

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: CABOTEGRAVIRUM

INDICAȚIE: *în asociere cu rilpivirină comprimate pentru tratamentul pe termen scurt al infecției cu virusul imunodeficienței umane de tip 1 (HIV-1) la adulți și adolescenți (cu vârsta de cel puțin 12 ani și care cântăresc cel puțin 35kg) care prezintă supresie virusologică (ARN HIV-1 <50 copii/ml) în prezența unui regim antiretroviral stabil, care nu au antecedente sau dovezi actuale ale rezistenței virale și nici antecedente de eșec virusologic la agenți terapeutici din clasa inhibitorilor non-nucleozidici de reverstranscriptază (INNRT) și a inhibitorilor de integrază (INI) pentru:*

- Tratamentul oral preliminar în scopul evaluării tolerabilității la asocierea Vocabria cu rilpivirină înainte de administrarea cabotegravir injectabil cu durată lungă de acțiune în asociere cu rilpivirină injectabilă cu durată lungă de acțiune*
- Tratamentul oral în cazul adulților și adolescenților care omit administrarea dozelor planificate de cabotegravir injectabil în asociere cu rilpivirină injectabilă*

Data depunerii dosarului

31.07.2025

Numărul dosarului

52892

PUNCTAJ: 80



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: CABOTEGRAVIRUM

1.2. DC: Vocabria 30 mg comprimate filmate

1.3 Cod ATC: J05AJ04

1.4 Data eliberării APP: 17 decembrie 2020

1.5. Deținătorul de APP: ViiV Healthcare BV, Olanda

1.6. Tip DCI: DCI nou

1.7. Forma farmaceutică, concentrație, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	comprimat filmat
Concentrație	30 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	cutie cu un flacon din PEID x 30 comprimate filmate

1.8. Preț conform avizului de preț aprobat de Ministerul Sănătății, cu TVA 11%, înregistrat la MS cu nr. Reg2/37862/30.09.2025:

Mărimea ambalajului	cutie cu un flacon din PEID x 30 comprimate filmate
Concentrație	30 mg
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	2.883,14
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	96,104

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP :

Indicație terapeutică:

Vocabria comprimate este indicat în asociere cu rilpivirină comprimate pentru tratamentul pe termen scurt al infecției cu virusul imunodeficienței umane de tip 1 (HIV-1) la adulți și adolescenți (cu vârsta de cel puțin 12 ani și care cântăresc cel puțin 35kg) care prezintă supresie virusologică (ARN HIV-1 <50 copii/ml) în prezența unui regim antiretroviral stabil, care nu au antecedente sau dovezi actuale ale rezistenței virale și nici antecedente de eșec

virusologic la agenți terapeutici din clasa inhibitorilor non-nucleozidici de reverstranscriptază (INNRT) și a inhibitorilor de integrază (INI) pentru:

- *Tratamentul oral preliminar în scopul evaluării tolerabilității la asocierea Vocabria cu rilpivirină înainte de administrarea cabotegravir injectabil cu durată lungă de acțiune în asociere cu rilpivirină injectabilă cu durată lungă de acțiune.*
- *Tratamentul oral în cazul adulților și adolescenților care omit administrarea dozelor planificate de cabotegravir injectabil în asociere cu rilpivirină injectabilă.*

Doze și mod de administrare

Vocabria sub formă de comprimate este indicat pentru tratamentul pe termen scurt al infecției cu HIV în asociere cu rilpivirină comprimate, prin urmare se recomandă consultarea informațiilor de prescriere pentru rilpivirină pentru recomandări privind dozele.

Înainte de inițierea tratamentului cu Vocabria, profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să selecteze cu atenție pacienții care sunt de acord cu programul stabilit de administrare lunară sau o dată la 2 luni a injecțiilor și să consilieze pacienții cu privire la importanța respectării vizitelor de administrare programate pentru a menține supresia virală și pentru a reduce riscul recăderii și rezistenței la tratament ce pot apărea atunci când se omite administrarea unor doze.

Profesionistul din domeniul sănătății și pacientul pot decide utilizarea cabotegravir sub formă de comprimate ca tratament preliminar oral anterior inițierii tratamentului pe cale injectabilă cu cabotegravir pentru a se evalua tolerabilitatea la cabotegravir (vezi Tabelul 1) sau pot începe tratamentul direct prin injecțiile de cabotegravir (vezi RCP pentru cabotegravir injectabil).

Doze

Adulți și adolescenți (cu vârsta de cel puțin 12 ani și care cântăresc cel puțin 35 kg)

Tratament preliminar pe cale orală

Atunci sunt utilizate ca tratament preliminar oral, comprimatele de Vocabria și rilpivirină trebuie administrate timp de aproximativ o lună (cel puțin 28 zile) pentru a se evalua tolerabilitatea la cabotegravir și rilpivirină. Se va administra un comprimat de Vocabria de 30 mg împreună cu un comprimat de rilpivirină de 25 mg, o dată pe zi.

Tabelul 1: Schema de administrare recomandată

	TRATAMENT PRELIMINAR PE CALE ORALĂ
Medicament	În prima lună
Vocabria	30 mg o dată pe zi
Rilpivirină	25 mg o dată pe zi

Dozele orale pentru substituirea injecțiilor omise de cabotegravir

Dacă un pacient nu se poate prezenta la vizita de administrare a injecției, depășind data programată cu mai mult de 7 zile, se poate recurge la terapia pe cale orală (un comprimat de Vocabria de 30 mg și un comprimat de rilpivirină de 25 mg o dată pe zi) pentru a înlocui până la 2 injecții lunare consecutive sau o injecție din cele administrate la 2 luni. Sunt disponibile date limitate cu privire la înlocuirea cu alte terapii antiretrovirale (TAR) complet supresive (în principal bazate pe INI) cu administrare orală. În cazul în care terapia orală se prelungește mai mult de două luni, este recomandat să se opteze pentru un regim cu administrare orală alternativ.

Prima doză de tratament pe cale orală trebuie administrată la o lună (+/- 7 zile) după administrarea ultimelor doze injectabile de cabotegravir și rilpivirină pentru pacienții cărora li se administrează injecții lunare. Pentru pacienții cărora li se administrează injecții la fiecare 2 luni, prima doză de tratament pe cale orală trebuie administrată la 2 luni (+/- 7 zile) după ultimele doze de cabotegravir și rilpivirină administrate injectabil. Administrarea injectabilă trebuie reluată în ziua terminării terapiei pe cale orală.

Doze omise

Dacă pacientul omite o doză de Vocabria, acesta trebuie să administreze comprimatul omis cât mai curând posibil, cu excepția cazului în care doza următoare nu trebuie administrată în următoarele 12 ore. În cazul în care următoarea doză trebuie administrată în termen de 12 ore, pacientul nu va lua doza omisă și va urma schema obișnuită de administrare.

Dacă pacientul are vărsături în primele 4 ore de la administrarea comprimatelor de Vocabria, trebuie administrat un alt comprimat de Vocabria. Dacă pacientul are vărsături după mai mult de 4 ore de la administrarea comprimatelor de Vocabria, nu este necesar să se administreze o altă doză de Vocabria până la momentul programat pentru doza următoare.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici. Sunt disponibile date limitate cu privire la utilizarea cabotegravir la pacienții cu vârsta de 65 ani și peste.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei ≥ 60 până la < 90 mL/minut), moderată (clearance-ul creatininei ≥ 30 până la < 60 mL/minut) sau severă (clearance-ul creatininei ≥ 15 până la < 30 mL/minut și care nu sunt tratați prin dializă). Cabotegravir nu a fost studiat la pacienții cu boală renală în stadiu terminal care urmează

tratament de suplere a funcției renale. Întrucât cabotegravir se leagă de proteinele plasmatică în proporție mai mare de 99%, nu se așteaptă ca dializa să modifice nivelurile de expunere la cabotegravir. Cabotegravir trebuie utilizat cu prudență în cazul administrării la un pacient care urmează tratament de suplere a funcției renale.

Insuficiența hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (scor ChildPugh A sau B). Cabotegravir nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (scor ChildPugh C). Cabotegravir trebuie utilizat cu prudență în cazul administrării la un pacient cu insuficiență hepatică severă.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Vocabria la copii cu vârsta sub 12 ani și adolescenți care cântăresc mai puțin de 35 kg nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare pe cale orală.

Comprimatele de Vocabria pot fi administrate împreună cu sau fără alimente. Atunci când sunt administrate simultan cu comprimatele de rilpivirină, comprimatele de Vocabria trebuie luate împreună cu alimente.

Mecanism de acțiune

Grupa farmacoterapeutică a substanței active este următoarea: antivirale pentru uz sistemic, inhibitori de integrază.

Cabotegravir inhibă integraza HIV prin legarea de situsul activ al integrazei și prin blocarea fazei de transfer catenar a integrării acidului dezoxiribonucleic (ADN) retroviral, fază care este esențială pentru ciclul de replicare HIV.

Precizare SETS (Serviciul Evaluare Tehnologii de Sănătate)

Reprezentantul legal al deținătorului autorizației de punere pe piață, El Pharma Romania SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DC Vocabria 30 mg comprimate filmate (DCI CABOTEGRAVIRUM), pentru indicația terapeutică:

„Vocabria comprimate este indicat în asociere cu rilpivirină comprimate pentru tratamentul pe termen scurt al infecției cu virusul imunodeficienței umane de tip 1 (HIV-1) la adulți și adolescenți (cu vârsta de cel puțin 12 ani și care cântăresc cel puțin 35kg) care prezintă supresie virusologică (ARN HIV-1 <50 copii/ml) în prezența unui regim antiretroviral stabil, care nu au antecedente sau dovezi actuale ale rezistenței virale și nici antecedente de eșec virusologic la agenți terapeutici din clasa inhibitorilor non-nucleozidici de reverstranscriptază (INNRT) și a inhibitorilor de integrază (INI) pentru:

- *Tratamentul oral preliminar în scopul evaluării tolerabilității la asocierea Vocabria cu rilpivirină înainte de administrarea cabotegravir injectabil cu durată lungă de acțiune în asociere cu rilpivirină injectabilă cu durată lungă de acțiune,*

- *Tratamentul oral în cazul adulților și adolescenților care omit administrarea dozelor planificate de cabotegravir injectabil în asociere cu rilpivirină injectabilă”,*

conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 6, respectiv „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”.

