



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

---

## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

**DCI: COMBINATIE (DARUNAVIRUM + COBICISTATUM)**

**INDICAȚIA: INFECȚIA CU VIRUSUL IMUNODEFICIENȚEI UMANE (HIV-1)**

Data depunerii dosarului	24.03.2016
Numărul dosarului	23832

**PUNCTAJ: 60**



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

#### 1. DATE GENERALE

1.1. DCI: COMBINATIE (DARUNAVIRUM + COBICISTATUM)

1.2. DC: REZOLSTA 80mg/150mg ▼

1.3 Cod ATC: J05AR14

1.4. Data eliberării APP: 19/11/2014

1.5. Detinatorul de APP: JANSSEN -Cilag International NV Belgia

1.6. Tip DCI: noua

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	Comprimat filmat
Concentrația	800mg/150mg Darunavir 800 mg (sub formă de etanolat) și Cobicistat 150 mg
Calea de administrare	Administrare orală
Mărimea ambalajului	Cutie x 1 flacon din polietilena de înaltă densitate PEID x 30 comprimate filmate prevăzute cu sistem de închidere din polietilena PP securizat pentru copii, sigiliu obținut prin inducție

1.8.1. Pret (RON) \*

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe <u>ambalaj</u> (lei)	2330,40
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe <u>unitatea terapeutică</u> (lei)	77,68



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București  
Tel: +40-21.317.11.02  
Fax: +40-21.316.34.94

#### 1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Rezolsta (15.06.2016)

Indicație terapeutică	Doza zilnică minimă	Doza zilnică maximă	Doza zilnică medie (DDD)	Durata medie a tratamentului conform RCP
Indicat în asociere cu alte medicamente antiretrovirale pentru tratamentul infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV-1) la adulți, începând cu vârsta de 18 ani*.	<u>Pacienții naivi la TAR</u>  Doza recomandată este de un comprimat filmat de Rezolsta o dată pe zi cu alimente.  <u>Pacienți cu expunere anterioară la TAR*</u>		Nu	După inițierea tratamentului cu REZOLSTA, pacienții nu trebuie să modifice doza sau să întrerupă tratamentul fără recomandarea medicului

\*Utilizarea Rezolsta trebuie să fie ghidată de testarea genotipului (vezi RCP pct. 4.2, 4.3, 4.4 și 5.1).

\*\*TAR : terapie antiretrovirală

## 2. INFECȚIA HIV ÎN ROMÂNIA

În raportul intitulat *Strategia Națională de Sănătate 2014-2020. Sănătate pentru prosperitate*, infecția HIV este inclusă pe locul 25 în lista cauzelor de deces la bărbați, la femei neregăsindu-se în primele 25 cauze de deces, în România.

România este una dintre puținele țări din Europa centrală și de sud-est cu un număr mare de persoane afectate de HIV/SIDA aflate în viață, în cea mai mare măsură ca urmare a vârfului epidemic de la începutul anilor 90. La finele anului 2011, din cele 17.435 de cazuri HIV/SIDA înregistrate în România erau în viață 10.903 persoane. Prevalența estimată a bolii pe anul 2011 a fost de 56 cazuri %00 persoane. În perioada 2005-2011 incidența HIV în România a fluctuat pe o tendință generală de creștere de la 1,05 cazuri noi %00 (2005) la 1,84 %00 (2011), dar s-a păstrat sub valorile din celelalte 27 de țări ale Uniunii Europene unde tendința a fost una similară (de la 2,5%00 la 2,9%00). Calea predominantă de transmitere în România este cea heterosexuale (peste 60% din cazuri noi din 2011). Creșterea incidenței HIV observată în anii recentii a fost asociată creșterii de tip epidemic a transmiterii în rândul consumatorilor de droguri (0.8% din cazurile noi în 2007 la 18.4% în 2011) pe fondul unor schimbări ale practicilor utilizatorilor de droguri și a reducerii intensității activităților de schimb de seringi dar și pe seama transmiterii pe cale homosexuală. În 2011 au fost înregistrate 11 cazuri de nou-născuți infectați prin transmitere verticală materno-fetală. Gradul de acoperire cu tratament antiretroviral (ARV) pentru reducerea riscului transmiterii materno-fetale la gravida seropozitivă este de circa 88%.



