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

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: COMBINAȚII (DOLUTEGRAVIRUM+ABACAVIRUM+LAMIVUDINUM)

INDICAȚIE: TRATAMENTUL INFECȚIEI CU VIRUSUL IMUNODEFICIENȚEI UMANE

Data depunerii dosarului	21.02.2017
Numărul dosarului	22246

PUNCTAJ: 60

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

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Combinații (Dolutegravirum+Abacavirum+Lamivudinum)
1.2. DC: Triumeq 50mg/600mg/300mg
1.3 Cod ATC: J05AR13
1.4 Data eliberării APP: 02.09.2014
1.5. Deținătorul de APP: ViiV Healthcare UK Limited, Marea Britanie
1.6. Tip DCI: nouă
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	**comprimate filmate**
Concentraţia	50mg/600mg/300mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	cutie cu flacon din PEID x 30 comprimate filmate

1.8. Preț (lei) conform CaNaMed ediția din martie 2017

Preţul cu amănuntul pe ambalaj	3530.03
Preţul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	**117.67**

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP-ului Triumeq [1]

Indicaţie terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Triumeq este indicat în tratamentul infecției cu Virusul Imunodeficienței Umane (HIV) la adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani şi greutate corporală de cel puțin 40 kg.	Doza recomandată de Triumeq la adulţi şi adolescenţi este de un comprimat pe zi.	Nu este specificată durata medie a tratamentului.

Grupe speciale de pacienţi

Vârstnici: Există disponibile date limitate cu privire la utilizarea de dolutegravir, abacavir şi lamivudină la pacienţi cu vârsta de 65 de ani şi peste. Nu există dovezi conform cărora pacienții vârstnici ar necesita o doză diferită față de pacienții adulți mai tineri. Se recomandă precauţie la această grupă de vârstă, din cauza modificărilor asociate vârstei, cum ar fi scăderea funcţiei renale şi modificări ale parametrilor hematologici.

Insuficienţă renală: Nu se recomandă utilizarea Triumeq la pacienţi cu clearance de creatinină < 50 ml/min.

Insuficienţă hepatică: Abacavir este metabolizat în principal la nivel hepatic. Nu sunt disponibile date clinice referitoare la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă, prin urmare utilizarea Triumeq nu este recomandată decât dacă este considerată necesară. La pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară (scor Child-Pugh 5-6) este necesară monitorizarea atentă, inclusiv monitorizarea valorilor concentraţiei plasmatice ale abacavirului, dacă este posibil.

Copii: Siguranţa şi eficacitatea Triumeq pentru tratamentul copiilor cu vârsta sub 12 ani nu au fost determinate încă. Nu există date disponibile.

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

2. GENERALITĂȚI PRIVIND TRATAMENTUL INFECȚIEI CU VIRUSUL IMUNODEFICIENȚEI UMANE

Obiectivul tratamentului antiretroviral este reprezentat de obținerea și menținerea unei încărcături virale <50 copii/ml și a unui număr de limfocite CD4>500/mm^3 [2].

În prezent, există 6 clase de medicamente anti-HIV, cu mecanisme de acțiune diferite, utilizate în schemele terapeutice:

- Inhibitori nucleozidici ai reverstranscriptazei *(NRTI)*
- Inhibitori non-nucleozidici ai reverstranscriptazei *(NNRTI)*
- Inhibitorii de protează *(PI)*
- Inhibitorii fuziunii *(FI)*
- Inhibitorii integrazei *(INSTI)*
- Antagoniștii receptorilor CCR5.

Terapia recomandată de ghidurile de practică medicală cuprinde minim 3 medicamente antiretrovirale. Terapia triplă de primă linie este reprezentată de asocierea a două NRTI (tenofovir/emtricitabină) cu 1 PI (sau 1 NNRTI sau 1 INSTI).

Aceste scheme terapeutice au crescut supraviețuirea pacienților cu infecție HIV, au redus rata de infecții cu agenți oportuniști, rata de complicații datorate infecției HIV și au determinat ameliorarea calității vieții pacienților infectați.

Tratamentele actuale diminuă replicarea virusului imunodeficienței umane, dar nu sunt eficace pentru eradicarea virală. Tolerabilitatea și dezvoltarea rezistenței după utilizarea pe termen lung a medicamentelor antiretrovirale, rămân principalele preocupări în domeniu.

NRTI -Nucleosi(t)ide Reverse Transcriptase Inhibitors; FI- Fusion Inhibitor; INSTI- integrase strand transfer inhibitor; CCR5 Inhibitor NNRTI-Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor; PI- Protease Inhibitor

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

3. ASPECTE PRIVIND MECANISMUL DE ACȚIUNE, EFICACITATEA ȘI SIGURANȚA COMBINAȚIEI (DOLUTEGRAVIRUM+ABACAVIRUM+LAMIVUDINUM)

Mecanismul de acțiune

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

Abacavirul şi lamivudina sunt inhibitori selectivi potenţi ai HIV-1 şi ai HIV-2. Atât abacavirul, cât şi lamivudina, sunt metabolizaţi secvenţial de către kinazele intracelulare în 5'-trifosfaţii (TP) corespunzători, care reprezintă formele active cu timp de înjumătăţire intracelulară prelungit care sprijină administrarea unei singure doze zilnice.

Lamivudina – TP (un analog pentru citidină) şi carbovirul – TP (forma de trifosfat activ a abacavirului, un analog al guanozinei) reprezintă substraturi şi inhibitori competitivi ai revers transcriptazei (RT) HIV. Cu toate acestea, acţiunea lor principală antivirală este realizată prin încorporarea formei monofosfat în lanţul de ADN viral, ducând la oprirea formării lanţului. Trifosfaţii de abacavir şi lamivudină au afinitate semnificativ mai mică pentru ADN polimerazele celulelor gazdă.

Eficacitatea Combinaţiei (Dolutegravirum+Abacavirum+Lamivudinum)

Eficacitatea Triumeq la pacienții infectați cu HIV, care nu au fost trataţi anterior, se bazează pe analizele datelor dintr-o serie de studii clinice. Analizele au inclus două studii clinice randomizate, internaționale, dublu-orb, controlate activ, SINGLE (ING114467) şi SPRING-2 (ING113086), studiul internaţional, deschis, controlat activ FLAMINGO (ING114915) şi studiul ARIA (ING117172) randomizat, deschis, controlat activ, multicentric, de demonstrare a non-inferiorităţii.

Studiul STRIIVING (201147), a fost un studiu randomizat, deschis, controlat activ, multicentric, de demonstrare a non-inferiorităţii care a investigat schimbarea terapiei la pacienții cu supresie virusologică fără antecedente cunoscute de rezistenţă la nici una dintre clasele de medicamente.

Studiul clinic SINGLE

La acest studiu au participat 833 de pacienţi care au fost randomizați pentru a primi una din următoarele scheme terapeutice:

- 50 mg dolutegravir o dată pe zi asociat unei doze fixe de abacavir-lamivudină (DTG + ABC/3TC),
- efavirenz-tenofovir-emtricitabină (EFV/TDF/FTC)

Mediana vârstei pacienţilor incluși în studiu a fost de 35 de ani, 16 % au fost femei, 32 % au fost necaucazieni, 7% au prezentat infecţie concomitentă cu virusul hepatitei C şi 4% au fost încadrați în Clasa C- CDC. Aceste caracteristici au fost similare între grupurile de tratament. Rezultatele obținute în săptămâna 48 (inclusiv rezultatele în funcţie de co-variabilele cheie la momentul inițial) sunt prezentate în tabelul următor.