Virusul Imunodeficienței Umane de tip 1 (HIV-1) - caracteristicile bolii, epidemiologie, management și tratament

Caracteristicile bolii

Infecția cu virusul HIV-1 reprezintă o boală gravă care pune viața pacienților în pericol, având o importanță majoră asupra sănătății publice. Virusul atacă sistemul imunitar, iar indivizii infectați le scade treptat sistemul imunitar (inclusiv limfocitele T activate, monocitele și macrofagele). Infecția acută cu HIV-1 se manifestă de obicei cu semne și simptome nespecifice (febră, erupții cutanate, dureri în gât, ganglioni limfatici măriți etc.), sau simptomele clinice nu sunt deloc prezente. Dacă simptomele sunt prezente, acestea apar în general la aproximativ 2 săptămâni după infectarea cu HIV. Prin urmare, diagnosticul poate fi stabilit cel mai adesea în timpul infecției cronice. Fără tratament, infecția cu HIV progresează de la o fază de latență, de durată variabilă, la sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA) și ulterior la deces. SIDA este definită ca o infecție cu HIV, fie ca urmare a scăderii unui număr de celule T CD4+ sub valoarea 200 de celule/mm³, fie prin apariția unor boli specifice asociate cu infecția cu HIV.

Infecția cu HIV este adesea diagnosticată prin teste rapide de diagnostic (RDT), care detectează prezența sau absența anticorpilor anti-HIV.

Infecția acută cu HIV-1 este adesea trecută cu vederea, deoarece se manifestă de obicei prin semne și simptome nespecifice (inclusiv febră, erupție cutanată sau diaree) sau poate fi asimptomatică. Dacă simptomele sunt prezente, acestea apar, în general, la aproximativ 2 săptămâni după infectarea cu HIV. În rândul persoanelor simptomatice, numărul simptomelor se corelează cu un nivel plasmatic maxim al încărcăturii virale, înainte de seroconversie, mai ridicat.

Prin urmare, diagnosticul este cel mai frecvent stabilit în faza cronică a infecției. Estimările recente sugerează că, inclusiv țările cu venituri mari, aproximativ 25–35% dintre persoanele care încep tratamentul antiretroviral (ART) au o valoare a numărului de celule CD4 mai mică de 200 celule/mm³. În unele contexte, până la jumătate dintre persoanele diagnosticate ajung la îngrijire medicală cu boală HIV avansată – definită de OMS ca având un număr de celule CD4 <200 celule/mm³ sau o boală din stadiul clinic 3 sau 4 al OMS.

Principalele cauze de mortalitate la nivel global în rândul adulților cu boală HIV avansată includ tuberculoza (TB), infecțiile bacteriene severe, meningita criptococică, toxoplasmoza și pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii*.

Testarea inițială de laborator ar trebui să includă evaluarea parametrilor de stadializare a infecției HIV (numărul de celule CD4, ARN-ul HIV), precum și un test de genotipare HIV pentru detectarea rezistenței la medicamente. Spectrul rezistenței la medicamente la un pacient poate varia de la o rezistență minimă, care afectează activitatea unuia sau a două medicamente, până la o rezistență multidrog care include mai multe clase de medicamente. Totuși, riscul de a dezvolta un virus rezistent la mai multe medicamente este mult mai scăzut decât în trecut, datorită schemelor terapeutice mai simple și mai bine tolerate, care au, prin urmare, o probabilitate mai mică de a induce mutații de rezistență la medicamente.

Fără tratament, infecțiile cu HIV sunt invariabil fatale. Totuși, terapia antiretrovirală eficientă (ART), cu suprimare virologică susținută, îmbunătățește semnificativ evoluția clinică a pacienților cu HIV.

Conform unei meta-analize din 2017, speranța de viață în țările cu venituri ridicate este estimată la 43,3 ani dacă ART este începută la vârsta de 20 de ani și la 32,2 ani dacă tratamentul este început la 35 de ani. În țările cu venituri mici și medii, speranța de viață este estimată la 28,3 ani și respectiv 25,6 ani, în funcție de vârsta de inițiere a ART (20 și 35 de ani).

În toate regiunile, indiferent de nivelul veniturilor, speranța de viață după inițierea terapiei antiretrovirale a crescut, reflectând progresele în tratament și management, cum ar fi îmbunătățirea schemelor ART, inițierea mai timpurie a terapiei și sprijinul mai bun din punct de vedere socio-economic și al aderenței la tratament.

Epidemiologie

HIV continuă să reprezinte o problemă majoră de sănătate publică la nivel global, cauzând până în prezent peste 32 de milioane de decese. În anul 2018, aproximativ 770.000 de persoane au murit din cauze legate de HIV la nivel mondial. La sfârșitul anului 2018, se estima că aproximativ 37,9 milioane de persoane trăiau cu HIV, iar 1,7 milioane de persoane s-au infectat recent în același an, la nivel global.

Se estimează că 0,8% [0,7–0,9%] dintre adulții cu vârste între 15 și 49 de ani din întreaga lume trăiesc cu HIV, deși povara epidemiei continuă să varieze considerabil între țări și regiuni.

Regiunea africană este cea mai afectată, cu 25,7 milioane de persoane care trăiau cu HIV în 2018. Această regiune este, de asemenea, responsabilă pentru aproape două treimi din totalul global al noilor infecții cu HIV.

Management și tratament

Tratamentul standard pentru infecția cu HIV-1 constă într-o combinație de 3 agenți antiretrovirali (ARV) din cel puțin 2 clase diferite și include, de obicei, 2 NRTI (inhibitori nucleozidici ai transcriptazei inverse) plus un al treilea agent din clasele PI (inhibitori de protează), NNRTI (inhibitori non-nucleozidici ai transcriptazei inverse) sau INSTI (inhibitori de transfer al lanțului de integrare). Acest tratament funcționează eficient pentru a suprima încărcătura virală HIV-1 până la niveluri nedetectabile, în marea majoritate a pacienților.

Totuși, poate apărea rezistență virală la orice schemă terapeutică, din cauze precum aderență scăzută la tratament, expunere insuficientă din cauza interacțiunilor medicamentoase sau potența redusă a medicamentului.

Cele mai recente ghiduri ale Societății Europene de SIDA recomandă utilizarea unui INSTI ca al treilea agent preferat la persoanele adulte HIV-pozitive care nu au mai urmat ART; se menționează, însă, că individualizarea regimului antiretroviral este esențială, deoarece alte clase de agenți (de exemplu, un inhibitor de protează potențat) pot fi indicate în prezența rezistenței sau a riscului de aderență scăzută.

În prezent, sunt disponibile și regimuri de terapie duală, de exemplu *Juluca (DTG + RPV)* și *Dovato (DTG + 3TC)*. Juluca este indicat în special pentru pacienții cu supresie virologică, în timp ce Dovato poate fi utilizat și la pacienții netratați anterior.

Obiectivul principal în cazul oricărui pacient infectat cu HIV-1 este atingerea și menținerea unei supresii virologice complete, adică o încărcătură virală HIV-1 ARN sub limita de detecție a testelor utilizate în mod obișnuit (de obicei < 50 copii/mL sânge).

Opțiunile terapeutice actuale sunt, în general, considerate eficiente și au un profil de toxicitate acceptabil. Totuși, pot apărea mutații în genomul viral în timpul replicării, ceea ce poate face virusul rezistent la anumite medicamente antiretrovirale sau clase de medicamente. Prin urmare, există o nevoie continuă de dezvoltare a unor noi opțiuni terapeutice antiretrovirale.

Eficacitate și siguranță clinică

Adulți

Eficacitatea cabotegravir în asociere cu rilpivirină a fost evaluată în două studii de fază III, randomizate, multicentrice, controlate cu comparator activ, cu brațe paralele, deschise, pentru evaluarea non-inferiorității, FLAIR (studiul 201584) și ATLAS (studiul 201585). Analiza primară a fost realizată după efectuarea vizitei din săptămâna 48 de către toți subiecții sau după întreruperea prematură a participării la studiu.

Pacienții cu supresie virusologică (tratați anterior cu un regim pe bază de dolutegravir timp de 20 săptămâni)

În studiul FLAIR, 629 de pacienți infectați cu HIV-1, netratați anterior cu terapie antiretrovirală (TAR) au urmat un regim de tratament care conținea un INSTI, dolutegravir, timp de 20 săptămâni (fie dolutegravir/abacavir/lamivudină, fie dolutegravir în asociere cu alți 2 inhibitori nucleozidici ai reverstranscriptazei, dacă au fost pozitivi la testul pentru HLA-B*5701). Subiecții la care s-a obținut supresia virusologică (ARN HIV-1 <50 copii pe ml, n=566) au fost apoi randomizați (1:1) fie pentru a li se administra regimul de tratament cu cabotegravir și rilpivirină, fie pentru a continua terapia antiretrovirală curentă (TARC). La subiecții randomizați pentru a primi regimul de tratament cu cabotegravir și rilpivirină, tratamentul a fost inițiat prin administrarea preliminară a câte

unui comprimat de cabotegravir de 30 mg și a unui comprimat de rilpivirină de 25 mg zilnic, timp de minimum 4 săptămâni, urmată de tratamentul cu cabotegravir injectabil (luna 1: injecție în doză de 600 mg, începând cu luna a 2-a: Injecții în doză de 400 mg) în asociere cu rilpivirină injectabilă (luna 1: injecție în doză de 900 mg, începând cu luna a 2-a: injecții în doză de 600 mg), administrat lunar timp de încă 44 săptămâni. Acest studiu s-a prelungit pe o perioadă de 96 săptămâni.

Pacienții cu supresie virusologică (stabili sub terapia ARV anterioară timp de minimum 6 luni)

În studiul ATLAS, 616 subiecți cu infecție cu HIV-1, tratați anterior cu TAR, cu supresie virusologică (timp de minimum 6 luni) (ARN HIV-1 <50 copii pe ml) au fost randomizați (1:1) și fie au urmat regimul de tratament cu cabotegravir și rilpivirină, fie au continuat regimul TARC. La subiecții randomizați pentru a primi regimul de tratament cu cabotegravir și rilpivirină, tratamentul a fost inițiat prin administrarea preliminară a câte unui comprimat de cabotegravir de 30 mg și a unui comprimat de rilpivirină de 25 mg zilnic, timp de minimum 4 săptămâni, urmată de tratamentul cu cabotegravir injectabil (luna 1: injecție în doză de 600 mg, începând cu luna a 2-a: Injecții în doză de 400 mg) în asociere cu rilpivirină injectabilă (luna 1: injecție în doză de 900 mg, începând cu luna a 2-a: injecții în doză de 600 mg), administrat lunar timp de încă 44 săptămâni. În studiul ATLAS, 50%, 17% și 33% dintre subiecți primeau un INNRT, IP sau, respectiv, IIN ca a treia clasă de medicamente a regimului lor de tratament inițial, înainte de randomizare, această caracteristică fiind similară între brațele de tratament.