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Din perspectiva infecției HIV, obiectivul de sănătate prioritar pentru România este menținerea profilului de țară cu incidența redusă a HIV prin măsuri comprehensive de prevenire și reducere a riscurilor adaptate nevoilor specifice ale grupurilor țintă prioritare identificate în Strategia Națională HIV/SIDA 2011 – 2015, inclusiv prin creșterea accesului la și a gradului de acoperire cu servicii/intervenții de tip preventiv esențiale în prevenirea HIV, HVB, HVC precum schimbul de seringi, testare voluntară anonimă, monitorizarea sarcinii și testarea la gravide.

Evoluțiile epidemiologice recente ale infecției HIV impun creșterea gradului de prioritate a sub-grupurilor populaționale cu risc crescut reprezentate de utilizatorii de droguri injectabile și persoanele cu orientare homosexuală. De asemenea, pentru toți pacienții cu diagnosticați cu HIV/SIDA se impune și asigurarea continuum-ului de îngrijirii și tratament ARV necesare conform ghidurilor de practică.

#### **Direcții strategice/Măsurile propuse în Strategia Națională 2014-2020**

a. Îmbunătățirea politicilor/cadrului de reglementare și sprijinirea mecanismelor eficiente de colaborare și coordonare intersectorială (reînființarea Comisiei naționale multisectoriale HIV/SIDA) sau între instituțiile Ministerului Sănătății (în supravegherea epidemiologică HIV)

b. Îmbunătățirea capacității de management programatic și intervenție • optimizarea structurii și funcționalității structurilor de management de program inclusiv prin susținerea unei unități de management a programului și achiziție centralizată a tratamentului anti-retroviral • îmbunătățirea sistemelor informaționale de suport pentru implementarea programelor și supravegherea acestor boli transmisibile (ex. HIV), cu asigurare integrării diferitelor componente informatice sau a interoperabilității diverselor soluții, după caz • creșterea gradului de valorificare a datelor existente și realizarea de studii/cercetări operaționale pentru mai bună fundamentare a intervențiilor implementate în cadrul programelor/sub-programelor specifice și mai bună monitorizare și evaluare a rezultatelor și impactului acestora în populație • dezvoltarea serviciilor integrate la nivel comunitar (sociale, medicale, educative, psihologice precum și creșterea competențelor tehnice ale personalului medical acolo unde aceasta se impune, cu prioritate a celor care servesc comunități cu probleme

c. Întărirea prevenției primare a HIV prin țintirea indivizilor sau a grupurilor de risc, vulnerabile sau dezavantajate ideal prin combinații de intervenții și abordări ajustate nevoilor și specificului beneficiarilor (ex. intervenții de consiliere pentru promovare a comportamentului sexual sănătos și reducerii riscului, pentru promovarea auto-referirii cât mai precoce în caz de boală către furnizorul de servicii medicale, testare voluntară anonimă, schimb de seringi, screening prenatal, managementul adecvat al gravidei și aplicarea tratamentului indicat prin ghidurile în uz. Respectarea drepturilor persoanelor seropozitive în serviciile de sănătate și combaterea stimei. • asigurarea accesului universal al femeilor gravide la consiliere și testare HIV ca parte a pachetului minimal de îngrijiri prenatale • creșterea capacității de consiliere și testare HIV la nivelul tuturor tipurilor de unități medicale

d. Asigurarea accesului la serviciile de prevenție secundară, acolo unde este cazul, de monitorizare clinico-biologică, tratament și programele nutriționale, conform ghidurilor naționale în uz



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

e. Minimizarea riscului biologic ocupațional la personalul din sistemul medical și din sistemul de asistență social