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

Tabel 1: Rezultate virusologice după 48 de săptămâni de tratament obținute în studiul SINGLE

	48 de săptămâni	
	DTG 50 mg + ABC/3TC O dată pe zi N=414	**EFV/TDF/FTC O dată pe zi N=419**
HIV-1 ARN <50 copii/mL	88%	81%
Diferența de tratament *	7,4% (95% CI: 2,5%, 12,3%)	
Absența răspunsului virusologic†	5%	6%
Nu există date virusologice la fereastra de 48 de săptămâni	7%	13%
Motive		
Studiu/medicament studiat întrerupt ca urmare a reacțiilor adverse sau decesului ‡	2%	10%
Studiu/medicament studiat întrerupt din alte motive§	5%	3%
Date lipsă în timpul ferestrei, dar menținere în studiu	0	<1%
HIV-1 ARN < 50copii/ml la covariatele inițiale		
Încărcătura virală la momentul inițial (copii/mL)	n / N (%)	n / N (%)
≤100,000	253 / 280 (90%)	238 / 288 (83%)
>100,000	111 / 134 (83%)	100 / 131 (76%)
CD4+ la momentul inițial (celule/mm^3)		
<200	45 / 57 (79%)	48 / 62 (77%)
200 și <350	143 / 163 (88%)	126 / 159 (79%)
≥ 350	176 / 194 (91%)	164 / 198 (83%)
Sex		
Bărbat	307 / 347 (88%)	291 / 356 (82%)
Femeie	57 / 67 (85%)	47 / 63 (75%)
Rasă		
Caucazian	255 / 284 (90%)	238 /285 (84%)
Afro-American/African		
Indigeni/Altă rasă	109 / 130 (84%)	99 / 133 (74%)
Vârsta (ani)		
<50	319 / 361 (88%)	302 / 375 (81%)
≥50	45 / 53 (85%)	36 / 44 (82%)

* Ajustat în funcție de factorii de stratificare la momentul inițial.

† Include pacienții care au întrerupt tratamentul înainte de Săptămâna 48 din cauza lipsei sau pierderii eficacității şi pacienții care sunt ≥50 copii în fereastra de la săptămâna 48.

‡ Include pacienții care au întrerupt tratamentul din cauza unei reacții adverse sau decesului la orice moment din Ziua 1 până la analiza din fereastra din Săptămâna 48, dacă nu au rezultat date virusologice despre tratament în perioada de analiză.

§ Include motive cum ar fi retragerea consimțământului, neurmărirea evoluției, mutare, abateri de la protocol.

Note: ABC/3TC = abacavir 600 mg, lamivudină 300 mg sub formă de Kivexa/Epzicom în combinație cu doză fixă (FDC) EFV/TDF/FTC = efavirenz 600 mg, tenofovir 300 mg, emtricitabină 200 mg sub formă Atripla FDC.

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

Analiza primară a rezultatelor obținute după 48 de săptămâni de tratament a relevat că proporţia de pacienţi cu supresie virusologică în braţul de tratament cu dolutegravir + ABC/3TC, a fost superioară celei din braţul de tratament cu EFV/TDF/FTC, p=0.003. Această diferenţă de tratament a fost observată la pacienții care au prezentat un nivel iniţial al ARN HIV de < sau > 100,000 copii/mL.

Durata medie până la supresia virală a fost mai scurtă cu schema ABC/3TC + DTG (28 faţă de 84 zile, p<0,0001). Modificarea medie ajustată a numărului de celule T CD4+ față de momentul inițial a fost de 267 celule față de 208 celule/mm^3 (p<0,001). Atât analiza duratei până la supresia virală cât și cea a modificării față de momentul inițial au fost prespecificate și ajustate pentru multiplicitate.

După 96 de săptămâni de tratament, răspunsul terapeutic a fost de 80% în grupul tratat cu schema DTG+ ABC/3TC comparativ cu 72% în grupul tratat cu EFV/TDF/FTC. Diferența la momentul final a rămas semnificativă dpdv statistic (p=0,006). Obținerea de răspunsuri terapeutice superioare dpdv statistic în grupul tratat cu DTG+ABC/3TC s-a datorat unei rate crescute de întreruperi a tratamentului cu EFV/TDF/FTC ca urmare a reacțiilor adverse, indiferent de încărcătura virală. Diferențele generale de tratament din săptămâna 96 au fost aplicabile pacienților cu încărcături virale mari sau mici la momentul inițial.

Studiul SINGLE a inclus și o fază în care pacienții au primit tratamentul în regim deschis. La 144 de săptămâni din cadrul studiului deschis SINGLE, supresia virusologică a fost menținută. Pe brațul de tratament cu DTG+ABC/3TC (71%) au fost obținute rezultate superioare față de cele realizate pe brațul de tratament cu EFV/TDF/FTC (63%), diferența de tratament fiind de 8,3% (2.0, 14.6).

Studiul clinic SPRING-2

La acest studiu au participat 822 de pacienţi care au fost trataţi cu unul dintre următoarele regimuri terapeutice:

- 50 mg dolutegravir o dată pe zi (administrat în regim dublu-orb) sau
- 400 mg raltegravir de două ori pe zi (administrat în regim dublu-orb)

+

una dintre combinațiile cu doză fixă:

- ABC/3TC sau
- TDF/FTC.

Datele demografice iniţiale şi rezultatele obținute sunt prezentate în Tabelul 2. Dolutegravir a prezentat rezultate non-inferioare comparativ cu raltegravir, inclusiv în subgrupul de pacienţi trataţi cu terapie de fond abacavir/lamivudină.

Aproximativ 40% dintre pacienții înrolați au primit combinația ABC/3TC iar restul de 60% de pacienți au fost tratați cu TDF/FTC.

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

Tabelul 2: Date demografice şi rezultate virusologice la tratamentul administrat în SPRING-2

	DTG 50 mg o dată pe zi + 2 NRTI N=411	RAL 400mg de două ori pe zi + 2 NRTI N=411
Date demografice		
Vârsta medie (ani)	37	35
Femei	15%	14%
Non-caucazian	16%	14%
Hepatită B şi/sau C	13%	11%
CDC grupa C	2%	2%
Tratament de fond ABC/3TC	41%	40%
Săptămâna 48 rezultate de eficacitate		
HIV-1 ARN <50 copii/mL	88%	85%
Diferenţe de tratament *	2,5% (IÎ 95%: -2,2%, 7,1%)	
Lipsă răspuns virusologic †	5%	8%
Nu există date virusologice în fereastra din Săptămâna 48	7%	7%
Motive		
Studiu/medicament studiat întrerupt din cauza efectelor adverse sau decesului ‡	2%	1%
Studiu/medicament studiat întrerupt din alte motive§	5%	6%
HIV-1 ARN <50 copii/ml pentru ABC/3TC	86%	87%
Săptămâna 96 rezultate de eficacitate		
HIV-1 ARN <50 copii/mL	81%	76%
Diferenţe de tratament *	4,5% (IÎ 95%: -1,1%, 10,0%)	
HIV-1 ARN <50 copii/ml pentru ABC/3TC	74%	76%

* Ajustat în funcţie de factorii de stratificare la momentul iniţial.
† Include pacienţii care au întrerupt tratamentul înainte de Săptămâna 48 din cauza lipsei sau pierderii eficacităţii şi pacienţii care sunt ≥50 copii în fereastra de la săptămâna 48.
‡ Include pacienţii care au întrerupt tratamentul din cauza unei reacţii adverse sau decesului la orice moment din Ziua 1 până la analiza din fereastra din Săptămâna 48, dacă nu au rezultat date virusologice despre tratament în perioada de analiză. § Include motive cum ar fi abaterile de la protocol, neurmărirea evoluţiei şi retragerea consimţământului. Note: DTG = dolutegravir, RAL = raltegravir

Studiul FLAMINGO

La acest studiu au participat 485 de pacienţi care au fost trataţi cu 50 mg dolutegravir o dată pe zi sau cu darunavir/ritonavir (DRV/r) 800 mg/100 mg o dată pe zi, ambele asociate fie combinaţiei ABC/3TC (aproximativ 33%) fie combinaţiei TDF/FTC (aproximativ 67%). Toate tratamentele au fost administrate în fază deschisă. Principalele date demografice şi rezultatele sunt prezentate în Tabelul 3.