Date cumulate

În analiza cumulată a datelor din studii, caracteristicile inițiale ale pacienților în brațul de tratament cu cabotegravir și rilpivirină au fost următoarele: vârsta medie a subiecților a fost de 38 de ani, 27% subiecți au fost de sex feminin, 27% de altă rasă decât caucaziană, 1% au avut vârsta ≥ 65 de ani și 7% au avut un număr de celule CD4+ sub 350 celule pe mm^3 ; aceste caracteristici au fost similare între brațele de tratament.

Criteriul principal de evaluare în ambele studii a fost proporția pacienților cu valori ale ARN HIV-1 plasmatice ≥ 50 copii/ml la săptămâna 48 (algoritm snapshot pentru populația ITT-E).

În analiza cumulată a datelor din cele două studii pivot, asocierea cabotegravir cu rilpivirină a fost non-inferioară TARC la proporția de subiecți cu valori ale ARN HIV-1 plasmatice ≥ 50 c/ml (1,9% și, respectiv, 1,7%) la săptămâna 48. Diferența ajustată dintre tratamente pentru cabotegravir plus rilpivirină comparativ cu TARC (0,2; ÎI 95%: -1,4, 1,7) în cadrul analizei cumulate a îndeplinit criteriul de non-inferioritate (limită superioară a ÎI 95% sub 4%).

Rezultatele pentru criteriul principal de evaluare și alte rezultate înregistrate la săptămâna 48, inclusiv în funcție de principalii factori inițiali, pentru studiile FLAIR și ATLAS sunt prezentate în tabelele 2 și 3.

Tabelul 2: Rezultatele virusologice ale tratamentului randomizat în studiile FLAIR și ATLAS, la săptămâna 48 (analiză Snapshot)

	FLAIR		ATLAS		Date cumulate	
	Cabotegravir+ RPV N = 283	TARC N = 283	Cabotegravir+ RPV N = 308	TARC N = 308	Cabotegravir+ RPV N = 591	TARC N = 591
ARN HIV-1 ≥ 50 copii/ml [†] (%)	6 (2,1)	7 (2,5)	5 (1,6)	3 (1,0)	11 (1,9)	10 (1,7)
Diferență între tratamente % (ÎI 95 %)*	-0,4 (-2,8, 2,1)		0,7 (-1,2, 2,5)		0,2 (-1,4, 1,7)	
ARN HIV-1 < 50 copii/ml (%)	265 (93,6)	264 (93,3)	285 (92,5)	294 (95,5)	550 (93,1)	558 (94,4)
Diferență între tratamente % (ÎI 95 %)*	0,4 (-3,7, 4,5)		-3,0 (-6,7, 0,7)		-1,4 (-4,1, 1,4)	
Fără date virusologice la fereastra din săptămâna 48 (%)	12 (4,2)	12 (4,2)	18 (5,8)	11 (3,6)	30 (5,1)	23 (3,9)
Motive						
Întreruperea participării/medicației din studiu din cauza evenimentelor adverse sau decesului (%)	8 (2,8)	2 (0,7)	11 (3,6)	5 (1,6)	19 (3,2)	7 (1,2)
Întreruperea participării/medicației din studiu din alte motive (%)	4 (1,4)	10 (3,5)	7 (2,3)	6 (1,9)	11 (1,9)	16 (2,7)
Pacienți cu date lipsă în timpul ferestrei, dar rămași în studiu (%)	0	0	0	0	0	0

* - Ajustată pentru factorii de stratificare inițiali.

† - Include subiecți care au întrerupt tratamentul din cauza lipsei eficacității, care au întrerupt tratamentul fără să fi obținut supresia virusologică.

N = numărul de subiecți din fiecare grup de tratament, ÎI = interval de încredere, TARC = tratamentul antiviral curent.

Tabelul 3: Proporția subiecților cu ARN HIV-1 plasmatic ≥ 50 copii/ml la săptămâna 48, în funcție de principalii factori de stratificare inițiali (rezultate Snapshot)

Factori inițiali		Date cumulate din studiile FLAIR și ATLAS	
		Cabotegravir+RPV N = 591 n/N (%)	TARC N = 591 n/N (%)
CD4+ la momentul inițial (celule/mm ³)	< 350	0/42	2/54 (3,7)
	≥ 350 și < 500	5/120 (4,2)	0/117
	≥ 500	6/429 (1,4)	8/420 (1,9)
Sex	Masculin	6/429 (1,4)	9/423 (2,1)
	Feminin	5/162 (3,1)	1/168 (0,6)
Rasă	Caucasiană	9/430 (2,1)	7/408 (1,7)
	Africană/afro-americană	2/109 (1,8)	3/133 (2,3)
	Asiatică/alte	0/52	0/48

IMC	< 30 kg/m ²	6/491 (1,2)	8/488 (1,6)
	≥ 30 kg/m ²	5/100 (5,0)	2/103 (1,9)
Vârsta (ani)	< 50	9/492 (1,8)	8/466 (1,7)
	≥ 50	2/99 (2,0)	2/125 (1,6)
Terapia antivirală inițială la momentul randomizării	IP	1/51 (2,0)	0/54
	IIN	6/385 (1,6)	9/382 (2,4)
	INNRT	4/155 (2,6)	1/155 (0,6)

IMC= indicele masei corporale; IP= inhibitor al proteazei; IIN= inhibitor al integrazei; INNRT= inhibitor non-nucleozidic al revers transcriptazei.

În ambele studii, FLAIR și ATLAS, diferențele între tratamente raportat la caracteristicile inițiale (număr de CD4+, sex, rasă, IMC, vârstă, clasa celui de-al treilea medicament din regimul de tratament inițial) au fost comparabile.

Săptămâna 96 din studiul FLAIR

În cadrul studiului FLAIR, rezultatele înregistrate la 96 săptămâni au fost consecvente cu cele observate în săptămâna 48.

Proporția subiecților cu valori plasmatice ale ARN HIV-1 ≥50 c/ml din brațul de tratament cu cabotegravir și rilpivirină (n=283) și din cel cu TARC (n=283) a fost de 3,2% și, respectiv, de 3,2% (diferența ajustată între tratamente pentru cabotegravir plus rilpivirină comparativ la TARC [0,0; ÎI 95%: -2,9, 2,9]).

Proporția subiecților cu valori plasmatice ale ARN HIV-1 <50 c/ml din brațul de tratament cu cabotegravir și rilpivirină și din cel cu TARC a fost de 87% și, respectiv, de 89% (diferența ajustată între tratamente pentru cabotegravir plus rilpivirină față de TARC [-2,8; ÎI 95%: -8,2, 2,5]).

Săptămâna 124 din studiul FLAIR – tratament Direct Injectabil comparativ cu Tratament Preliminar Oral

În cadrul studiului FLAIR s-a efectuat o evaluare a siguranței și eficacității la săptămâna 124 în cazul pacienților care au optat pentru trecerea (în săptămâna 100) de la tratamentul cu abacavir/dolutegravir/lamivudină la cel cu cabotegravir și rilpivirină în faza de extensie.

Subiecților li s-a oferit opțiunea de a realiza această trecere cu sau fără o fază de tratament preliminar pe cale orală, prin crearea unui grup cu tratament preliminar oral (TPO) (n=121) și a unui grup cu tratament direct injectabil (TDI) (n=111).

În săptămâna 124, proporția subiecților cu ARN HIV-1 ≥50 copii/ml a fost de 0,8% și de 0,9% pentru pacienții din grupul cu tratament preliminar oral și, respectiv, cel cu tratament direct injectabil.

Ratele de supresie virusologică (ARN HIV-1 <50 c/ml) în grupul cu TPO (93,4%) și grupul cu TDI (99,1%) au fost similare.

Schema de administrare o dată la 2 luni

Pacienții cu supresie virusologică (stabili sub terapia ARV anterioară timp de minimum 6 luni)

Eficacitatea și siguranța cabotegravir sub formă de injecții administrate la fiecare 2 luni a fost evaluată în cadrul unui studiu de fază IIIb randomizat, multicentric, cu brațe paralele, deschis, de evaluare a non-inferiorității, ATLAS-2M (207966). Analiza primară a fost realizată după efectuarea vizitei din săptămâna 48 de către toți subiecții sau după întreruperea prematură a participării la studiu.

În studiul ATLAS-2M, 1.045 de subiecți cu infecție cu HIV-1, tratați anterior cu TAR, cu supresie virusologică, au fost randomizați (1:1) și li s-a administrat regimul de tratament injectabil cu cabotegravir și rilpivirină fie la interval de 2 luni, fie lunar. Subiecții care administrau un alt tratament decât cu cabotegravir/rilpivirină la momentul inițial au urmat un regim de tratament preliminar pe cale orală, constând într-un comprimat de 30 mg cabotegravir și un comprimat de 25 mg rilpivirină, administrate zilnic pe o perioadă de cel puțin 4 săptămâni. Subiecții randomizați pentru a li se administra lunar injecții cu cabotegravir (luna 1: injecție în doză de 600 mg, începând cu luna a 2-a: injecții în doză de 400 mg) și cu rilpivirină (luna 1: injecție în doză de 900 mg, începând cu luna a 2-a: injecții în doză de 600 mg) au continuat tratamentul timp de încă 44 săptămâni. Subiecții randomizați pentru a li se administra la interval de 2 luni injecții cu cabotegravir (injecții în doză de 600 mg în lunile 1, 2, 4 și apoi la fiecare 2 luni) și cu rilpivirină (injecții în doză de 900 mg în lunile 1, 2, 4 și ulterior la interval de 2 luni) au continuat tratamentul timp de încă 44 săptămâni. Înainte de randomizare, 63%, 13% și 24% dintre subiecți au fost tratați cu cabotegravir plus rilpivirină timp de 0 săptămâni, timp de 1 până la 24 săptămâni și, respectiv, timp de peste 24 săptămâni.

La momentul inițial, vârsta medie a subiecților a fost de 42 de ani, 27% subiecți au fost de sex feminin, 27% de altă rasă decât caucaziană, 4% au avut vârsta ≥ 65 ani și 6% au avut un număr de CD4+ sub 350 celule pe mm^3 ; aceste caracteristici au fost similare între brațele de tratament. Criteriul principal de evaluare în studiul ATLAS-2M a fost proporția subiecților cu valori ale ARN HIV-1 plasmatice ≥ 50 copii/ml la săptămâna 48 (algoritm snapshot pentru populația ITT-E).

