intercurrente grave, neasociate cu administrarea medicației din studiu (de exemplu, sepsis, colangiocarcinom sau alte complicații ale infecției concomitente cu virus hepatic).

În celelalte cazuri raportate, creșterile valorilor bilirubinei directe (fără icter clinic) au fost în general temporare, nu au fost însoțite de creșterea valorilor serice ale transaminazelor hepatice și s-au remis în contextul continuării tratamentului cu fostemsavir.

6. STATUTUL DE COMPENSARE A DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE ȘI MAREA BRITANIE

Reprezentantul DAPP din România pentru medicamentul Rukobia a declarat pe propria răspundere că medicamentul cu DCI Fostemsavirum pentru indicația de la punctul 1.9 este rambursat în 13 state membre UE. Acestea sunt reprezentate de: Danemarca, Finlanda, Germania, Belgia, Austria, Franța, Italia, Luxemburg, Olanda, Spania, Irlanda, Suedia, Grecia.

Precizăm că Marea Britanie și Norvegia nu sunt state membre UE.

7. EVALUĂRI INTERNAȚIONALE

– prezentarea concluziilor, având titlu informativ –

7.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR) - Haute Autorité de Santé (HAS)

Comisia pentru Transparență a evaluat medicamentul cu DC Rukobia 600 mg comprimate cu eliberare prelungită pentru indicația menționată la punctul 1.9 și a acordat un **beneficiu terapeutic important, ca opțiune terapeutică de ultimă instanță, în asociere cu alte antiretrovirale**, pentru tratamentul pacienților cu infecție cu HIV-1 multirezistentă la medicamente pentru care tratamentele antiretrovirale disponibile în prezent nu ating supresia virusologică. Rukobia (fostemsavir) are ca scop prevenirea și/sau corectarea imunodeficienței induse de infecția cu HIV la pacienții adulți. Raportul este datat 2 iunie 2021.

Luând în considerare următoarele aspecte, Comisia pentru Transparență a estimat că tehnologia RUKOBIA (fostemsavir), va determina un impact suplimentar asupra sănătății publice:

- frecvența și severitatea infecției în cauză,
- nevoia medicală de noi antiretrovirale cu eficacitate, tolerabilitate și profiluri de interacțiune medicamentoasă îmbunătățite,
- nevoia neacoperită la pacienții infectați cu HIV-1 multirezistent pentru care altfel este imposibil să se stabilească un regim de tratament antiretroviral supresiv,
- faptul că RUKOBIA (fostemsavir) ar putea răspunde nevoii medicale identificate, datorită activității sale virusologice împotriva tulpinilor rezistente la alte antivirale disponibile, dar al cărui impact asupra morbidității și mortalității și/sau calității vieții nu poate fi evaluat pe baza datelor limitate disponibile,
- un impact așteptat asupra complianței la tratament (metoda de administrare orală, disponibilitatea în comunitate) și asupra ruperii lanțului de transmitere a HIV cu virus multirezistent, datorită reducerii încărcăturii virale.

Nivelul de rambursare propus pentru Rukobia a fost de 100%.

7.2.1. ETM bazată pe cost-eficacitate - National Institute of Health and Care Excellence (NICE)

La data întocmirii acestui raport, pe site-ul NICE nu este publicat raportul de evaluare aferent tehnologiei Rukobia pentru indicația menționată la punctul 1.9.

7.2.2. ETM bazată pe cost-eficacitate - Scottish Medicines Consortium (SMC)

La data întocmirii acestui raport, pe site-ul SMC nu este publicat raportul de evaluare aferent tehnologiei Rukobia pentru indicația menționată la punctul 1.9.

7.2.3. ETM bazată pe cost-eficacitate - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

La data întocmirii acestui raport, pe site-ul IQWiG este publicat raportul de evaluare aferent tehnologiei Rukobia pentru indicația menționată la punctul 1.9. (raportul este datat 29 iunie 2021 și are nr. A21-33). Terapia antiretrovirală individuală aleasă dintre medicamentele aprobate, luând în considerare tratamentul anterior și motivul schimbării tratamentului, în special eșecul tratamentului din cauza eșecului virusologic și a posibilei dezvoltări concomitente a rezistenței, sau din cauza efectelor secundare, a reprezentat comparatorul tehnologiei Rukobia, în opinia experților germani. În urma analizei rezultatelor studiului BRIGHT, precum și altor studii care au stat la baza realizării de comparații indirecte, experții germani au decis că nu a fost dovedit niciun beneficiu adițional față de comparator. Însă decizia finală privind existența unui beneficiu adițional aferent tehnologiei Rukobia va fi luată de către G-ba.

7.2.4. ETM bazată pe cost-eficacitate - der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA)

La data întocmirii acestui raport, pe site-ul G-BA este publicat raportul de evaluare aferent tehnologiei Rukobia pentru indicația menționată la punctul 1.9. Raportul este datat 16 Septembrie 2021. Concluzia privind existența unui beneficiu adițional față de comparator, este aceeași ca cea menționată în raportul IQWiG și anume că acesta nu a fost dovedit.

8. PUNCTAJ

Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi curative care se adresează unor patologii infecțioase, transmisibile, cu impact major asupra sănătății publice, din cadrul programelor naționale de sănătate publică, derulate de Ministerul Sănătății (Tabelul nr. 6 din OMS nr. 861/2014 actualizat)

Criteriu	Punctaj
1. DCI noi curative care se adresează unei patologii infecțioase, transmisibile, cu impact major asupra sănătății publice, din cadrul programelor naționale de sănătate publică, derulate de Ministerul Sănătății	55
2. Numărul de state membre UE în care produsul este compensat – 13	20
TOTAL	75 de puncte

9. CONCLUZII

Conform O.M.S. nr. 861/2014 actualizat, medicamentul cu DCI Fostemsavirum cu indicația: „**în asociere cu alte antiretrovirale, este indicat pentru tratamentul adulților cu infecție cu HIV-1 multirezistentă la medicamente, pentru care nu este posibilă constituirea unui alt regim antiviral supresor, întrunește criteriile de includere condiționată 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.

10. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Fostemsavirum cu indicația: „**în asociere cu alte antiretrovirale, este indicat pentru tratamentul adulților cu infecție cu HIV-1 multirezistentă la medicamente, pentru care nu este posibilă constituirea unui alt regim antiviral supresor,**”.

Raport finalizat în data de 03.07.2025

Referințe bibliografice:

- O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare
- H.G. nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

3. Raportul Compartimentului pentru Monitorizarea și Evaluarea Infecției HIV/SIDA în România din cadrul INBI "Prof. Dr. Matei Balș"
4. EACS 2024 <https://eacs.sanfordguide.com/eacs-part1/art/eacs-virological-failure>
5. Hotărârii Nr. 1.440 din 29 noiembrie 2022 privind aprobarea Strategiei naționale pentru supravegherea, controlul și prevenirea cazurilor de infecție cu HIV/SIDA pentru perioada 2022 – 2030
6. EPAR Rukobia
7. Rezumatul caracteristicilor produsului Rukobia
8. HAS Rukobia https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19115_RUKOBIA_PIC_INS_AvisDef_CT19115.pdf
9. NICE Rukobia
10. SMC Rukobia
11. G-ba Rukobia https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5025/2021-09-16_AM-RL-XII_Fostemsavir_D-660_BAnz.pdf
12. Iqwig Rukobia https://www.iqwig.de/download/a21-33_fostemsavir_extract-of-dossier-assessment_v1-0.pdf

Director General DGIF
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu

Șef Serviciu SETS
Medic sp. Mihaela Lavinia Popescu