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

Tabelul 3: Date demografice şi rezultate virusologice obținute în săptămâna 48 în studiul FLAMINGO

	DTG 50 mg o dată pe zi + 2 NRTI N=242	DRV+RTV 800mg +100mg o dată pe zi +2 NRTI N=242
Date demografice		
Vârsta medie (ani)	34	34
Femei	13%	17%
Non-caucazian	28%	27%
Hepatită B şi/sau C	11%	8%
CDC grupa C	4%	2%
Tratament de fond ABC/3TC	33%	33%
Rezultate de eficacitate obținute în săptămâna 48		
HIV-1 ARN <50 copii/mL	90%	83%
*Diferenţe de tratament **	7,1% (IÎ 95%: 0,9%, 13,2%)	
Lipsă răspuns virusologic †	6%	7%
Nu există date virusologice în fereastra din Săptămâna 48	4%	10%
Motive		
Studiu/medicament studiat întrerupt din cauza efectelor adverse sau decesului ‡	1%	4%
Studiu/medicament studiat întrerupt din alte motive§	2%	5%
Date lipsă în timpul ferestrei, despre studiu	<1%	2%
HIV-1 ARN <50copii/mL pentru ABC/3TC	90%	85%
*Durata medie până la supresia virală ***	28 zile	85 zile

* Ajustat în funcţie de factorii de stratificare la momentul iniţial, p=0,025.

† Include pacienții care au întrerupt tratamentul înainte de Săptămâna 48 din cauza lipsei sau pierderii eficacității şi pacienții care sunt ≥50 copii în fereastra de la săptămâna 48.

‡ Include pacienții care au întrerupt tratamentul din cauza unei reacţii adverse sau decesului la orice moment din Ziua 1 până la analiza din fereastra din Săptămâna 48, dacă nu au rezultat date virusologice despre tratament în perioada de analiză. § Include motive cum ar fi retragerea consimţământului, neurmărirea evoluţiei, abaterile de la protocol.

** p <0,001.

Note: DRV+RTV =darunavir + ritonavir, DTG = dolutegravir.

La 96 de săptămâni, supresia virusologică în cadrul grupului tratat cu dolutegravir (80%) a fost superioară grupului tratat cu DRV/r (68%), diferenţa de tratament ajustată fiind: [DTG-(DRV+RTV)]: 12.4%; 95% CI: [4.7, 20.2].

Ratele de răspuns terapeutic la 96 de săptămâni au fost 82% în cadrul grupului tratat cu DTG+ABC/3TC şi 75% în cadrul grupului tratat cu DRV/r+ABC/3TC.

Studiul ARIA

În studiul ARIA (ING117172), studiu randomizat, deschis, controlat activ, multicentric, cu grupuri paralele, de demonstrare a non-inferiorităţii, 499 femei adulte cu infecţie cu HIV-1 netratate anterior cu antiretrovirale au fost randomizate în raport 1:1 pentru a primi fie DTG/ABC/3TC FDC 50 mg/600 mg/300 mg fie atazanavir 300 mg plus ritonavir 100 mg plus tenofovir disproxil fumarat/emtricitabină 300 mg/200 mg (ATV+RTV+TDF/FTC FDC), toate administrate o dată pe zi.

Tabelul 4: Date demografice şi rezultate virusologice obținute la 48 de săptămâni în studiul ARIA

	DTG/ABC/3TC FDC N=248	ATV+RTV+TDF/FTC FDC N=247
Date demografice		
Vârsta medie (ani)	37	37
Femei	100 %	100 %
Non-caucazian	54 %	57 %
Hepatită B şi/sau C	6 %	9 %
CDC grupa C	4 %	4 %
Săptămâna 48 rezultate de eficacitate		
HIV-1 ARN <50 copii/mL	82 %	71 %
Diferenţe de tratament	10,5 (3,1% – 17,8%) [p=0,005]	
Lipsa răspunsului virusologic	6 %	14 %
Motive		
Datele din fereastră nu sunt sub valoarea prag de 50 copii/mL	2 %	6 %
Studiu/medicament studiat întrerupt ca urmare a absenţei eficacităţii	2 %	<1 %
Studiu/medicament studiat întrerupt din alte motive, în timp ce valorile nu se situau sub cea prag	3 %	7 %
Fără date virusologice	12 %	15 %
Studiu/medicament studiat întrerupt ca urmare a EA sau decesului întrerupt din alte motive	4 %	7 %
Date lipsă în timpul ferestrei, dar menţinere în studiu	6 %	6 %

EA = Eveniment advers

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

Studiul STRIIVING

STRIIVING (201147) a fost un studiu cu durata de 48 de săptămâni, randomizat, deschis, controlat activ, multicentric, de demonstrare a non-inferiorităţii la pacienţi care nu au prezentat lipsa răspunsului la tratament şi care nu au avut rezistenţă cunoscută la nicio clasă de medicamente. Pacienții cu supresie virusologică (HIV-1 ARN <50 copii/mL) au fost randomizaţi (în raport 1:1) pentru a continua tratamentul antiretroviral utilizat la momentul respectiv (2 INRT plus fie un IP, NINRT sau INI) sau pentru a trece la ABC/DTG/3TC FDC administrat o dată pe zi (schimbare precoce a tratamentului). Infecţia concomitentă cu virusul hepatitic B a fost unul dintre principalele criterii de excludere.

Pacienţii înrolați au fost în principal caucazieni (66%) sau de rasă neagră (28%) şi bărbaţi (87%). Principala cale de transmitere a infecției cu HIV a fost contactul homosexual (73%) sau heterosexual (29%). Proporţia de pacienţi cu status serologic pozitiv pentru virusul hepatitic C a fost de 7%. Intervalul median de la inițierea terapiei antiretrovirale a fost de aproximativ 4,5 ani.