În studiul ATLAS-2M, tratamentul cu cabotegravir și rilpivirină administrat la interval de 2 luni s-a dovedit non-inferior tratamentului cu cabotegravir și rilpivirină administrat lunar la proporția de subiecți cu valori ale ARN HIV-1 plasmatice ≥ 50 c/ml (1,7% și, respectiv, 1,0%) la săptămâna 48.

Diferența ajustată dintre tratamentul cu cabotegravir și rilpivirină administrat la fiecare 2 luni și același tratament administrat lunar (0,8; ÎI 95%: -0,6, 2,2) a îndeplinit criteriul de non-inferioritate (limită superioară a ÎI 95% sub 4%).

Tabelul 4: Rezultatele virusologice ale tratamentului randomizat în studiul ATLAS-2M, la săptămâna 48 (analiză Snapshot)

	Schema de administrare la 2 luni (Q8W)	Schema de administrare lunară (Q4W)
	N = 522 (%)	N = 523 (%)
ARN HIV-1 ≥ 50 copii/ml[†] (%)	9 (1,7)	5 (1,0)
Diferență între tratamente % (ÎI 95 %)*	0,8 (-0,6, 2,2)	
ARN HIV-1 < 50 copii/ml (%)	492 (94,3)	489 (93,5)
Diferență între tratamente % (ÎI 95 %)*	0,8 (-2,1, 3,7)	
Fără date virusologice la fereastra din săptămâna 48	21 (4,0)	29 (5,5)
Motive:		
Întreruperea participării la studiu din cauza EA sau decesului (%)	9 (1,7)	13 (2,5)
Întreruperea participării la studiu din alte motive (%)	12 (2,3)	16 (3,1)
Rămași în studiu, dar cu date lipsă în timpul ferestrei (%)	0	0

* - Ajustată pentru factorii de stratificare inițiali.

† - Include subiecți care au întrerupt tratamentul din cauza lipsei eficacității, care au întrerupt tratamentul fără să fi obținut supresia virusologică.

N = numărul de subiecți din fiecare grup de tratament, ÎI = interval de încredere, TARC = tratamentul antiviral curent.

Tabelul 5: Proportia subiecților cu ARN HIV-1 plasmatic ≥ 50 copii/ml la săptămâna 48, în funcție de principalii factori de stratificare inițiali (rezultate Snapshot)

Factori inițiali		Număr de subiecți cu ARN HIV-1 ≥ 50 c/ml/totalul subiecților evaluați (%)	
		Schema de administrare la 2 luni (Q8W)	Schema de administrare lunară (Q4W)
Număr inițial de celule CD4+ (celule/mm ³)	< 350	1/ 35 (2,9)	1/ 27 (3,7)
	între 350 și < 500	1/ 96 (1,0)	0/ 89
	≥ 500	7/391 (1,8)	4/407 (1,0)
Sex	Masculin	4/385 (1,0)	5/380 (1,3)
	Feminin	5/137 (3,5)	0/143
Rasă	Caucaziană	5/370 (1,4)	5/393 (1,3)
	Non-caucaziană	4/152 (2,6)	0/130
	Africană/ afro-americană	4/101 (4,0)	0/ 90
	Non-negroidă/afro-americană	5/421 (1,2)	5/421 (1,2)
IMC	< 30 kg/m ²	3/409 (0,7)	3/425 (0,7)
	≥ 30 kg/m ²	6/113 (5,3)	2/98 (2,0)
Vârsta (ani)	< 35	4/137 (2,9)	1/145 (0,7)
	35 până la <50	3/242 (1,2)	2/239 (0,8)
	≥ 50	2/143 (1,4)	2/139 (1,4)
Expunere anterioară la CAB/RPV	Nicio expunere	5/327 (1,5)	5/327 (1,5)
	1-24 de săptămâni	3/69 (4,3)	0/68

	≥ 24 de săptămâni	1/126 (0,8)	0/128
--	-------------------	-------------	-------

IMC = indice de masă corporală

În studiul ATLAS-2M, diferențele dintre tratament pentru criteriul principal de evaluare în funcție de caracteristicile inițiale (număr de limfocite CD4+, sex, rasă, IMC, vârstă și expunere anterioară la cabotegravir/rilpivirină) nu au fost semnificative clinic.

Rezultatele privind eficacitatea în săptămâna 96 sunt în concordanță cu rezultatele criteriului principal din săptămâna 48. Tratamentul cu cabotegravir plus injecțiile cu rilpivirină administrat la interval de 2 luni este non-inferior tratamentului cu cabotegravir și rilpivirina administrat lunar. La săptămâna 96, procentele de subiecți cu valori ale ARN HIV-1 plasmatic ≥ 50 c/ml cărora li s-a administrat cabotegravir plus rilpivirină la interval de 2 luni (n=522) și cabotegravir plus rilpivirină administrat lunar (n=523) au fost de 2,1% și, respectiv, 1,1% (diferența ajustată dintre tratamentul cu Vocabria plus rilpivirină administrat la interval de 2 luni și tratamentul administrat lunar [1,0; ÎI 95%: -0,6, 2,5]). La săptămâna 96, procentele de subiecți cu valori ale ARN HIV-1 plasmatic < 50 c/ml cărora li s-a administrat cabotegravir plus rilpivirină la interval de 2 luni și cabotegravir plus rilpivirină administrat lunar au fost de 91%, respectiv, 90,2% (diferența ajustată dintre tratamentul cu cabotegravir plus rilpivirină administrat la interval de 2 luni și tratamentul administrat lunar [0,8; ÎI 95%: -2,8, 4,3]).

Rezultatele privind eficacitatea în săptămâna 152 sunt în concordanță cu rezultatele criteriului principal din săptămâna 48 și săptămâna 96. Tratamentul cu cabotegravir plus injecțiile cu rilpivirină administrat la interval de 2 luni este non-inferior tratamentului cu cabotegravir și rilpivirina administrat lunar. Într-o analiză ITT la săptămâna 152, procentele de subiecți cu valori ale ARN HIV1 plasmatic ≥ 50 c/ml cărora li s-a administrat cabotegravir plus rilpivirină la interval de 2 luni (n=522) și cabotegravir plus rilpivirină administrat lunar (n=523) au fost de 2,7% și, respectiv, 1,0% (diferența ajustată dintre tratamentul cu cabotegravir plus rilpivirină administrat la interval de 2 luni și tratamentul administrat lunar [1,7; ÎI 95%: 0,1, 3,3]). Într-o analiză ITT la săptămâna 152, procentele de subiecți cu valori ale ARN HIV-1 plasmatic < 50 c/ml cărora li s-a administrat cabotegravir plus rilpivirină la interval de 2 luni și cabotegravir plus rilpivirină administrat lunar au fost de 87% și, respectiv, 86% (diferența ajustată dintre tratamentul cu cabotegravir plus rilpivirină administrat la interval de 2 luni și tratamentul administrat lunar [1,5; ÎI 95%: -2,6, 5,6]).

Analiza post-hoc

Analize multivariabile ale datelor cumulate din studiile de fază 3 (ATLAS până la 96 săptămâni, FLAIR până la 124 săptămâni și ATLAS-2M până la 152 săptămâni), au examinat influența diversilor factori cu privire la riscul de EVC. Analiza factorilor inițiali (AFI) a examinat caracteristicile virale inițiale și caracteristicile pacienților și regimul de administrare; și analiza multivariabilă (AMV) a inclus factorii inițiali și a încorporat concentrațiile plasmatice de

medicament predictive după momentul inițial, asupra EVC utilizându-se o metodă de modelare prin regresie cu o procedură de selecție variabilă. Astfel, la un total de 4.291 persoane-ani, rata neajustată a incidenței EVC a fost de 0,54 la 100 persoane-ani; au fost raportate 23 de EVC (1,4% din 1651 persoane din aceste studii).

AFI a demonstrat că mutațiile rezistente la rilpivirină (raportul ratei de incidență RRI=21,65, $p<0,0001$), subtipul HIV-1 A6/A1 (RRI=12,87, $p<0,0001$) și indicele de masă corporală (RRI=1,09 la 1 unitate de creștere, $p=0,04$; RRI=3,97 pentru ≥ 30 kg/m², $p=0,01$) au fost asociate cu EVC. Alte variabile precum administrarea la 8 săptămâni (Q8W) sau la 4 săptămâni (Q4W), sexul feminin sau mutațiile rezistente la CAB/INSTI, nu au fost corelate semnificativ cu EVC. Prezența simultană a cel puțin 2 dintre următorii factori inițiali principali a fost corelată cu creșterea riscului de EVC: mutațiile rezistente la rilpivirină (MAR-RPV), subtipul HIV-1 A6/A1 sau IMC ≥ 30 kg/m² (vezi Tabelul 6).

Tabelul 6: Rezultatele virusologice în funcție de prezența principalilor factori inițiali reprezentați de mutațiile rezistente la rilpivirină, subtipul A6/A1 și IMC ≥ 30 kg/m²

Factori inițiali (număr)	Succese virusologice (%) ²	Eșec virusologic confirmat (%) ³
0	844/970 (87,0)	4/970 (0,4)
1	343/404 (84,9)	8/404 (2,0) ⁴
≥ 2	44/57 (77,2)	11/57 (19,3) ⁵
TOTAL (Interval de încredere 95%)	1231/1431 (86/0) (84,1%, 87,8%)	23/1431 (1,6) ⁶ (1,0%, 2,4%)

1 - Clasificarea HIV-1 subtipul A1 sau A6 bazată pe panoul Bibliotecii Naționale Los Alamos din baza de date cu Secvențe HIV (iunie 2020).

2 - Pe baza algoritmului instantaneu FDA pentru ARN < 50 copii/ml în săptămâna 48 pentru ATLAS, în săptămâna 124 pentru FLAIR, în săptămâna 152 pentru ATLAS-2M.

3 - Definit ca două măsurători consecutive ARN HIV ≥ 200 copii/ml.

4 - Valoare predictivă pozitivă (VPP) < 1%; Valoare predictivă negativă (VPN) 98,5%; sensibilitate 34,8%; specificitate 71,94%

5 - VPP 19,3%; VPN 99,1%; sensibilitate 47,8%; specificitate 96,7%.