### 3. TRATAMENTUL MEDICAMENTOS ANTIRETROVIRAL COMPENSAT ÎN ROMÂNIA

În prezent tratamentul medicamentos pentru infecția cu HIV compensat în România se regăsește în HG Nr. 720 din 9 iulie 2008, actualizat în 23 octombrie 2015 în secțiunea C2, P1: Programul național de boli transmisibile, Subprogramul de tratament și monitorizare a persoanelor cu infecție HIV/SIDA și tratamentul postexpunere, medicația specifică antiretrovirală, totalizând 23 de DCI-uri: Saquinavirum, Indinavirum, Ritonavirum, Nelfinavirum, Lopinavirum + ritonavirum\*\*, Fosamprenavirum\*\*, Atazanavirum, Tipranavirum\*\*, Darunavirum\*\*, Zidovudinum, Didanosinum, Stavudinum, Lamivudinum (concentrații de 10 mg/ml, 150 mg, și 300 mg) Abacavirum, Tenofovirum disoproxil fumarate, Emtricitabinum, Nevirapinum, Efavirenzum, Zidovudinum + lamivudinum\*\*, Abacavirum + lamivudinum\*\*, Combinații (abacavirum + lamivudinum + zidovudinum)\*\* , Enfuvirtidum\*\*, Dolutegravirum\*\*.

### 4. RECOMANDĂRILE GHIDULUI CLINIC EUROPEAN PRIVIND TRATAMENTUL INFECTIEI HIV

Recomandările ghidului Societății Clinice Europene pentru SIDA publicat în 2014 (EACS Noiembrie 2014) pentru inițierea tratamentului antiretroviral (TARV) la persoanele HIV pozitive fără expunere anterioară la tratamentul ARV sunt stratificate în funcție de gradul de progresie al infecției HIV, de prezența sau riscul ridicat de dezvoltare a diferitelor tipuri de afecțiuni și sunt prezentate în Tabelul 1, de mai jos:



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Condiții prezente/Circumstanțe	Număr curent CD4 (i,ii)	
	350-500	> 500
Infecția HIV asimptomatică	C	C
Reducerea transmiterii HIV	C	C
Infecția HIV simptomatică (afecțiuni CDC B sau C) incl. tuberculoza	R	R
Infecția primară HIV	C	C
Sarcină (Înainte de trimestrul al treilea)	R	R
Afecțiuni (probabil sau posibil) asociate cu HIV, altele decât cele clasificate CDC stadiul B sau C:	R	R
• Boala renală asociată cu HIV	R	R
• Deficiența neurocognitivă asociată cu HIV	R	R
• Limfomul Hodgkin	R	R
• Cancere asociate cu HPV	R	R
• Alte tipuri de cancer non-definitorii SIDA care necesită chimio- și/sau radioterapie	C	C
• Boală autoimună - altfel inexplicabilă	C	C
• Risc înalt de BCV (> 20% risc estimat la 10 ani) sau istoricul BCV	C	C
Hepatita virală cronică:		
• VHB care necesită tratament anti-VHB	R	R
• VHB care nu necesită tratament anti-VHB	R <sup>(iv)</sup>	C
• VHC pentru care se ia în considerare sau se dă tratament anti-VHC	R <sup>(iv)</sup>	C
• VHC pentru care tratamentul anti-VHC nu este fezabil	R	C

**i,ii** **Tratamentul ARV este întotdeauna recomandat oricărei persoane HIV pozitive cu un număr CD4 < 350 celule/μL.** Pentru persoanele cu numărul CD4 peste acest nivel, decizia de a începe tratamentul ARV ar trebui să fie individualizată și luată în considerare, în special dacă o persoană a cerut tratament ARV și este pregătită să înceapă, are oricare dintre afecțiunile menționate și/sau pentru orice alte motive personale. Ar trebui acordată prioritate tratării persoanelor cu CD4 sub 350 celule /μL și persoanelor cu un număr mai mare de limfocite CD4, în cazul în care suferă de una dintre afecțiunile menționate în tabel, înainte de a alocă resurse pentru tratament preventiv. Trebuie prevăzută întotdeauna un timp anume pentru a pregăti persoana, cu scopul de a optimiza conformarea și aderența. Se recomandă testarea rezistenței genotipice înainte de inițierea tratamentului ARV, ideal în momentul diagnosticului HIV; altfel, înainte de inițierea tratamentului ARV. Dacă tratamentul ARV trebuie să fie inițiat înainte ca rezultatele testelor genotipice să fie disponibile, este recomandat să se includă un IP potențat cu ritonavir ca tratament de primă linie. Înainte de începerea tratamentului, determinarea încărcăturii virale HIV și numărătoarea celulelor CD4 ar trebui să fie repetate, pentru a avea o bază de referință în scopul evaluării răspunsului ulterior.