Tabelul 5: Rezultate virusologice la tratament randomizatadministrat în studiul STRIIVING

Rezultatele clinice în studiu (niveluri plasmatice ale HIV-1 ARN <50 copii/mL) la săptămâna 24 şi săptămâna 48 – analiză instantanee (populaţie ITT-E)

	ABC/DTG/3TC FDC N=275 n (%)	**Menţinerea ART N=278 n (%)**	**Schimbare precoce ABC/DTG/3TC FDC N=275 n (%)**	**Schimbare tardivă ABC/DTG/3TC FDC N=244 n (%)**
Reperul temporal al evaluării	**Ziua 1 până în S24**	**Ziua 1 până în S24**	**Ziua 1 până în S 48**	**S24 până în S48**
Succes virusologic	85 %	88 %	83 %	92 %
Eşec virusologic	1 %	1 %	<1 %	1 %
Motive				
Datele din fereastră nu sunt sub valoarea prag	1 %	1 %	<1 %	1 %
Fără date virusologice	14 %	10 %	17 %	7 %
Studiu/medicament studiat întrerupt ca urmare a EA sau decesului	4 %	0 %	4 %	2 %
Studiu/medicament studiat întrerupt din alte motive	9 %	10 %	12 %	3 %
Date lipsă în timpul ferestrei, dar menținere în studiu	1 %	<1 %	2 %	2 %

ABC/DTG/3TC FDC = abacavir/dolutegravir/lamivudină în combinaţie cu doză fixă (FDC); EA = eveniment advers; ART = terapie antiretrovirală; HIV-1 = virusul imunodeficienţei umane tip 1; ITT-E = populaţia intenţiei de tratament cu expunere la acesta; S = săptămâna

Supresia virusologică (HIV-1 ARN <50 copii/mL) în grupul ABC/DTG/3TC FDC (85%) a fost noninferioară statistic grupurilor la care s-a menţinut terapia antiretrovirală (88%) la 24 de săptămâni.

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

Diferenţa ajustată asociată valorilor procentuale şi intervalul de confidenţă de 95% [ABC/DTG/3TC comparativ cu terapia antiretroviralĕ menţinută] a fost de 3,4%; IÎ 95%: [-9,1, 2,4].

După 24 de săptămâni toţi pacienţii care au rămas în studiu au primit ABC/DTG/3TC FDC (schimbare tardivă a tratamentului). La 48 de săptămâni s-au menţinut niveluri similare de supresie virusologică în ambele grupuri, de schimbare precoce şi tardivă a tratamentului.

Rezistenţa de novo la pacienţii din studiile SINGLE, SPRING-2 şi FLAMINGO care au înregistrat eşec în terapie

Rezistenţa de novo nu a fost detectată în grupa de integrază sau grupa INRT la pacienţii care au fost trataţi cu dolutegravir + abacavir/lamivudină în cele trei studii menţionate. Pentru comparatori rezistenţa tipică a fost detectată cu TDF/FTC/EFV (SINGLE; şase cu rezistenţă asociată NINRT şi una cu rezistenţă majoră la INRT) şi cu 2 INRT + raltegravir (SPRING-2; patru cu rezistenţă majoră la INRT şi una cu rezistenţă la raltegravir), în timp ce rezistenţa de novo nu a fost detectată la pacienţii trataţi cu 2 INRT + DRV/RTV (FLAMINGO).

Copii şi adolescenţi

Într-un studiu de Fază I/II, multicentic, deschis, de 48 de săptămâni (P1093/ING112578), parametrii farmacocinetici, siguranţa, tolerabilitatea şi eficacitatea dolutegravir a fost evaluată în regimuri combinate la sugari, copii şi adolescenţi infectaţi cu HIV-1.

La 24 de săptămâni, 16 din 23 (69%) de adolescenţi (12 până la 17 ani) trataţi cu dolutegravir o dată pe zi (35 mg n=4; 50 mg n=19) plus o terapie optimă de fond au obţinut o încărcătură virală de mai puţin de 50 copii/mL. 20 din 23 de copii şi adolescenţi (87%) au avut o scădere >1 log10 copii/mL faţă de momentul iniţial a HIV-1 ARN sau HIV-1 ARN <400 copii/mL în săptămâna 24. Patru pacienți au prezentat eşec virusologic, nici unul dintre aceştia prezentând rezistenţă la INI la momentul eşecului virusologic.

Profilul de siguranţă a Combinației (Dolutegravirum+Abacavirum+Lamivudinum)

Reacţii adverse raportate în urma administrării Combinației (Dolutegravirum+Abacavirum+Lamivudinum), clasificate în funcţie de frecvenţă

- **Cele mai frecvente reacţii adverse raportate au fost:**
  - ✓ Insomnie
  - ✓ Cefalee
  - ✓ Greață, Diaree
  - ✓ Oboseală.

- **Reacţiile adverse raportate frecvent au fost:**
  - ✓ Hipersensibilitate
  - ✓ Anorexie[1]
  - ✓ Vise anormale, depresie, coşmaruri, tulburări de somn
  - ✓ Ameţeală, somnolenţă, letargie[1]
  - ✓ Tuse[1], simptome nazale[1]

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

- ✓ Vărsături, flatulenţă, dureri abdominale, dureri abdomen superior, distensie abdominală, disconfort abdominal, boala refluxului gastro-esofagian, dispepsie
- ✓ Erupţii cutanate, prurit, alopecie[1]
- ✓ Artralgie[1,2] , tulburări musculare[1] (inclusiv mialgie[2])
- ✓ Astenie, febră[1], stare de rău[1]
- ✓ Creşteri ale CPK, creşteri ale ALT/AST

❖ **Reacțiile adverse raportate mai puțin frecvent au fost:**

- ✓ Neutropenie[1] , anemie[1] , trombocitopenie[1]
- ✓ Sindromul reactivării imune
- ✓ Hipertrigliceridemie, hiperglicemie
- ✓ Gânduri suicidare sau tentativă de suicid (în special în cazul pacienţilor cu antecedente de depresie sau boli psihice)
- ✓ Hepatită

❖ **Reacțiile adverse raportate rar au fost:**

- ✓ Creşteri ale amilazei[1]
- ✓ Rabdomioliză[1]
- ✓ Pancreatită[1]

❖ **Reacțiile adverse raportate foarte rar au fost:**

- ✓ Aplazie eritrocitară pură[1]
- ✓ Eritem polimorf[1], sindrom Stevens-Johnson[1], necroliză epidermică toxică[1]
- ✓ Neuropatie periferică[1], parastezie[1]
- ✓ Acidoză lactică[1]

<u>Contraindicații de administrare a Combinației (Dolutegravirum+Abacavirum+Lamivudinum)</u>

- Hipersensibilitate la dolutegravir, abacavir sau lamivudină sau la oricare dintre următorii excipienţi:
  - ✓ Manitol (E421)
  - ✓ Celuloză microcristalină
  - ✓ Povidonă K29/32
  - ✓ Amidonglicolat de sodiu
  - ✓ Stearat de magneziu
  - ✓ Opadry II Purple 85F90057 (cu următoarea compoziţie: Alcool polivinilic parțial hidrolizat 35, Dioxid de titan, Macrogol, Talc, Oxid negru de fer și Oxid roşu de fer).
- Administrarea concomitentă cu dofetilidă.

---

[1] Această reacţie adversă nu a fost identificată in studiile clinice de Fază III nici pentru Triumeq (dolutegravir + abacavir/lamivudină), nici pentru dolutegravir, ci din studiile clinice sau experienţa post-comercializare pentru abacavir sau lamivudină la administrarea concomitentă cu alte antiretrovirale.

[2] Această reacţie adversă nu a fost identificată in studiile clinice de Fază 3 efectuate fie cu Triumeq (dolutegravir + abacavir/lamivudină) fie cu dolutegravir, ci din experienţa după punerea pe piaţă privind utilizarea dolutegravir în asociere cu alte antiretrovirale. A fost folosită categoria cu cea mai mare frecvenţă conform raportărilor privind componentele individuale (adică lamivudină).

4. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

La data întocmirii acestui raport,

HAS: Autoritatea de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale a evaluat combinația (Dolutegravirum +Abacavirum+Lamivudinum) utilizată în terapia infecției cu HIV. Raportul de evaluare a fost publicat pe site-ul instituției la data de 10 iulie 2015 și cuprinde avizul favorabil rambursării combinației amintite prin sistemul de sănătate francez, în procent de 100%. Experții evaluatori au apreciat eficacitatea și siguranța medicamentului Triumeq pe baza rezultatelor provenite din studiile clinice SINGLE, SPRING-2 și FLAMINGO, concluzionând că beneficiul terapeutic adus de acest medicament este unul important, însă comparativ cu alte combinații utilizate în tratamentul infecției HIV, Triumeq nu prezintă beneficii terapeutice adiționale [3].