6 - Set de date de analiză cu toate covariabilele non-absente pentru factorii de la momentul inițial (dintr-un total de 1651 de persoane).

La pacienții cu cel puțin doi dintre acești factori de risc, proporția subiecților care au avut un EVC a fost mai mare decât cea observată la pacienții fără niciun factor de risc sau cu un singur factor de risc, cu EVC identificată la 6/24 pacienți [25,0%, ÎI 95% (9,8% , 46,7%)] tratați cu schema terapeutică cu administrare la interval de 2 luni și 5/33 pacienți [15,2%, ÎI 95% (5,1%, 31,9%)] tratați cu schema terapeutică cu administrare lunară.

Terapia de înlocuire cu administrare pe cale orală cu alte TAR

Într-o retrospectivă a datelor clinice de siguranță cumulate din 3 studii clinice (FLAIR, ATLAS-2M și LATTE-2/studiul 200056), au fost incluși 29 subiecți cărora li s-a administrat pe cale orală pentru o durată medie de 59 zile (a 25-a și a 75-a percentilă 53-135) terapie de înlocuire cu TAR, altul decât cabotegravir plus rilpivirină (terapie alternativă de înlocuire cu administrare pe cale orală) în timpul tratamentului cu cabotegravir plus rilpivirină cu acțiune prelungită (AP) sub formă de injecții intramusculare (IM). Vârsta medie a subiecților a fost de 32 ani, 14% au fost de sex feminin, 31% au fost de altă rasă decât caucaziană, 97% au utilizat un tratament pe bază de inhibitor de

integrază (INI) ca tratament alternativ de înlocuire cu administrare orală, 41% au utilizat un INNRT ca parte a regimului lor alternativ de înlocuire cu administrare pe cale orală (inclusiv rilpivirina în 11/12 cazuri), iar 62% au utilizat un INRT. Trei subiecți s-au retras în timpul terapiei de înlocuire cu administrare pe cale orală sau la scurt timp după terapia de înlocuire cu administrare pe cale orală, din motive care nu erau de siguranță. Majoritatea subiecților ($\geq 96\%$) au menținut supresia virusologică (ARN HIV-1 plasmatic < 50 c/ml). În timpul terapiei alternative de înlocuire cu administrare pe cale orală și în timpul perioadei de după terapia alternativă de înlocuire cu administrare pe cale orală (până la 2 injecții cu cabotegravir plus rilpivirină după terapia de înlocuire cu administrare pe cale orală), nu au fost observate cazuri de EVC (ARN HIV-1 plasmatic ≥ 200 c/ml).

Copii și adolescenți

Siguranța, tolerabilitatea și farmacocinetica (FC) cabotegravirului injectabil cu acțiune prelungită în asociere cu rilpivirina cu acțiune prelungită la adolescenți a fost evaluată într-un studiu de fază I/II multicentric, deschis, necomparativ, MOCHA (IMPAACT 2017).

În Cohorta 2 a acestui studiu, 144 de adolescenți cu supresie virusologică și-au întrerupt regimul TARC anterior studiului și au primit cabotegravir 30 mg comprimate și rilpivirină 25 mg comprimate o dată pe zi timp de cel puțin 4 săptămâni, urmate de injecții intramusculare de cabotegravir la fiecare 2 luni (lunile 1 și 2: 600 mg, apoi 600 mg la fiecare 2 luni) și de injecții intramusculare de rilpivirină (lunile 1 și 2: 900 mg, apoi 900 mg la fiecare 2 luni).

La momentul inițial, vârsta medie a participanților a fost de 15 ani, greutatea medie a fost de 48,5 kg (interval 35,2-100,9), IMC mediu a fost de 19,5 kg/m² (interval: 16,0, 34,3), 51,4 % au fost femei, 98,6 % nu au fost albi, iar 4 participanți au avut un număr de celule CD4+ mai mic de 350 celule pe mm³.

Activitatea antivirală a fost evaluată ca obiectiv secundar, 139 din cei 144 de participanți (96,5 %) (algoritmul instantaneu) rămânând cu supresie virusologică (valoare plasmatică a ARN HIV-1 < 50 c/mL) în Săptămâna 24.

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu cabotegravir comprimate filmate și suspensie injectabilă cu eliberare prelungită la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul infecției cu HIV-1.

Profilul de siguranță

Reacțiile adverse (RA) raportate cel mai frecvent au fost cefaleea și pirexia.

Reacțiile SCAR, SJS și TEN, au fost raportate în asociere cu administrarea de cabotegravir.

Lista reacțiilor adverse în format tabelar

Reacțiile adverse identificate pentru cabotegravir sau rilpivirină sunt enumerate în Tabelul 7 în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente

($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1.000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$ și $< 1/1.000$), foarte rare ($< 1/10.000$).

Tabelul 7: Lista reacțiilor adverse prezentată sub formă de tabel¹

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO)	Categoria de frecvență	RA pentru regimul de tratament cu Vocabria + rilpivirină
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Hipersensibilitate*
Tulburări psihice	Frecvente	Depresie Anxietate Vise anormale Insomnie
	Mai puțin frecvente	Tentativă de suicid; Ideație suicidară (în special la pacienții cu antecedente de afecțiuni psihice preexistente)
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee
	Frecvente	Amețeală
	Mai puțin frecvente	Somnolență Reacții vasovagale (ca răspuns la injecții)
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Greață Vărsături Durere abdominală ² Flatulență Diaree
Tulburări hepatobiliare	Mai puțin frecvente	Hepatotoxicitate
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Erupție cutanată tranzitorie ³
	Mai puțin frecvente	Urticarie* Angioedem*
	Foarte rare	Sindromul Stevens-Johnson*, necroliza epidermică toxică*
Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente	Mialgie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Reacții la locul injectării (durere ⁴ și disconfort, nodul, indurație) Pirexie ⁵
	Frecvente	Reacții la locul injectării (edem, eritem, prurit, echimoze, căldură, hematom) Oboseală Astenie Stare generală de rău
	Mai puțin frecvente	Reacții la locul injectării (celulită, abces, anestezie, hemoragie, modificări de culoare)
Investigații diagnostice	Frecvente	Creștere ponderală
	Mai puțin frecvente	Valori crescute ale transaminazelor

Valori crescute ale bilirubinei sanguine

- 1 - Frecvența RA identificate se bazează pe toate aparițiile raportate ale evenimentelor și nu se limitează la cele considerate cel puțin posibil corelate de către investigator.
- 2 - Durerea abdominală include următorul grup de termeni preferați MedDRA: durere abdominală, durere la nivelul abdomenului superior.
- 3 - Eruptia cutanată tranzitorie include următorul grup de termeni preferați MedDRA: erupție cutanată tranzitorie, erupție cutanată eritematoasă, erupție cutanată generalizată, erupție cutanată maculară, erupție cutanată maculopapulară, erupție cutanată morbiliformă, erupție cutanată papulară, erupție cutanată pruriginoasă.
- 4 - Rareori poate provoca tulburări temporare ale mersului

Profilul general de siguranță la săptămâna 96 și săptămâna 124 în studiul FLAIR a corespuns cu cel observat la săptămâna 48, fără a fi identificate probleme de siguranță noi. În faza de extensie a studiului FLAIR, la inițierea tratamentului cu CAB LA + RPV LA prin administrarea directă a injecțiilor nu s-au constatat probleme de siguranță noi corelate cu omiterea fazei de tratament preliminar pe cale orală.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Creștere ponderală

La momentul prestabilit din săptămâna 48, subiecții din studiile FLAIR și ATLAS cărora li s-a administrat Vocabria cu rilpivirină au luat în greutate un număr median de 1,5 kg, iar subiecții care au continuat tratamentul lor antiretroviral curent (TARC) au luat în greutate un număr median de 1 kg (analiza cumulată). În fiecare dintre studiile FLAIR și ATLAS, creșterea mediană în greutate în brațele de tratament cu Vocabria și rilpivirină a fost de 1,3 kg și, respectiv, de 1,8 kg, comparativ cu 1,5 kg și 0,3 kg, în brațele de tratament cu TARC.

La momentul prestabilit din săptămâna 48, în studiul ATLAS-2M, creșterea mediană în greutate în brațele cu administrare de Vocabria plus rilpivirină atât o dată pe lună, cât și o dată la 2 luni, a fost de 1,0 kg.

Modificări ale parametrilor biochimici de laborator

Au fost observate creșteri mici, neprogresive ale bilirubinei totale (neasociate cu icter clinic) în cazul tratamentului cu Vocabria și rilpivirină. Aceste creșteri nu au fost considerate relevante clinic, deoarece reflectă cel mai probabil concurența dintre cabotegravir și bilirubina neconjugată pentru aceeași cale de eliminare (UGT1A1).

A fost observată creșterea valorilor transaminazelor (ALT/AST) la subiecții cărora li s-a administrat Vocabria în asociere cu rilpivirină în cadrul studiilor clinice. Aceste creșteri au fost atribuite preponderent hepatitei virale acute. Un număr mic de subiecți care urmau tratament pe cale orală au prezentat creșteri ale transaminazelor atribuite unei toxicități hepatice suspectate a fi induse de medicament; aceste modificări au fost reversibile odată cu întreruperea tratamentului.

Valori crescute ale lipazei au fost observate în timpul studiilor clinice cu Vocabria plus rilpivirină; creșteri ale lipazei de Gradul 3 și 4 au apărut cu o incidență mai mare cu Vocabria plus rilpivirină comparativ cu CAR. Aceste creșteri au fost în general asimptomatice și nu au dus la întreruperea tratamentului cu Vocabria plus rilpivirină. În cadrul studiului ATLAS-2M a fost raportat un caz de pancreatită letală asociată cu valori crescute ale lipazei de Gradul

4 și factori de risc (inclusiv antecedente de pancreatită), pentru care nu a putut fi exclusă relația de cauzalitate cu tratamentul injectabil.

Copii și adolescenți

Pe baza datelor din analiza săptămânii 16 (Cohorta 1C, n=30) și săptămânii 24 (Cohorta 2, n=144) a studiului MOCHA (IMPAACT 2017), nu au fost identificate noi probleme de siguranță la adolescenți (cu vârsta de cel puțin 12 ani și o greutate de 35 kg sau mai mare) comparativ cu profilul de siguranță stabilit la adulți.