**iii R:** Se recomandă folosirea tratamentului ARV. **C:** Ar trebui luată în considerare și deschisă discuția cu persoana HIV pozitivă privind folosirea tratamentului ARV; în aceste condiții, unii experți recomandă începerea tratamentului ARV, în timp ce alții ar lua în considerare amânarea acestuia; acest echivoc clinic reflectă faptul că, în timp ce anumite date, cum ar fi ipotezele privind fiziopatologia și activarea imunitară cronică, susțin începerea tratamentului ARV, acest lucru trebuie pus în balanță cu riscul unor reacții adverse cunoscute sau nedescoperite ale medicamentelor utilizate în tratamentul ARV și deoarece raportul risc/beneficiu pentru utilizarea tratamentului ARV în aceste condiții nu a fost încă bine definit.

**iv** Se recomandă inițierea tratamentului ARV pentru a optimiza rezultatul tratamentului HVC.

Schemele inițiale de tratament recomandate pentru pacienții HIV pozitivi, naivi la tratamentul ARV sunt expuse în tabelele de mai jos (\*):



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Un medicament din coloana A ar trebui să se combine cu medicamentele listate în coloana B(\*\*)

Tabel 2:

A	B	Comentarii
<b>INNRT</b>	<b>INRT</b>	
EFV(i)	ABC/3TC(vii)	ABC/3TC co-formulate
RPV(ii)	sau TDF/FTC	TDF/FTC co-formulate
		EFV/TDF/FTC co-formulate
		RPV/TDF/FTC co-formulate
<b>IP/r</b>		
ATV/r(iv)	ABC/3TC(vii)	ATV/r: 300/100 mg qd
DRV/r(iv)	sau TDF/FTC	DRV/r: 800/100 mg qd
<b>INSTI</b>		
EVG + COBI	TDF/FTC	TDF/FTC/EVG/COBI co-formulate(ix)
DTG	ABC/3TC sau TDF/FTC	DTG 50 mg qd TDF/FTC co-formulate ABC/3TC/DTG co-formulate
RAL	ABC/3TC sau TDF/FTC	RAL: 400 mg bd

qd= administrare o dată pe zi; bd= administrare de două ori pe zi

#### Componentele din schema alternativă

INNRT	Comentarii
NVP(iii)	
<b>IP/r</b>	
LPV/r(v)	
<b>INRT</b>	
TDF/3TC ZDV/3TC	ZDV/3TC co-formulate
<b>Inhibitor CCR5</b>	
MVC(vi)	Numai dacă testul de tropism CCR5 este pozitiv(viii) Neaprobat în Europa pentru persoanele naive HIV pozitive
<b>Combinății alternative</b>	
DRV/r + RAL LPV/r + 3TC	Numai dacă numărul CD4 > 200 celule/μL și ARN HIV < 100,000 copii/mL Un singur studiu randomizat disponibil

\* 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 **EFV**: nerecomandat a fi inițiat în cazul femeilor însărcinate sau al femeilor care nu folosesc contraceptive eficiente și coerente; continuarea este posibilă dacă EFV este deja administrat înainte de sarcină; nu este activ împotriva tulpinilor HIV-1 grup O și HIV-2.

ii **RPV**: numai dacă numărul CD4 > 200 celule/μL și ARN HIV < 100,000 copii/mL; IPP este contraindicat, antagoniștii H2 trebuie luați cu 12 ore înainte sau cu 5 ore după RPV.

iii **NVP**: a se folosi cu extremă prudență la femeile cu numărul CD4 > 250 celule/μL și la bărbații cu numărul CD4 > 400 celule/ μL și numai dacă beneficiile depășesc riscurile; nu este activ împotriva tulpinilor HIV-2 și HIV-1 din grupul O.