SMC: Consorțiul Scoțian al Medicamentului a publicat avizul pozitiv de rambursare a Combinației (Dolutegravirum +Abacavirum+Lamivudinum) pentru tratamentului infecției cu HIV (SMC nr. 1009/14) [4].

NICE: Institutul Național de Excelență în Sănătate și Îngrijiri Medicale din Marea Britanie nu a publicat raportul de evaluare a Combinației (Dolutegravirum +Abacavirum+Lamivudinum).

IQWIG: Institutul pentru Evaluarea Calității și Eficienței în Asistența Medicală din Germania a publicat evaluarea Combinației (Dolutegravirum+Abacavirum+Lamivudinum) ca terapie a infecției cu HIV, raportul fiind datat 18 decembrie 2014 [5]. Concluziile evaluării au fost următoarele:

- ✓ combinația (Dolutegravirum+Abacavirum+Lamivudinum) versus efavirenz asociat cu 2 analogi de nucleotide (tenofovir + emtricitabină sau abacavir + lamivudine) prezintă *un beneficiu terapeutic adițional considerabil*, pentru pacienții adulți naivi la tratamentul antiretroviral
- ✓ pentru pacienții adolescenți naivi la terapia antiretrovirală, combinația evaluată versus efavirenz asociat cu abacavir și lamivudină nu prezintă un beneficiu terapeutic suplimentar
- ✓ pentru pacienții adulți pretratați cu terapie antiretrovirală, pentru care tratamentul cu un inhibitor de integrază a reprezentat prima opțiune terapeutică, medicamentul evaluat versus raltegravir asociat terapiei pentru afectarea coloanei vertebrale, nu aduce nici un beneficiu terapeutic adițional
- ✓ pentru pacienții adulți pretratați cu terapie antiretrovirală, pentru care tratamentul cu un inhibitor de integrază a reprezentat a doua opțiune terapeutică, combinația (Dolutegravirum+Abacavirum+Lamivudinum) versus alte terapii antiretrovirale nu prezintă nici un beneficiu terapeutic suplimentar.

G-BA: Pe site-ul Comitetului Federal Comun din Germania nu a fost publicată rezoluția pentru Combinația (Dolutegravirum +Abacavirum+Lamivudinum).

5. TRATAMENTUL MEDICAMENTOS ANTIRETROVIRAL COMPENSAT ÎN ROMÂNIA

În prezent, tratamentul medicamentos compensat în România pentru infecția cu HIV se regăsește în Hotărârea de Guvern cu nr. 720 din 9 iulie 2008, actualizată în 23 octombrie 2015, menționat la secțiunea C2, P1: Programul naţional de boli transmisibile, Subprogramul de tratament şi monitorizare a persoanelor cu infecţie HIV/SIDA şi

tratamentul postexpunere, medicaţia specifică antiretrovirală, totalizând 23 de DCI-uri: Saquinavirum, Indinavirum, Ritonavirum, Nelfinavirum, Lopinavirum + ritonavirum, Fosamprenavirum, Atazanavirum, Tipranavirum, Darunavirum, Zidovudinum, Didanosinum, Stavudinum, Lamivudinum (concentraţii de 10 mg/ml, 150 mg, şi 300 mg) Abacavirum, Tenofovirum disoproxil fumarate, Emtricitabinum, Nevirapinum, Efavirenzum, Combinații Lamivudinum + Zidovudinum, Abacavirum + lamivudinum, Combinaţii (abacavirum + lamivudinum + zidovudinum), Enfuvirtidum, Dolutegravirum.

6. INFECŢIA HIV ÎN ROMÂNIA

Conform Strategiei Naționale de Sănătate 2014-2020 (Sănătate pentru prosperitate) aprobate prin Hotărârea Guvernului României nr. 1028 din 18 noiembrie 2014, România este una dintre puţinele ţări din Europa centrală și de Sud-Est în care un număr mare de persoane afectate de HIV/SIDA sunt în viaţă [6].

La finele anului 2011, dintre cele 17435 de cazuri HIV/SIDA înregistrate în România, 10903 de persoane au supravieţuit. Prevalenţa estimată a bolii pe anul 2011 a fost de 56 cazuri ‰00 persoane.

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

Creşterea incidenţei HIV observată în anii recenţi a fost asociată transmiterii de tip epidemic în rândul consumatorilor de droguri (0.8% din cazurile noi în 2007 la 18.4% în 2011) fiind influențată de:
- modificări în practica utilizatorilor de droguri,
- reducerea intensităţii activităţilor de schimb de seringi,
- transmiterea pe cale homosexuală.

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

Obiectivul de sănătate prioritar pentru România din perspectiva infecţiei HIV, este menţinerea profilului de ţară cu incidenţa redusă a HIV, prin adoptare de măsuri comprehensive de prevenire şi reducere a riscurilor adaptate la nevoile specifice ale grupurilor ţintă prioritare identificate în Strategia Naţională HIV/SIDA 2011 – 2015, inclusiv prin creşterea accesului la şi a gradului de acoperire cu servicii/intervenţii de tip preventiv esenţiale în profilaxia HIV, HVB, HVC precum schimbul de seringi, testare voluntară anonimă, monitorizarea sarcinii şi testarea la gravide.

Evoluţiile epidemiologice recente ale infecţiei HIV impun creşterea gradului de prioritate a sub-grupurilor populaţionale cu risc crescut reprezentate de utilizatorii de droguri injectabile şi persoanele cu orientare homosexuală. De asemenea, pentru toţi pacienţii diagnosticaţi cu HIV/SIDA se impune şi asigurarea continuă de îngrijiri şi tratament antiretroviral, necesare conform ghidurilor de practică medicală.

Principalele direcții strategice propuse în prezenta Strategie vizează următoarele obiective:

- optimizarea politicilor/cadrului de reglementare, sprijinirea mecanismelor eficace de colaborare şi coordonare intersectorială (reînființarea Comisiei naţionale multisectoriale HIV/SIDA) sau interinstituțională în cadrul Ministerului Sănătății (în supravegherea epidemiologică HIV);

- eficientizarea capacităţii de management programatic şi intervenţie prin:
  - optimizarea structurală și funcțională a managementului de program, inclusiv prin susţinerea unei unităţi de management a programului și achiziție centralizată a tratamentului antiretroviral,
  - ameliorarea sistemelor informaţionale de suport pentru implementarea programelor şi supravegherea acestor boli transmisibile (ex. HIV), cu asigurarea integrării diferitelor componente informatice sau a interoperabilităţii diverselor soluţii,
  - creşterea gradului de valorificare a datelor existente, realizarea de studii/cercetări operaţionale pentru o mai bună fundamentare a intervenţiilor implementate în cadrul programelor/sub-programelor specifice, o mai bună monitorizare, evaluare a rezultatelor şi impactului acestora pentru populaţie,
  - dezvoltarea serviciilor integrate la nivel comunitar (sociale, medicale, educative, psihologice) precum şi creşterea competențelor tehnice ale personalului medical acolo unde aceasta se impune, cu prioritate a celor de asistență a comunităţilor cu probleme,
- susținerea prevenţiei primare a HIV prin vizarea indivizilor sau a grupurilor de risc, vulnerabile sau dezavantajate, efectuată ideal prin combinaţii de intervenţii şi abordări ajustate nevoilor şi specificului beneficiarilor (ex. intervenţii de consilierea pentru promovare a comportamentului sexual sănătos şi reducerii riscului, pentru promovarea adresabilității cât mai precoce în caz de boală către furnizorul de servicii medicale, testare voluntară anonimă, schimb de seringi, screening prenatal, managementul adecvat al gravidei şi aplicarea tratamentului indicat de ghidurile medicale actuale), respectarea drepturilor persoanelor seropozitive în serviciile de sănătate şi combaterea stigmei,
- asigurarea accesului la serviciile de prevenţie secundară, acolo unde este cazul, de monitorizare clinico-biologică, tratament şi la programele nutriţionale, conform ghidurilor clinice naţionale,
- minimizarea riscului biologic ocupaţional la personalul din sistemul medical şi din sistemul de asistenţă socială.