Evaluări HTA internaționale – prezentate în scop informativ

HAS (Haute Autorité de Santé)

Comisia de Transparență, prin avizul favorabil de rambursare aprobat la data de 1 februarie 2023, a considerat că:

beneficiul terapeutic al tratamentului cu medicamentul cu DC VOCABRIA 30 mg comprimate filmate pentru indicația terapeutică: „în asociere cu comprimatele de rilpivirină, sunt indicate pentru tratamentul pe termen scurt al infecției cu virusul imunodeficienței umane de tip 1 (HIV-1) la adulți cu supresie virologică (ARN HIV-1 < 50 copii/mL) aflați sub tratament antiretroviral stabil, fără dovezi de rezistență actuală sau anterioară și fără antecedente de eșec virologic la inhibitorii non-nucleozidici ai transcriptazei inverse (INNTI) sau la inhibitorii de integrază (INI), pentru:

- *tratamentul de inițiere pe cale orală, în vederea evaluării tolerabilității, la VOCABRIA (cabotegravir) și rilpivirină înainte de administrarea cabotegravirului injectabil cu acțiune prelungită și a rilpivirinei injectabile cu acțiune prelungită,*
- *tratamentul pe cale orală la adulți în cazul omiterii unei administrări programate de cabotegravir injectabil și rilpivirină injectabilă”,*

și **beneficiul terapeutic** al tratamentului cu medicamentul cu DC VOCABRIA 600 mg suspensie injectabilă cu eliberare prelungită (DCI CABOTEGRAVIRUM), pentru indicația terapeutică: „în asociere cu rilpivirina injectabilă, este indicat pentru tratamentul infecției cu virusul imunodeficienței umane de tip 1 (HIV-1) la adulți cu supresie virologică (ARN HIV-1 < 50 copii/mL) aflați sub tratament antiretroviral stabil, fără dovezi de rezistență actuală sau anterioară și fără antecedente de eșec virologic la inhibitorii non-nucleozidici ai transcriptazei inverse (INNTI) sau la inhibitorii de integrază (INI)”,

este **important**, dar **insuficient** pentru a justifica o compensare prin solidaritatea națională în celelalte populații incluse în autorizația de punere pe piață (APP).

Comisia consideră că biterapia injectabilă în asociere liberă *cabotegravir + rilpivirină* nu aduce o îmbunătățire a serviciului medical oferit (ASMR V) în managementul pacienților infectați cu HIV-1, cu supresie virologică, comparativ cu alternativele disponibile (triterapii și biterapii administrate pe cale orală).

NICE (National Institute for Health and Care Excellence)

Pe site-ul oficial al autorităților de reglementare din Marea Britanie (NICE) în domeniul medicamentului nu există publicat un raport de evaluare al medicamentului cu *DC Vocabria 30 mg comprimate filmate (DCI CABOTEGRAVIRUM)*, pentru indicația terapeutică:

„Vocabria comprimate este indicat în asociere cu rilpivirină comprimate pentru tratamentul pe termen scurt al infecției cu virusul imunodeficienței umane de tip 1 (HIV-1) la adulți și adolescenți (cu vârsta de cel puțin 12 ani și care cântăresc cel puțin 35kg) care prezintă supresie virusologică (ARN HIV-1 <50 copii/ml) în prezența unui regim antiretroviral stabil, care nu au antecedente sau dovezi actuale ale rezistenței virale și nici antecedente de eșec virusologic la agenți terapeutici din clasa inhibitorilor non-nucleozidici de reverstranscriptază (INNRT) și a inhibitorilor de integrază (INI) pentru:

- Tratamentul oral preliminar în scopul evaluării tolerabilității la asocierea Vocabria cu rilpivirină înainte de administrarea cabotegravir injectabil cu durată lungă de acțiune în asociere cu rilpivirină injectabilă cu durată lungă de acțiune,*
- Tratamentul oral în cazul adulților și adolescenților care omit administrarea dozelor planificate de cabotegravir injectabil în asociere cu rilpivirină injectabilă”.*

Conform ghidului de evaluare, TA757, publicat la data de 5 ianuarie 2022, cabotegravir în asociere cu rilpivirină este recomandat, în conformitate cu autorizația de punere pe piață, ca opțiune pentru tratamentul infecției cu HIV-1 la adulți:

- care prezintă supresie virologică (ARN HIV-1 < 50 copii/mL) sub un regim antiretroviral stabil și
- fără dovezi de rezistență virală sau antecedente de eșec virologic la inhibitorii non-nucleozidici ai transcriptazei inverse sau la inhibitorii de integrază.

Tratamentul este recomandat numai dacă este furnizat de companie în conformitate cu acordul comercial.

Tratamentul actual pentru infecția cu HIV-1 constă în regimuri antiretrovirale administrate zilnic sub formă de comprimate (oral). Scopul este menținerea numărului de particule virale din sânge (încărcătura virală) la un nivel atât de scăzut încât să nu poată fi detectat, prevenind astfel transmiterea virusului între persoane.

Cabotegravir în asociere cu rilpivirină reprezintă **primul tratament antiretroviral injectabil cu acțiune prelungită** disponibil pentru HIV-1. Rezultatele studiilor clinice arată că această combinație este **la fel de eficientă ca tratamentele antiretrovirale orale** în menținerea încărcăturii virale sub 50 copii/mL de sânge.

Nu este clar dacă există diferențe semnificative în ceea ce privește aderența la tratament între injecțiile cu acțiune prelungită și administrarea zilnică de comprimate orale. Estimarea cea mai probabilă privind raportul cost-eficacitate se încadrează în limitele considerate de NICE ca fiind o utilizare acceptabilă a resurselor NHS.

Prin urmare, **cabotegravirul în asociere cu rilpivirina este recomandat.**

SMC (Scottish Medical Consortium)

Pe site-ul oficial al autorităților de reglementare din Marea Britanie (SMC) în domeniul medicamentului nu există publicat un raport de evaluare al medicamentului cu *DC Vocabria 30 mg comprimate filmate (DCI CABOTEGRAVIRUM)*, pentru indicația terapeutică:

„Vocabria comprimate este indicat în asociere cu rilpivirină comprimate pentru tratamentul pe termen scurt al infecției cu virusul imunodeficienței umane de tip 1 (HIV-1) la adulți și adolescenți (cu vârsta de cel puțin 12 ani și care cântăresc cel puțin 35kg) care prezintă supresie virusologică (ARN HIV-1 <50 copii/ml) în prezența unui regim antiretroviral stabil, care nu au antecedente sau dovezi actuale ale rezistenței virale și nici antecedente de eșec virusologic la agenți terapeutici din clasa inhibitorilor non-nucleozidici de reverstranscriptază (INNRT) și a inhibitorilor de integrază (INI) pentru:

- Tratamentul oral preliminar în scopul evaluării tolerabilității la asocierea Vocabria cu rilpivirină înainte de administrarea cabotegravir injectabil cu durată lungă de acțiune în asociere cu rilpivirină injectabilă cu durată lungă de acțiune,*
- Tratamentul oral în cazul adulților și adolescenților care omit administrarea dozelor planificate de cabotegravir injectabil în asociere cu rilpivirină injectabilă”.*

De asemenea, menționăm că pe site-ul oficial al autorităților de reglementare din Marea Britanie (SMC) în domeniul medicamentului este publicat avizul SMC 2376 din data de 10 septembrie 2021, conform căruia **cabotegravirul (Vocabria®)** este **acceptat pentru utilizare în cadrul NHS Scotland**, pentru următoarea indicație terapeutică: *„în asociere cu injecția cu eliberare prelungită de rilpivirină, pentru tratamentul infecției cu virusul imunodeficienței umane de tip 1 (HIV-1) la adulți cu supresie virologică (ARN HIV-1 < 50 copii/mL) aflați sub un regim antiretroviral stabil, fără dovezi actuale sau anterioare de rezistență virală și fără antecedente de eșec virologic la agenți din clasele INNTI și INI”.*

Administrarea de *cabotegravir 600 mg injecție cu eliberare prelungită în asociere cu rilpivirină 900 mg injecție cu eliberare prelungită, o dată la două luni*, s-a dovedit **non-inferioară** comparativ cu administrarea de *cabotegravir 400 mg și rilpivirină 600 mg lunar*, în ceea ce privește proporția pacienților care au pierdut supresia virologică, conform unui studiu de fază III.

De asemenea, combinația *cabotegravir 400 mg injecție cu eliberare prelungită și rilpivirină 600 mg injecție cu eliberare prelungită* s-a dovedit **non-inferioară tratamentului antiretroviral oral**.

Acest aviz se aplică doar în contextul unui aranjament aprobat al NHS Scotland Patient Access Scheme (PAS), care reflectă rezultatele evaluării cost-eficacității pe baza cărora s-a luat decizia, sau în cazul unui preț PAS/listă echivalent sau mai redus.

IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen)

Conform raportului A21-47, publicat la data de 29 iulie 2021, s-a evaluat *existența unui beneficiu suplimentar al cabotegravirului în combinație cu rilpivirina* (denumită în continuare **cabotegravir + rilpivirina**) comparativ cu **terapia antiretrovirală individualizată (ART)**, considerată terapia de comparație adecvată (**ACT**), *la pacienții adulți infectați cu virusul imunodeficienței umane de tip 1 (HIV-1), care prezintă supresie virologică (ARN HIV-1 < 50 copii/mL) sub un regim antiretroviral stabil, fără dovezi actuale sau anterioare de rezistență și fără antecedente de eșec virologic la medicamentele din clasele inhibitori non-nucleozidici ai transcriptazei inverse (NNRTI) sau inhibitori de integrază (INI)*.

În dosar, compania a acoperit *doar parțial indicația terapeutică* a combinației cabotegravir + rilpivirina pentru tratamentul infecției cu HIV-1 la adulți care prezintă supresie virologică (ARN HIV-1 < 50 copii/mL) sub un regim antiretroviral stabil, fără dovezi actuale sau anterioare de rezistență și fără antecedente de eșec virologic la agenți din clasele NNRTI și INI, și care nu necesită schimbarea tratamentului.

Compania **nu a prezentat date pentru regimul de tratament lunar (Q1M)**, deși sunt disponibile două studii clinice randomizate (RCT) comparând acest regim cu ACT. Pentru regimul la două luni (Q2M), compania a prezentat o **comparare indirectă**, care este *neadecvată pentru evaluarea beneficiului din cauza deficiențelor metodologice*. De asemenea, **nu au fost prezentate date pentru pacienții care necesită schimbarea tratamentului**.

În ansamblu, **nu există niciun indiciu al unui beneficiu suplimentar** al combinației cabotegravir + rilpivirina comparativ cu ACT. Prin urmare, **beneficiul suplimentar nu este dovedit**.