iv **Studiul Castel** (LPV/r versus ATV/r) a arătat o mai bună tolerabilitate a ATV/r; [3]. Administrarea concomitentă cu IPP este contraindicată persoanelor tratate anterior. În cazul în care administrarea concomitentă este considerată inevitabilă, se recomandă monitorizarea clinică atentă și dozele de IPP comparabile cu omeprazol 20 mg nu trebuie depășite și trebuie luate cu aproximativ 12 ore înainte de ATV/r. Studiul Artemis (LPV/r versus DRV/r) a demonstrat o mai bună eficacitate și tolerabilitate a DRV/r. [4].

v **Studiul ACTG 5142** a demonstrat eficacitatea virusologică scăzută a LPV/r versus EFV. Nu au apărut mutații de rezistență la IP cu LPV/r plus 2 INRT în caz de eșec. Mutații IP au fost observate în cazul eșecului cu LPV/r + eșecuri EFV. A se folosi LPV în cazul în care absorbția orală este singura alternativă, mai ales în terapia intensivă [5].

vi Nu este aprobat în Europa pentru persoanele naive la tratament.

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



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

viii Numai dacă nu există alte INRT disponibile sau în caz de intoleranță la alte INRT recomandate.

ix Nu ar trebui început la persoanele cu eGFR < 70 mL/min. Se recomandă ca EVG/COBI/TDF/FTC să nu fie început la persoanele cu eGFR < 90 mL/min, cu excepția cazului în care acesta este tratamentul preferat.

Situațiile în care se recomandă schimbarea tratamentului antiretroviral pacienților care prezintă viremii controlate (APN ARN HIV < 50 copii/ml confirmat) sunt:

1. pentru toxicitate

- toxicitate documentată
- managementul potențialelor interacțiuni medicamentoase
- efecte secundare
- sarcină planificată

2. pentru prevenirea toxicității pe termen lung

- prevenirea toxicității pe termen lung (switch preventiv)
- îmbătrânirea și/sau comorbiditatea cu un posibil impact negativ al medicamentelor din schema curentă, de ex. riscul de BCV, parametrii metabolici.

3. pentru simplificare

- dorința de simplificare a schemei
- schema actuală nu mai este recomandată.

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

1. Un IP/r poate fi schimbat cu ATV neboostat, INNRT, RAL sau EVG + COBI pentru simplificarea tratamentului, prevenire sau ameliorare în cazul tulburărilor metabolice, ori îmbunătățirea aderenței numai dacă poate fi garantată activitatea totală a 2 INRT rămași în schemă.
2. Simplificarea unei scheme complexe la persoanele experimentate la antiretrovirale
  - substituie de medicamente dificil de administrat (ENF) și / sau cu activitate slabă (INRT în caz de rezistență multiplă INRT) și / sau tolerabilitate bună și
  - adaosul unuia sau mai multor agenți noi bine tolerați, ușor de administrat și activi.
3. Schimbarea INRT sau IP/r x 2 cu o dată pe zi pentru simplificare, prevenirea toxicității pe termen lung.
4. Înlocuirea cu un medicament din aceeași clasă în cazul apariției reacțiilor adverse.
5. Revizuirea istoricului complet al TARV și a rezultatelor testelor de rezistență disponibile.
6. Evitarea trecerii la un medicament cu o barieră genetică scăzută dacă celelalte ARV ar putea fi compromise de rezistențe arhivate.

#### **Strategii nerecomandate:**

- Terapie intermitentă, întreruperi secvențiale sau prelungite de tratament.





## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

- Combinația a 2 medicamente, de ex. 1 INRT + 1 INNRT sau 1 INRT + 1 IP fără RTV sau 1 INRT + RAL, sau 2 INRT
- Combinații triple INRT

#### **Alte strategii:**

Monoterapia IP/r cu DRV/r o dată pe zi sau LPV/r de două ori pe zi ar putea reprezenta o opțiune pentru persoanele cu intoleranță la INRT sau pentru simplificarea tratamentului sau la consumatorii de droguri ilicite, cu întreruperea frecventă documentată a cART. O astfel de strategie se aplică numai persoanelor fără antecedente de eșec terapeutic sub TARV cu IP și care au avut ARN HIV <50 copii / ml de cel puțin 6 luni anterior și care nu au infecție HVB cronică. LPV/r + 3TC sau ATV/r + 3TC pot fi opțiuni mai bune.