7. RECOMANDĂRILE GHIDURILOR CLINICE PRIVIND TRATAMENTUL INFECȚIEI HIV

Ghidul Societăţii Europene pentru SIDA, publicat în octombrie 2016 [7] prezintă următoarele recomandări pentru inițierea tratamentului antiretroviral (TARV) la persoanele HIV pozitive, naive la tratament:

- terapia antiretrovirală se impune a fi administrată întotdeauna, indiferent de numărul de celule CD4, în scopul reducerii transmiterii sexuale și a transmiterii materno-fetale (înainte de trimestrul al treilea de sarcină) a infecției HIV precum și a reducerii ratei de complicații determinate de prezența infecției virale
- terapia antiretrovirală trebuie instituită de urgență dacă numărul celulelor CD4 este scăzut
- înaintea administrării terapiei antiretrovirale este necesară testarea genotipului de rezistență la tratament
- pentru situațiile în care se impune administrarea terapiei antiretrovirale înainte de obținerea rezultatelor la testarea genotipului de rezistență se recomandă ca schema terapeutică să includă un medicament care prezintă barieră genetică înaltă la rezistență (de ex. inhibitor de protează/ritonavir, inhibitor de protează/cobicistat, sau dolutegravir)

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

Asocierile terapeutice propuse pentru pacienții infectați cu HIV, naivi la tratamentul antiretroviral sunt expuse în tabelele următoare:

Tabel nr. 6: Scheme terapeutice recomandate*,**

Schemă	Dozaj	Precauții
	2 NRTIs + INSTI	
ABC/3TC/DTG (i, ii)	ABC/3TC/DTG 600/300/50 mg, 1 comprimat qd	Antiacidele ce conțin Al/Ca/Mg sau suplimente cu multivitamine trebuie administrate la minim 2 ore după sau la 6 ore înainte de terapia antiretrovirală. DTG 50 mg bid cu rifampicină
TAF/FTC(iii) sau TDF/FTC (iv, v) + DTG	TAF/FTC 25/200 mg, 1 comprimat qd sau TDF/FTC 300/200 mg, 1 comprimat qd + DTG 50 mg, 1 comprimat qd	Antiacidele ce conțin Al/Ca/Mg sau suplimente cu multivitamine trebuie administrate la minim 2 ore după sau la 6 ore înainte de terapia antiretrovirală.
TAF/FTC/EVG/c (iii) sau TDF/FTC/EVG/c (iv, vi)	TAF/FTC/EVG/c 10/200/150/150 mg, 1 comprimat qd sau TDF/FTC/EVG/c 300/200/150/150 mg, 1 comprimat qd	Nu se recomandă coadministrarea de antiacide ce cuprind Al sau Mg. RAL 400 sau 800 mg bid cu rifampicin.
TAF/FTC(iii) or TDF/FTC (iv, v) + RAL	TAF/FTC 25/200 mg, 1 comprimat qd sau TDF/FTC 300/200 mg, 1 comprimat qd + RAL 400 mg, 1comprimat bid	
	2 NRTIs + NNRTI	
TAF/FTC/RPV(iii) sau TDF/FTC/RPV(iv)	TAF/FTC/RPV 25/200/25 mg, 1 comprimat qd sau TDF/FTC/RPV 300/200/25 mg, 1 comprimat qd	Se recomandă numai dacă nr. celulelor CD4 > 200 celule/µL şi nivelul viremiei HIV < 100,000 copil/mL. Inhibitorii de pompa de protoni sunt contraindicați. Antagoniștii H2 trebuie administrați înainte cu 12 ore sau după 4 ore de la administrarea RPV.
	2 NRTIs + PI/r or PI/c	
TAF/FTC(iii) sau TDF/FTC (iv, v) + DRV/c or + DRV/r	TAF/FTC 10/200 mg, 1 comprimat qd sau TDF/FTC 300/200 mg, 1 comprimat qd DRV/c 800/150 mg, 1 comprimat qd sau + DRV 800 mg, 1 comprimat qd + RTV 100 mg, 1 comprimat qd	Se recomandă monitorizarea tratamentului antiretroviral la persoanele cu antecedente de alergie la sulfonamide.

qd=administrare o dată pe zi; bd=administrare de două ori pe zi; ABC= abacavir, 3TC= lamivudină, DTG=dolutegravir, TAF= tenofovir alafenamidă, FTC=emtricitabină, TDF= tenofovir disoproxil fumarat, EVG/c= elvitegravir/cobicistat, RAL= raltegravir ,RPV= rilpivirină, DRV=darunavir

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

Tabel nr. 7: Schema de tratament alternativă

Schemă	Dozaj	Precauții
2 NRTIs + INSTI		
ABC/3TC (i, ii) + RAL	ABC/3TC 600/300 mg, 1 comprimat qd + RAL 400 mg, 1 comprimat bid	Nu este recomandată coadministrarea de antiacide ce conțin Al sau Mg. RAL 400 sau 800 mg bid cu rifampicină.
2 NRTIs + NNRTI		
TDF/FTC/EFV (iv, vii)	TDF/FTC/EFV 300/200/600 mg, 1comprimat qd	Doar dacă viremia HIV < 100,000 copii/mL
TDF/FTC/EFV (iv, vii)	TDF/FTC/EFV 300/200/600 mg, 1 comprimat qd	
2 NRTIs + PI/r sau PI/c		
ABC/3TC (i, ii) + ATV/c sau + ATV/r (viii)	ABC/3TC 600/300 mg, 1 comprimat qd + ATV/c 300/150 mg, 1 comprimat qd sau + ATV 300 mg, 1 comprimat qd + RTV 100 mg, 1 comprimat qd	Doar dacă viremia HIV < 100,000 copii/mL
TAF/FTC (iii) sau TDF/FTC (iv, v) +ATV/c sau ATV/r (viii)	TAF/FTC 10/200 mg 1 comprimat qd sau TDF/FTC 300/200 mg, 1 comprimat qd + ATV/c 300/150 mg 1 comprimat qd sau + ATV 300 mg, 1 tablet qd + RTV 1 comprimat 100 mg qd	
ABC/3TC (i, ii) + DRV/c sau + DRV/r	ABC/3TC 600/300 mg, 1comprimat qd + DRV/c 800/150 mg, 1 comprimat qd sau + DRV 800 mg, 1 comprimat qd + RTV 1 comprimat 100 mg qd	Tratamentul trebuie monitorizat la pacienții cu alergie cunoscută la sulfonamide.
TAF/FTC(iii) sau TDF/FTC (iv, v) + LPV/r	TAF/FTC 10/200 mg 1 comprimat qd sau TDF/FTC 300/200 mg, 1comprimat qd + LPV 200 mg + RTV 50 mg, 2 comprimat bid	Administrare cu precauție la persoanele care prezintă risc înalt cardiovascular
Alte combinații		
3TC(ii) + LPV/r	3TC 300 mg, 1 comprimat qd + LPV 200 mg, 2 comprimat bid + RTV 50 mg, 2 comprimat bid	
RAL(ii) + DRV/c sau + DRV/r	RAL 400 mg, 1 comprimat bid + DRV/c 800/150 mg, 1comprimat qd sau + DRV 800 mg, 1 comprimat qd + RTV 100 mg, 1comprimat qd	Doar dacă nr. celulelor CD4 > 200 celule/µL și viremia HIV< 100,000 copii/mL. Co-administrarea de antiacide ce conțin Al sau Mg nu este recomandată.