Conform raportului A25-21, publicat la data de 13 mai 2025, s-a evaluat *existența unui beneficiu suplimentar al combinației cabotegravir + rilpivirină*, comparativ cu terapia de comparație adecvată (**ACT**), *la adolescenți (cu vârsta de cel puțin 12 ani și greutatea corporală de cel puțin 35 kg) infectați cu virusul imunodeficienței umane tip 1*

(HIV-1), aflați sub un regim antiretroviral stabil cu supresie virologică (ARN HIV-1 < 50 copii/mL) și fără rezistențe documentate actuale sau anterioare la clasa inhibitorilor non-nucleozidici ai transcriptazei inverse (INNTI) sau a inhibitorilor de integrază (INI), precum și fără eșec virologic anterior la aceste clase terapeutice. Terapia de comparație adecvată (**ACT**) este reprezentată de o terapie antiretrovirală individualizată pentru pacient, prin selecția substanțelor active autorizate, ținând cont de tratamentele anterioare și de motivul schimbării terapiei, în special eșecul terapeutic determinat de un eșec virologic și posibila apariție a rezistențelor, sau din cauza reacțiilor adverse.

În urma verificării exhaustivității bazei de studii, în concordanță cu evaluarea pU, nu a fost identificat niciun studiu randomizat controlat relevant (RCT) care să compare în mod direct cabotegravir + rilpivirină cu terapia de comparație adecvată. Producătorul nu prezintă în dosar date care să permită evaluarea beneficiului suplimentar al cabotegravir + rilpivirinei în comparație cu ACT.

În concluzie, **nu există niciun indiciu al unui beneficiu suplimentar** al combinației cabotegravir + rilpivirină comparativ cu ACT. Prin urmare, **beneficiul suplimentar nu este dovedit**.

G-BA (der Gemeinsame Bundesausschuss)

Conform raportul G-BA publicat la data de 21 octombrie 2021 s-a evaluat existența unui beneficiu suplimentar al cabotegravirului pentru indicațiile terapeutice, conform autorizației de punere pe piață din 17 decembrie 2020: „Vocabria injecție este indicat, în asociere cu rilpivirina injectabilă, pentru tratamentul infecției cu virusul imunodeficienței umane de tip 1 (HIV-1) la adulți cu supresie virologică (ARN HIV-1 < 50 copii/mL) aflați sub un regim antiretroviral stabil, fără dovezi actuale sau anterioare de rezistență virală și fără antecedente de eșec virologic la agenți din clasele INNTI și INI.

Comprimatele Vocabria sunt indicate, în asociere cu comprimatele de rilpivirină, pentru tratamentul pe termen scurt al infecției cu HIV-1 la adulți cu supresie virologică (ARN HIV-1 < 50 copii/mL) aflați sub un regim antiretroviral stabil, fără dovezi actuale sau anterioare de rezistență virală și fără antecedente de eșec virologic la agenți din clasele INNTI și INI, pentru:

- faza orală de inițiere, în vederea evaluării tolerabilității la Vocabria și rilpivirină înainte de administrarea cabotegravirului cu acțiune prelungită și a rilpivirinei cu acțiune prelungită pe cale injectabilă;
- tratament oral în cazul adulților care vor omite sau nu pot respecta administrarea programată a cabotegravirului și rilpivirinei injectabile.”

Terapia de comparație adecvată (ACT) a fost determinată a fi **o terapie antiretrovirală individualizată pentru pacient, prin selecția substanțelor active autorizate, ținând cont de tratamentele anterioare și, dacă este cazul, de reacțiile adverse.**

Pentru evaluarea *beneficiului suplimentar al cabotegravirului în combinație cu rilpivirina*, compania farmaceutică a depus în dosar o comparare indirectă ajustată a studiilor ATLAS-2M și FLAIR pentru regimul de tratament la fiecare două luni (Q2M), comparativ cu terapia antiretrovirală individualizată (ART), utilizând ca puncte comparator combinația cabotegravir + rilpivirină lunar (Q1M), pentru pacienții fără indicație medicală necesară de schimbare a tratamentului.

Compararea indirectă prezentată pentru regimul Q2M **nu poate fi luată în considerare** în evaluarea beneficiului prezent datorită **deficiențelor metodologice** (de exemplu, lipsa unui test de similitudine, lipsa informațiilor privind caracteristicile pacienților din studiul ATLAS-2M specifice bolii). **Realizarea unui test de similitudine** reprezintă o **condiție esențială** pentru recunoașterea unei comparații indirecte, astfel încât acesta ar fi trebuit să fie inclus în dosar.

De asemenea, **nu există date disponibile pentru pacienții adulți cu indicație medicală necesară de schimbare a tratamentului** (de exemplu, din cauza efectelor secundare).

Pentru indicația terapeutică prezentă, **compania farmaceutică nu a prezentat date adecvate** pentru evaluarea beneficiului suplimentar al cabotegravirului în combinație rilpivirina cu față de terapia de comparație adecvată. Prin urmare, ***beneficiul suplimentar al cabotegravirului în combinație rilpivirina față de terapia de comparație adecvată nu este dovedit.***

Conform raportul G-BA publicat la data de 7 august 2025 s-a evaluat existența unui beneficiu suplimentar al cabotegravirului pentru indicațiile terapeutice, conform autorizației de punere pe piață din 13 ianuarie 2025:

„Vocabria injectabil este indicat, în asociere cu rilpivirina injectabilă, pentru tratamentul infecției cu virusul imunodeficienței umane de tip 1 (HIV-1) la adulți și adolescenți (cu vârsta de cel puțin 12 ani și cu greutatea corporală de cel puțin 35 kg), care au supresie virologică (ARN HIV-1 < 50 copii/mL) și se află sub un regim antiretroviral stabil, fără dovezi actuale sau anterioare de rezistență virală și fără antecedente de eșec virologic la agenți din clasele inhibitorilor non-nucleozidici ai transcriptazei inverse (INNTI) și inhibitorilor de integrază (INI).

Comprimatele Vocabria sunt indicate, în asociere cu comprimatele de rilpivirină, pentru tratamentul pe termen scurt al infecției cu HIV-1 la adulți și adolescenți (cu vârsta de cel puțin 12 ani și cu greutatea corporală de cel puțin 35 kg) care au supresie virologică (ARN HIV-1 < 50 copii/mL) și se află sub un regim antiretroviral stabil, fără dovezi actuale sau anterioare de rezistență virală și fără antecedente de eșec virologic la agenți din clasele INNTI și INI, pentru:

- *faza orală de inițiere, pentru evaluarea tolerabilității la Vocabria și rilpivirină înainte de administrarea cabotegavirului injectabil cu acțiune prelungită și a rilpivirinei injectabile cu acțiune prelungită;*
- *tratament oral pentru adulți și adolescenți care vor omite administrarea planificată a cabotegavirului și rilpivirinei injectabile.”*

Terapia de comparație adecvată (ACT) a fost determinată a fi **o terapie antiretrovirală individualizată, cu selecția substanțelor active autorizate.**

Pentru indicația terapeutică prezentă, **compania farmaceutică nu a prezentat date relevante** pentru evaluarea beneficiului suplimentar al combinației cabotegavir + rilpivirină comparativ cu terapia de comparație adecvată. Prin urmare, **beneficiul suplimentar al combinației cabotegavir + rilpivirină față de terapia de comparație adecvată nu este demonstrat.**

2. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

Reprezentantul legal al deținătorului autorizației de punere pe piață, El Pharma Romania SRL, a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DC *Vocabria 30 mg comprimate filmate (DCI CABOTEGRAVIRUM)*, pentru indicația terapeutică:

„Vocabria comprimate este indicat în asociere cu rilpivirină comprimate pentru tratamentul pe termen scurt al infecției cu virusul imunodeficienței umane de tip 1 (HIV-1) la adulți și adolescenți (cu vârsta de cel puțin 12 ani și care cântăresc cel puțin 35kg) care prezintă supresie virusologică (ARN HIV-1 <50 copii/ml) în prezența unui regim antiretroviral stabil, care nu au antecedente sau dovezi actuale ale rezistenței virale și nici antecedente de eșec virusologic la agenți terapeutici din clasa inhibitorilor non-nucleozidici de reverstranscriptază (INNRT) și a inhibitorilor de integrază (INI) pentru:

- *Tratamentul oral preliminar în scopul evaluării tolerabilității la asocierea Vocabria cu rilpivirină înainte de administrarea cabotegavir injectabil cu durată lungă de acțiune în asociere cu rilpivirină injectabilă cu durată lungă de acțiune,*
- *Tratamentul oral în cazul adulților și adolescenților care omit administrarea dozelor planificate de cabotegavir injectabil în asociere cu rilpivirină injectabilă”,*

este rambursat în 15 state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie, respectiv: Austria, Belgia, Cehia, Danemarca, Franța, Finlanda, Germania, Irlanda, Italia, Luxemburg, Olanda, Polonia, Portugalia, Spania și Suedia.

Calculul costurilor terapiei - prezentat în scop informativ

Vocabria comprimate este indicat în asociere cu rilpivirină comprimate pentru tratamentul pe termen scurt al infecției cu virusul imunodeficienței umane de tip 1 (HIV-1) la adulți și adolescenți (cu vârsta de cel puțin 12 ani și care cântăresc cel puțin 35kg) care prezintă supresie virusologică (ARN HIV-1 <50 copii/ml) în prezența unui regim antiretroviral stabil, care nu au antecedente sau dovezi actuale ale rezistenței virale și nici antecedente de eșec virusologic la agenți terapeutici din clasa inhibitorilor non-nucleozidici de reverstranscriptază (INNRT) și a inhibitorilor de integrază (INI) pentru:

- Tratamentul oral preliminar în scopul evaluării tolerabilității la asocierea Vocabria cu rilpivirină înainte de administrarea cabotegravir injectabil cu durată lungă de acțiune în asociere cu rilpivirină injectabilă cu durată lungă de acțiune.*
- Tratamentul oral în cazul adulților și adolescenților care omit administrarea dozelor planificate de cabotegravir injectabil în asociere cu rilpivirină injectabilă*

Doze și mod de administrare

Vocabria sub formă de comprimate este indicat pentru tratamentul pe termen scurt al infecției cu HIV în asociere cu rilpivirină comprimate, prin urmare se recomandă consultarea informațiilor de prescriere pentru rilpivirină pentru recomandări privind dozele.