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 ARV. În funcție de performanțele laboratorului, această limită poate fi mai mare sau mai mică.

#### **Recomandări privind tratamentul femeilor însărcinate HIV pozitive**

Criterii de începere a tratamentului ARV la femeile însărcinate sunt identice ca cele pentru femeile neînsărcinate.

Femeile însărcinate ar trebui monitorizate în fiecare lună și cât mai aproape posibil de data preconizată a nașterii.

Obiectivul tratamentului la femeile însărcinate: supresia ARN HIV cel puțin în al treilea trimestru și în special la momentul nașterii.

Se recomandă efectuarea testului de rezistență înainte de a începe ART și în caz de eșec virusologic.

#### **Au fost analizate următoarele 5 situații:**

1. pentru femeile care își planifică sarcina în timp ce sunt deja în tratament ARV
  - dacă se află în tratament cu EFV se trece la un alt INNRT sau IP/r din cauza riscului de apariție a defectelor de tub neural la produsul de concepție
2. pentru femeile care devin însărcinate în timpul tratamentului ARV
  - menținerea ART cu excepția cazului în care se află pe EFV: trecerea la un alt agent (NVP sau IP/r) dacă se află înainte de 8 săptămâni (din cauza defectului de tub neural)
3. pentru femeile naive la TARV, care rămân însărcinate indiferent dacă îndeplinesc criteriile CD4 pentru inițierea TARV
  - începerea TARV la debutul celui de-al doilea trimestru este foarte recomandată
4. pentru femeile monitorizate după săptămâna 28 de sarcină
  - începerea imediată a TARV și considerarea adăugării RAL pentru a obține o scădere rapidă a viremiei în cazul unui nivel ARN HIV ridicat
5. pentru femeile a căror viremie HIV nu este nedetectabilă în al treilea trimestru



## MINISTERUL SĂNĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

- efectuarea testului de rezistență și luarea în considerare a RAL pentru a obține o scădere rapidă ARN HIV

Scheme antiretrovirale recomandată în timpul sarcinii este similară celei aplicate femeilor neînsărcinate.

Nu se recomandă administrarea NVP dar este posibilă continuarea acestui tratament dacă s-a inițiat înaintea sarcinii.

EFV se recomandă a fi evitat în timpul primului trimestru din cauza riscului crescut de apariție a defectelor tubului neural la făt.

Dintre IP/r se preferă LPV/r, SQV/r, sau ATV/r.

Dacă se administrează RAL DRV/r ar putea fi continuat.

Medicamele contraindicate în perioada sarcinii sunt:

- combinații ddl+ d4T
- triplu INRT

În cazul ZDV în timpul travaliului, beneficiul este nesigur dacă viremia este <50 copii/ml.

În timpul sarcinii nu se recomandă o singură doză de NVP.

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

- terapia antiretrovirală trebuie inițiată la **toți pacienții**:
  - ✚ care prezintă HIV sever sau avansat (stadiul OMS 3 sau 4) și la persoanele cu număr al celulelor CD4  $\leq 350$  celule/mm<sup>3</sup>,
  - ✚ 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<sup>3</sup>),



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

- în cazul epidemiilor generalizate toate femeile gravide sau care alăptează diagnosticate cu HIV trebuie să înceapă terapia ART și să o continue tot timpul vieții (opțiunea B+).