* Numai medicamentele aprobate în prezent pentru începerea terapiei de către EMA sunt luate în considerare (în ordine alfabetică).

** Medicamentele generice HIV devin tot mai larg disponibile și pot fi folosite atâta timp cât acestea înlocuiesc același medicament și nu se întrerup combinațiile de doză fixă recomandate.

i ABC este contraindicat dacă HLA B*5701 este pozitiv. Chiar dacă HLA B*5701 este negativ, consilierea cu privire la riscul reacției de hipersensibilitate este încă obligatorie. ABC ar trebui să fie folosit cu precauție în cazul persoanelor cu un risc înalt cardiovascular și/sau al persoanelor cu viremie > 100,000 copii/mL.

ii A se utiliza această asociere numai în cazul în care AgHBs este negativ

iii În unele țări TDF este etichetat având concentrația de 245 mg în loc de 300mg, pentru a reflecta concentrația metabolitului activ (tenofovir dispoproxil). Când este disponibilă combinația care conține TAF, se preferă înlocuirea combinației care cuprinde TDF, în special la persoanele vârstnice cu HIV, sau la persoanele care prezintă osteoporoză sau au risc crescut de osteoporoză sau prezintă boală renală. TAF de 10mg se utilizează când este necesară coadministrarea de inhibitori de P-gp, iar TAF de 25 mg se utilizează când este necesară coadministrarea de medicamente care nu inhibă P-gp.

Iv A se evita utilizarea TDF la pacienții care prezintă osteoporoză, sau care necesită monitorizarea funcției renale

v Dacă nu este disponibilă combinația TDF/FTC, o alternativă o constituie TDF+3TC

vi TDF/FTC/EVG/c se recomandă la persoanele cu eGFR ≥70 mL/min; terapia cu TDF/FTC/EVG/c se recomandă persoanelor cu eGFR < 90 mL/min numai dacă aceasta reprezintă opțiunea preferată de tratament

vii EFV: nerecomandat a fi inițiat persoanelor cu intenție suicidară sau cu boli psihiatrice; nu este activ împotriva tulpinilor HIV-1 grup 0 și HIV-2.
viii Este contraindicată coadministrarea de inhibitori de pompă de protoni; dacă se impune administrarea de inhibitori de pompă de protoni, se recomandă alegerea unei scheme alternative antivirale.

Situaţiile în care se recomandă schimbarea tratamentului antiretroviral la pacienţii care prezintă viremii controlate (ARN HIV < 50 copii/ml timp de cel puțin 6 luni) sunt următoarele:

- ✓ **toxicitate documentată** cauzată de unul sau mai multe medicamente antiretrovirale din schema de tratament administrată (ex. lipoatrofie- determinată de stavudină, reacții adverse ale SNC precum sunt cele cauzate de administrarea de EFV, diaree, precum cea determinată de PI/r sau icter, determinat de administrarea de atazanavir)
- ✓ **prevenția toxicității pe termen lung**
- ✓ **evitarea interacțiunilor între medicamente**
- ✓ **programarea unei sarcini**
- ✓ **vârsta înaintată sau/și prezența comorbidităților**
- ✓ **simplificarea schemei terapeutice.**

Principiile care stau la baza adoptării strategiei de schimbare a schemei terapeutice sunt:

1. înainte de abordarea unei noi scheme de tratament este necesară revizuirea istoricului complet al terapiei antiretrovirale și a rezultatelor testelor de rezistență disponibile
2. un inhibitor de protează/ritonavir (PI/r) sau un inhibitor de protează/cobicistat poate fi schimbat cu atazanavir (ATV) neboostat, sau cu NNRTI, sau cu INSTI, doar în situația în care activitatea a 2 NRTI din schema de tratament poate fi garantată
3. schimbarea unui medicament antiretroviral cu altul care prezintă aceeași barieră genetică este de preferat (de ex. EFV schimbat cu RAL) pentru controlarea viremiei, în absența rezistenței la noul medicament
4. în stabilirea noii scheme de tratament este necesară evitarea interacțiunilor între medicamente
5. dacă este necesară întreruperea administrării TDF și nu poate fi administrat TAF, se impune verificarea statusului infecției cu virus hepatitic B
6. după schimbarea terapiei antiretrovirale este necesară verificarea după 4 săptămâni a nivelului viremiei și apariției toxicității

Strategii nerecomandate:

- Terapie intermitentă, întreruperi secvențiale sau prelungite de tratament
- Combinația a 2 medicamente, de ex. 1 NRTI + 1 NNRTI sau 1 NRTI + 1 PI neobostat sau 1 NRTI + RAL, sau 2 NRTI, MVC+RAL, PI/r sau PI/c+ MVC, ATV/r sau ATV/c + RAL
- Combinații triple NRTI

MVC=maraviroc

Strategii de menținerea a aceleiași clase de medicamente antiretrovirale

Monoterapia PI/r sau asocierea dintre 3TC și PI/r pot fi recomandate doar pacienților care:

- ✓ nu prezintă rezistență la PI
- ✓ prezintă un nivel al supresiei virusologice HIV<50 copii/ml în ultimele 6 luni
- ✓ nu prezintă infecție cronică cu VHB.

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

Potențarea monoterapiei cu PI/r prin asocierea cu DRV/r sau DRV/c administrate o dată pe zi sau cu LPV/r de două ori pe zi reprezintă opțiuni pentru:

- ✓ persoanele cu intoleranță la NRTI
- ✓ pentru simplificarea tratamentului
- ✓ pentru consumatorii de droguri ilicite care întrerup frecvent terapia antiretrovirală.

Aceste scheme sunt asociate cu mai multe rebound-uri virusologice, comparativ cu tripla terapie antiretrovirală. Cu toate acestea, rezistența apare rar, iar supresia virusologică poate fi recâștigată cu reintroducerea agenților nucleozidici.

Asocierile terapeutice dintre 3TC și DRV/r sau DRV/c sau LPV/r sau ATV/r sau ATV/c testate în cadrul studiilor clinice nu au determinat rebound virusologic comparativ cu tripla terapie și ar putea reprezenta opțiuni terpeutice mai bune decât terapia cu PI/r sau PI/c.

Eșecul virusologic este definit ca ARN HIV > 50 copii/mL la 6 luni după începerea terapiei (inițiere sau modificare) la persoanele care rămân pe tratament antiretroviral. În funcție de performanțele laboratorului, această limită poate fi mai mare sau mai mică.

Managementul eșecului virusologic

- dacă viremia este HIV >50 copii/ml și <500-1000 copii/ml:

✓ este necesară verificarea aderenței la tratament
✓ este necesară retestarea nivelului virusologic după 1-2 luni
✓ este necesară abordarea unui nou regim terapeutic în funcție de tratamentul urmat în prealabil și de rezistența la tratamentul anterior, dacă nu poate fi determinat genotipul viral.