Înainte de inițierea tratamentului cu Vocabria, profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să selecteze cu atenție pacienții care sunt de acord cu programul stabilit de administrare lunară sau o dată la 2 luni a injecțiilor și să consilieze pacienții cu privire la importanța respectării vizitelor de administrare programate pentru a menține supresia virală și pentru a reduce riscul recăderii și rezistenței la tratament ce pot apărea atunci când se omite administrarea unor doze.

Profesionistul din domeniul sănătății și pacientul pot decide utilizarea cabotegravir sub formă de comprimate ca tratament preliminar oral anterior inițierii tratamentului pe cale injectabilă cu cabotegravir pentru a se evalua tolerabilitatea la cabotegravir (vezi Tabelul 1) sau pot începe tratamentul direct prin injecțiile de cabotegravir (vezi RCP pentru cabotegravir injectabil).

Doze - Adulți și adolescenți (cu vârsta de cel puțin 12 ani și care cântăresc cel puțin 35 kg)

Tratament preliminar pe cale orală

Atunci sunt utilizate ca tratament preliminar oral, comprimatele de Vocabria și rilpivirină trebuie administrate timp de aproximativ o lună (cel puțin 28 zile) pentru a se evalua tolerabilitatea la cabotegravir și rilpivirină. **Se va administra un comprimat de Vocabria de 30 mg împreună cu un comprimat de rilpivirină de 25 mg, o dată pe zi.**

Schema de administrare recomandată

	TRATAMENT PRELIMINAR PE CALE ORALĂ
Medicament	În prima lună
Vocabria	30 mg o dată pe zi
Rilpivirină	25 mg o dată pe zi

Prețul conform avizului de preț aprobat de Ministerul Sănătății, cu TVA 11%, înregistrat la MS cu nr. Reg2/37862/30.09.2025, este următorul:

Mărimea ambalajului	cutie cu un flacon din PEID x 30 comprimate filmate
Concentrație	30 mg
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	2.883,14
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	96,104

Având în vedere prevederile OMS nr. 861/2014 actualizat, Anexa nr.2, Art.23:

Costul terapiei - prețul total al DCI calculat la nivel de preț cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării sau aprobat de către Ministerul Sănătății, conform avizului intern de preț cu valoarea aprobată, eliberat de către Ministerul Sănătății la data evaluării, în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient. Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional ca medicamentul evaluat, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele pentru comparatorul ales, respectiv atât medicamentul biologic, cât și biosimilarul acestuia, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic/biosimilar cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman aprobat la data evaluării. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator este specificată administrarea într-o schemă terapeutică în asociere cu alte medicamente aferente unor DCI compensate, costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducție a tratamentului și o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator doza recomandată presupune o perioadă de administrare limitată, de câteva luni sau de câțiva ani, iar pentru celălalt o perioadă de administrare cronică, nelimitată, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de cinci ani calendaristici”,

calculul costurilor terapiei se va efectua pentru o perioadă de **un an calendaristic**.

Cost terapie an/pacient: 30 x 96,104 = 2.883,12 lei

3. PUNCTAJUL OBTINUT

Tabelul nr. 6 - 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

Criterii de evaluare	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
Numărul de state membre UE în care produsul este compensat	
14 - 27 state	25
TOTAL	80

4. CONCLUZII

- Infecția cu virusul HIV-1 reprezintă o boală gravă care pune viața pacienților în pericol, având o importanță majoră asupra sănătății publice. Virusul atacă sistemul imunitar, iar indivizilor infectați le scade treptat sistemul imunitar (inclusiv limfocitele T activate, monocitele și macrofagele).
- Infecția acută cu HIV-1 este adesea trecută cu vederea, deoarece se manifestă de obicei prin semne și simptome nespecifice (inclusiv febră, erupție cutanată sau diaree) sau poate fi asimptomatică. Dacă simptomele sunt prezente, acestea apar, în general, la aproximativ 2 săptămâni după infectarea cu HIV. În rândul persoanelor simptomatice, numărul simptomelor se corelează cu un nivel plasmatic maxim al încărcăturii virale, înainte de seroconversie, mai ridicat.
- Prin urmare, diagnosticul este cel mai frecvent stabilit în faza cronică a infecției.
- Infecția cu HIV este adesea diagnosticată prin teste rapide de diagnostic (RDT), care detectează prezența sau absența anticorpilor anti-HIV.
- Principalele cauze de mortalitate la nivel global în rândul adulților cu boală HIV avansată includ tuberculoza (TB), infecțiile bacteriene severe, meningita criptococică, toxoplasmoza și pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii*.
- HIV continuă să reprezinte o problemă majoră de sănătate publică la nivel global, cauzând până în prezent peste 32 de milioane de decese. În anul 2018, aproximativ 770.000 de persoane au murit din cauze legate de

HIV la nivel mondial. La sfârșitul anului 2018, se estima că aproximativ 37,9 milioane de persoane trăiau cu HIV, iar 1,7 milioane de persoane s-au infectat recent în același an, la nivel global.

- Fără tratament, infecțiile cu HIV sunt invariabil fatale. Totuși, terapia antiretrovirală eficientă (ART), cu suprimare virologică susținută, îmbunătățește semnificativ evoluția clinică a pacienților cu HIV.
- Tratamentul standard pentru infecția cu HIV-1 constă într-o combinație de 3 agenți antiretrovirali (ARV) din cel puțin 2 clase diferite și include, de obicei, 2 NRTI (inhibitori nucleozidici ai transcriptazei inverse) plus un al treilea agent din clasele PI (inhibitori de protează), NNRTI (inhibitori non-nucleozidici ai transcriptazei inverse) sau INSTI (inhibitori de transfer al lanțului de integrare). Acest tratament funcționează eficient pentru a suprima încărcătura virală HIV-1 până la niveluri nedetectabile, în marea majoritate a pacienților.
- Obiectivul principal în cazul oricărui pacient infectat cu HIV-1 este atingerea și menținerea unei supresii virologice complete, adică o încărcătură virală HIV-1 ARN sub limita de detecție a testelor utilizate în mod obișnuit (de obicei < 50 copii/mL sânge).
- VOCABRIA (CABOTEGRAVIRUM) este un inhibitor al integrazei HIV, acționând prin legarea la situsul activ al enzimei integrază și blocarea etapei de transfer a lanțului în procesul de integrare a ADN-ului retroviral, etapă esențială pentru ciclul de replicare al HIV.

În concluzie, conform OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI CABOTEGRAVIRUM** și cu **DC Vocabria 30 mg comprimate filmate**, pentru indicația terapeutică:

„Vocabria comprimate este indicat în asociere cu rilpivirină comprimate pentru tratamentul pe termen scurt al infecției cu virusul imunodeficienței umane de tip 1 (HIV-1) la adulți și adolescenți (cu vârsta de cel puțin 12 ani și care cântăresc cel puțin 35kg) care prezintă supresie virusologică (ARN HIV-1 <50 copii/ml) în prezența unui regim antiretroviral stabil, care nu au antecedente sau dovezi actuale ale rezistenței virale și nici antecedente de eșec virusologic la agenți terapeutici din clasa inhibitorilor non-nucleozidici de reverstranscriptază (NNRT) și a inhibitorilor de integrază (INI) pentru:

- *Tratamentul oral preliminar în scopul evaluării tolerabilității la asocierea Vocabria cu rilpivirină înainte de administrarea cabotegravir injectabil cu durată lungă de acțiune în asociere cu rilpivirină injectabilă cu durată lungă de acțiune,*
- *Tratamentul oral în cazul adulților și adolescenților care omit administrarea dozelor planificate de cabotegravir injectabil în asociere cu rilpivirină injectabilă”,*

întrunește punctajul de **incluere necondiționată** 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, SUBLISTA C, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%.

5. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI CABOTEGRAVIRUM** și cu **DC Vocabria 30 mg comprimate filmate**, pentru indicația terapeutică:

„Vocabria comprimate este indicat în asociere cu rilpivirină comprimate pentru tratamentul pe termen scurt al infecției cu virusul imunodeficienței umane de tip 1 (HIV-1) la adulți și adolescenți (cu vârsta de cel puțin 12 ani și care cântăresc cel puțin 35kg) care prezintă supresie virusologică (ARN HIV-1 <50 copii/ml) în prezența unui regim antiretroviral stabil, care nu au antecedente sau dovezi actuale ale rezistenței virale și nici antecedente de eșec virusologic la agenți terapeutici din clasa inhibitorilor non-nucleozidici de reverstranscriptază (INNRT) și a inhibitorilor de integrază (INI) pentru:

- Tratamentul oral preliminar în scopul evaluării tolerabilității la asocierea Vocabria cu rilpivirină înainte de administrarea cabotegravir injectabil cu durată lungă de acțiune în asociere cu rilpivirină injectabilă cu durată lungă de acțiune,*
- Tratamentul oral în cazul adulților și adolescenților care omit administrarea dozelor planificate de cabotegravir injectabil în asociere cu rilpivirină injectabilă”.*

Referințe bibliografice:

- 1.RCP Vocabria (Vocabria, INN-cabotegravir)
- 2.EPAR Vocabria (Vocabria, INN-cabotegravir) (Vocabria, INN-cabotegravir)
- 3.Aviz HAS (VOCABRIA, 30 mg et 600 mg.)
- 4.Aviz NICE (Cabotegravir with rilpivirine for treating HIV-1)
- 5.Aviz SMC (cabotegravir-vocabria-final-sept-2021-amended-241121-for-website.pdf)
- 6.Aviz IQWiG (A25-21 - Cabotegravir - Kurzfassung - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0) (A21-47 - Cabotegravir - Extract of dossier assessment - Version 1.0)
- 7.Aviz G-BA (Benefit assessment method for the active ingredient cabotegravir (new indication: HIV-1 infection, therapy-experienced adolescents, combination with rilpivirine, 12 to 17 years) - Federal Joint Committee) (Benefit assessment methods for the active ingredient cabotegravir (HIV-1 infection, patients with treatment experience, combination with rilpivirine) - Federal Joint Committee)



8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534860/>
9. <https://emedicine.medscape.com/article/211316-overview?form=fpf>
10. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/hiv-aids/symptoms-causes/syc-20373524>
11. *Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach*
12. *HIV Treatment Overview | HIV.gov*
13. <https://viivexchange.com/en-gb/hiv-medicines/vocabria-rekambys/dosing-and-drug-interactions/>

Raport finalizat în data de: 31.10.2025

Director General DGIF
Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU

Șef Serviciu SETS
Dr. Mihaela Popescu