**Tabel 3:** Interacțiuni cu medicamente antiretrovirale și substituiri sugerate

Medicamentul antiretroviral (ARV)	Interacțiuni cheie	Recomandări
AZT (zidovudina)	Ribavirin + peg-interferonum alfa-2a	Tratament de primă linie: se înlocuiește AZT cu TDF (tenofovir) Tratament de linia a doua: se înlocuiește AZT cu stavudina (d4T)
IP	Rifampicina	Se substituie rifampicina cu rifabutina
ATV/r (atazanavir/ritonavir), DRV/r (darunavir/ritonavir), LPV/r (lopinavir/ritonavir)	Hormoni estrogeni contraceptivi Metadonă și buprenorfină	Se recomandă utilizarea prezervativelor Ajustarea dozei de metadonă și buprenorfină
EFV (efavirenz)	Metadonă Hormoni estrogeni contraceptivi	Se recomandă utilizarea prezervativelor Ajustarea dozei de metadonă
NVP (Nevirapine)	Rifampicina Hormoni estrogeni contraceptivi	Substituirea NVP cu EFV Se recomandă utilizarea prezervativelor

## 6. RECOMANDĂRILE GHIDULUI CLINIC AMERICAN PRIVIND TRATAMENTUL INFECȚIEI HIV

(extract din *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents* AIDSInfo iulie 2016)

### Schemele de tratament pentru pacienții naivi la tratamentul ARV:

#### Recomandari

Schemele de tratament pentru pacienții naivi la TARV consistă în:

- doi inhibitori nucleozidici/tidici ai reverstranscriptazei (INRT) + unul dintre:
  - inhibitor de integrare virală (INSTI) sau
  - inhibitori non nucleozidici ai revers-transcriptazei (INNRT) sau
  - inhibitor de proteaza (IP) împreună cu un potentator farmacocinetic (cobicistat sau ritonavir)

Grupul de lucru la schemele terapeutice pentru adulți și adolescenți recomandă următoarele scheme pentru pacienții naivi TARV:

#### Scheme bazate pe inhibitori de integrare virală

- Dolutegravir/abacavir/lamivudine--numai pentru pacienții HLA-B\*5701 negativ (AI)
- Dolutegravir + unul dintre •tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine<sub>a</sub> (AI) sau



## MINISTERUL SĂNĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

---

●tenofovir alafenamide/emtricitabine **(AII)**

- Elvitegravir/cobicistat/tenofovir alafenamide/emtricitabine **(AI)**
- Elvitegravir/cobicistat/tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine **(AI)**
- Raltegravir + unul dintre ●tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine (AI) sau  
●tenofovir alafenamide/emtricitabine **(AII)**

\*Lamivudina poate fi inlocuit cu emtricitabina.

#### **Scheme bazate pe inhibitori de proteaza**

- Darunavir/ritonavir + either unul dintre ●tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine **(AI)** sau  
●tenofovir alafenamide/emtricitabine **(AII)**

**Ierahizarea recomandărilor:** A = Inalt; B = Moderat; C = Optional

**Ierahizarea evidentelor clinice:**

I = Date clinice din studiile clinice randomizate;

II = Date clinice din studiile clinice bine structurate nerandomizate, studiile observationale de cohorta cu rezultate clinice de lunga durata, studiile de biodisponibilitate/ studiile de echivalenta, sau schemele comparative din studiile *cross over* randomizate

III = Opinia experților



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

**Tabel 4: Avantajele și dezavantajele componentelor antiretrovirale recomandate ca și terapie antiretrovirală inițială (tradus din *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents* AIDSInfo iulie 2016)**