- dacă viremia confirmată este >500 copii/ml:

✓ se impune schimbarea de urgență a regimului terapeutic
✓ schema terapeutică trebuie modificată în funcție de rezultatele obținute la testarea rezistenței la tratament: - dacă nu au fost identificate mutații virale care determină rezistența, este necesară reevaluarea complianței pacientului și monitorizarea terapeutică
  - dacă au fost identificate mutații virale ce determină rezistență se impune schimbarea schemei de tratament în funcție de regimul terapeutic anterior
✓ nivelul virusologic țintă cu noua schemă de tratament este: HIV <50 copii/ml în 6 luni

Ghidul Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) pentru Diagnosticul, Prevenția, Tratamentul și Îngrijirea medicală a populației diagnosticate cu HIV, revizuit în anul 2016 [8], prezintă următoarele recomandări:

- terapia antiretrovirală trebuie inițiată la **toți pacienții**:
  - care prezintă stadiul OMS 3 sau 4 al infecției cu HIV și la persoanele cu număr al celulelor CD4 ≤ 350 celule/mm^3,
  - diagnosticați cu HIV indiferent de stadiul OMS al bolii,
  - diagnosticați cu HIV indiferent de stadiul OMS al bolii sau de nr. celulelor CD4, dar în mod prioritar pentru:
    - ❖ indivizi cu HIV și patologie tuberculoasă activă,

- ❖ indivizi care prezintă coinfecție HIV și HVB
- ❖ cu afectare hepatică cronică severă,
- ❖ parteneri cu HIV din cupluri serodiscordante, pentru a reduce transmiterea la partenerul care nu au fost infectat,
- ❖ femei însărcinate sau care alăptează.

- la pacientele însărcinate sau care alăptează diagnosticate cu HIV trebuie inițiată tripla terapie ARV care trebuie menținută cel puțin pe perioada în care există un risc de transmitere de la mamă la copil; femeile care îndeplinesc criteriile de eligibilitate trebuie să continue terapia ART pe tot parcursul vieții (CD<500 celule/mm^3),
- în cazul epidemiilor generalizate toate femeile gravide sau care alăptează diagnosticate cu HIV trebuie să înceapă terapia antiretrovirală (ART) și să o continue tot timpul vieții (opțiunea B+).

Tabel nr. 8: Interacțiuni cu medicamente antiretrovirale și substituiri sugerate

Medicamentul Antiretroviral (ARV)	Interactiuni Cheie	Recomandări
AZT (zidovudina)	**Ribavirin + Peg-interferonum alfa-2a**	Tratament de primă linie: se inlocuiește AZT cu TDF (tenofovir)
		Tratament de linia a doua: se înlocuiește AZT cu stavudina
PI	**Rifampicina**	Se substituie rifampicina cu rifabutina
ATV/r (atazanavir/ritonavir),	**Hormoni estrogeni contraceptivi**	Se recomandă utilizarea prezervativelor
DRV/r (darunavir/ritonavir) ***LPV/r (lopinavir/ritonavir)***	**Metadonă și buprenorfină**	Ajustarea dozei de metodonă și buprenorfină
EFV (efavirenz)	**Metadonă**	Ajustarea dozei de metadonă
	Hormoni estrogeni contraceptivi	Se recomandă utilizarea prezervativelor
NVP (nevirapina)	**Rifampicina**	Substituirea NVP cu EFV
	Hormoni estrogeni contraceptivi	Se recomandă utilizarea prezervativelor

În ghidul clinic publicat de Asociația Britanică HIV (BHIVA) [9] se recomandă ca toți pacienții suspectați sau diagnosticați cu HIV să fie evaluați de un medic specialist clinician care să le prescrie tratamentul antiretroviral corespunzător (ART):

- ❖ pacienții naivi la tratament vor începe cu două medicamente NRTI (Inhibitori nucleozidici/nucleotidici de revers transcriptază) asociate cu un inhibitor de protează cu ritonavir (PI/r), NNRTI (Inhibitori ne-nucleozidici de revers transcriptază) sau inhibitor de integrază (INI),
- ❖ pacienții naivi la tratament pot primi tenofovir sau emtricitabină ca terapie de bază,
- ❖ abacavir și lamivudina reprezintă alternativa acceptată la tratamentul cu NRTI (pentru pacienții care nu au urmat tratament anterior); se recomandă utilizarea cu precauție a tenofovir și emtricitabină la cei cu încărcarea viremică de bază mai mare de 100 000 copii/ml,
- ❖ se recomandă abacavir/lamivudină + dolutegravir,
- ❖ abacavir nu trebuie folosit la indivizii HLA-B*57:01-pozitiv,
- ❖ referitor la al treilea agent medicamentos pentru pacienții naivi la tratament se poate folosi efavirenz sau atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, dolutegravir, elvitegravir/cobicistat, raltegravir sau rilpivirin.

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

Referitor la tratamentele cu un singur comprimat ghidul recomandă:

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

8. PUNCTAJ

Criterii de evaluare	Punctaj
DCI noi curative care se adresează unei patologii infecțioase, transmisibile, cu impact major asupra sănătății publice	**60**

9. CONCLUZII

Conform O.M.S. 387/2015 ce modifică şi completează O.M.S. 861/2014 și O.M.S. 1200/2014, medicamentul cu DCI **Combinații (Dolutegravirum+Abacavirum+Lamivudinum)** întrunește **punctajul de admitere 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 Combinații **(Dolutegravirum+Abacavirum+Lamivudinum)** cu indicația: *„tratamentul infecției cu Virusul Imunodeficienței Umane (HIV) la adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani şi greutate corporală de cel puțin 40 kg,,.*

REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. Rezumatul Caracteristicilor Produsului Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg comprimate filmate, http://www.ema.europa.eu/docs/ro_RO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002754/WC500175596.pdf
2. Haute Autorité de Santé, Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique, Avis 14 décembre 2016, Date d'examen par la Commission : 9 novembre 2016, emtricitabine, rilpivirine, ténofovir alafenamide, ODEFSEY 200 mg/25 mg/25 mg
3. Haute Autorité de Santé, Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique, Avis 17 Décembre 2014 TRIUMEQ 50 mg/600 mg/300 mg, comprimés pelliculés http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13894_TRIUMEQ_PIC_INS_Avis2_CT13894.pdf
4. Scottish Medical Consortium Dolutegravir 50mg, abacavir 600mg plus lamivudine 300mg film-coated tablets (Triumeq®), SMC No. (1009/14), https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/dolutegravir__Triumeq__Abbreviated_FINAL_November_2014_for_website.pdf
5. Dolutegravir/abacavir/ lamivudine – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V1 IQWiG Reports – Commission No. A14-34 https://www.iqwig.de/download/A14-34_Dolutegravir-abacavir-lamivudine_Extract-of-dossier-assessment.pdf

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

6. Guvernul României - Hotărârea nr. 1028 din 18 noiembrie 2014 privind aprobarea *Strategiei naţionale de sănătate 2014 - 2020 şi a Planului de acţiuni pe perioada 2014 - 2020 pentru implementarea Strategiei naţionale,* M.Of. nr. 891 din 8 decembrie 2014
7. European AIDS Clinical Society Guidelines 2016 version 8.1, October 2016
8. World Health Organization Guidelines on HIV/AIDS 2016
9. British HIV Association, *Treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy*, 2016 interim update

Şef DETM

Dr. Vlad Negulescu