Agenti ARV (IP)	Avantaje	Dezavantaje
atazanavir/cobicistat (considerente specifice)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● combinație într-un singur comprimat</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● cobicistat inhibă activitatea tubulară secretorie a creatininei și poate crește creatinina serică, fără să afecteze funcția glomerulară renală</li> <li>● coadministrarea cu tenofovir disoproxil fumarat nu este recomandată la pacienții cu ClCr &lt;70 ml/min</li> <li>● experiență clinică pe termen lung mai puțină decât pentru atazanavir/ritonavir</li> <li>● cobicistat este un inhibitor potent al CYP3A4, ceea ce poate avea interacțiuni semnificative cu substraturile ale CYP3A</li> </ul>
darunavir/cobicistat sau darunavir/ritonavir	<ul style="list-style-type: none"> <li>● doză zilnică unică</li> <li>● barieră genetică contra rezistenței mai mare decât inhibitorii non-nucleozidici ai revers transcriptazei, elvitegravir și raltegravir</li> <li>● rezistența IP la momentul eșecului tratamentului mai puțin frecventă cu IP cu farmacocinetica îmbunătățită</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● erupții cutanate</li> <li>● dietă</li> <li>● reacții adverse ale tractului intestinal</li> <li>● inhibitori și substraturi CYP3A4: eventuale interacțiuni medicamentoase (vezi Tabel 18 și 19a din același ghid)</li> </ul>
darunavir/cobicistat (considerente specifice)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● combinație într-un singur comprimat</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● experiență clinică pe termen lung mai puțină decât pentru darunavir/ritonavir</li> <li>● cobicistat inhibă activitatea tubulară secretorie a creatininei și poate crește creatinina serică, fără să afecteze funcția glomerulară renală</li> <li>● coadministrarea cu tenofovir disoproxil fumarat nu este recomandată la pacienții cu ClCr &lt;70 ml/min</li> <li>● aprobarea bazată în principal pe date farmacocinetice comparabile cu cele pentru darunavir/ritonavir decât pe studiile care au comparat eficacitatea darunavir/cobicistat &amp; darunavir/ritonavir</li> <li>● cobicistat este un inhibitor potent al CYP3A4, ceea ce poate avea interacțiuni semnificative cu substraturile ale CYP3A</li> </ul>
darunavir/ritonavir	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Nici o cerință alimentară</li> <li>● una sau două doze zilnice</li> <li>● coadministrată numai cu ritonavir</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● necesită doar 200mg/zi de ritonavir</li> <li>● un posibil risc de infarct miocardic mai ridicat asociat cu utilizări repetate de lopinavir/ritonavir</li> <li>● s-au raportat prelungiri ale intervalelor PR și QT; a se utiliza cu precauție la pacienții cu risc de tulburări de conducere cardiacă sau la pacienții care au primit alte medicamente cu efect similar</li> <li>● posibil nefrototoxic</li> <li>● inhibitori și substraturi CYP3A4: eventuale interacțiuni medicamentoase (vezi Tabel 18 și 19a)</li> </ul>



## MINISTERUL SĂNĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

#### Lista abrevierilor

ABC	abacavir	HPV	Papilomavirusul uman
ARV	antiretrovirale	HVB	virusul hepatitei de tip B
ART	terapia antiretrovirală	HVC	virusul hepatitei de tip C
ATV/c	atazanavir/cobicistat	INRT	inhibitori nucleozidici ai revers transcriptazei
ATV/r	atazanavir/ritonavir	INNRT	inhibitor non-nucleozidic al revers transcriptazei
BCV	boli cardiovasculare	IP	inhibitor de proteaza
cART	tratament antiretroviral combinat	IP/r	inhibitor de proteaza/ritonavir
CCR5	receptorul C-C chemokina tip 5	INSTI	inhibitor de integrază virală
CDC	Centers for Disease Control and Prevention	IPP	inhibitor al pompei de protoni
COBI	cobicistat	LPV/r	darunavir/ritonavir
EVG	elvitegravir	RAL	raltegravir
ddl	didanosină	SIDA	sindromul imunodeficienței umane dobândite
DRV/c	darunavir/cobicistat	TARV	tratament antiretroviral
DRV/r	darunavir/ritonavir	ZDV	zidovudină
HIV	virusul imunodeficienței umane	3TC	lamivudine
HSR	reație de hipersensibilizare		

#### 7. PUNCTAJ

Conform Ord.M.S. 387/2015 precum DCI combinația (darunavirum + cobicistatum) obține 60 de puncte ceea ce îi permite **includerea 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.

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

#### 8. CONCLUZII

Conform Ord.M.S 387/2015 precum, medicamentul cu DCI Combinație (darunavirum + cobicistatum) **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.



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

---

## 9. RECOMANDĂRI

Se recomandă elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Combinație (darunavirum + cobicistatum) în indicația: „*în asociere cu alte medicamente antiretrovirale pentru tratamentul infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV-1) la adulți, începând cu vârsta de 18 ani,*”.

Șef DETM

Dr. Vlad Negulescu