



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

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: COMBINAȚII (DARUNAVIRUM+COBICISTATUM)

INDICAȚIE

**ÎN ASOCIERE CU ALTE MEDICAMENTE ANTIRETROVIRALE PENTRU TRATAMENTUL
INFECȚIEI CU VIRUSUL IMUNODEFICIENȚEI UMANE (HIV-1) LA ADULȚI, ÎNCEPÂND CU
VÂRSTA DE 18 ANI**

Data depunerii dosarului	10.05.2017
Numărul dosarului	2471

PUNCTAJ: 80





1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Combinații (Darunavirum+Cobicistatum)

1.2. DC: Rezolsta 800 mg/150 mg comprimate filmate

1.3 Cod ATC: J05AR14

1.4 Data eliberării APP: 19.11.2014

1.5. Deținătorul de APP: Janssen-Cilag International NV, Belgia

1.6. Tip DCI: nou, curativ care se adresează unor patologii infecțioase, transmisibile, cu impact major asupra sănătății

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

Forma farmaceutică	comprimat filmat
Concentrația	800mg/150mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	cutie cu 1 flac alb din PEID x 30 compr. film.

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

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	2330.4 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	77.68 lei/cpr.

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

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Rezolsta este indicat în asociere cu alte medicamente antiretrovirale pentru tratamentul infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV-1) la adulți, începând cu vârsta de 18 ani*.	1 comprimat filmat o dată pe zi**	Tratament cronic

*Utilizarea Rezolsta trebuie să fie ghidată de testarea genotipului.

**Pentru pacienții naivi la terapia antiretrovirală (TAR) sau pretratați cu TAR doza recomandată este de un comprimat filmat de Rezolsta o dată pe zi. Rezolsta se recomandă la pacienții tratați anterior cu medicamente antiretrovirale care nu au mutații asociate rezistente la darunavir^a MAR-DRV și care au niveluri plasmatice ale ARN HIV-1 < 100000 copii/ml și numărul de celule CD4 + ≥ 100 celule x 10⁶/l.

^a MAR-DRV: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V.

În toate celelalte cazuri de pacienți tratați anterior cu TAR sau în cazul în care nu este disponibilă testarea genotipului HIV-1, nu este recomandată utilizarea Rezolsta și trebuie utilizat un alt regim antiretroviral.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici: Informațiile privind utilizarea la pacienții vârstnici sunt limitate. Prin urmare, Rezolsta trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu vârsta mai mare de 65 de ani.

Insuficiență renală: A fost demonstrat că administrarea cobicistat reduce clearance-ul estimat al creatininei din cauza inhibării secreției tubulare a creatininei. Rezolsta nu trebuie inițiat la pacienții cu clearance al creatininei mai mic de 70 ml/ min în cazul în care orice medicament administrat concomitent (de exemplu emtricitabină, lamivudină, fumarat de tenofovir disoproxil, sau adefovir dipivoxil) necesită ajustarea dozei în funcție de clearance-ul creatininei.



Pe baza eliminării renale foarte limitate a cobicistat și darunavir, nu sunt necesare precauții speciale sau ajustări ale dozei de Rezolsta pentru pacienții cu insuficiență renală. Darunavir, cobicistat, sau o combinație a celor două nu au fost studiate la pacienții tratați prin dializă și prin urmare, nu pot fi făcute recomandări pentru acești pacienți.

Insuficiență hepatică: Nu există date farmacocinetice privind utilizarea Rezolsta la pacienții cu insuficiență hepatică.

Darunavir și cobicistat sunt metabolizate de sistemul hepatic. Studii separate cu darunavir/ ritonavir și cobicistat sugerează că nu este recomandată ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Clasa A ChildPugh) sau moderată (Clasa B ChildPugh). Cu toate acestea, Rezolsta trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți.

Nu există date cu privire la utilizarea darunavir sau cobicistat la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Insuficiență hepatică severă ar putea duce la o creștere a expunerii la darunavir și/ sau cobicistat și o alterare a profilului de siguranță. Prin urmare, Rezolsta nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Clasa C ChildPugh).

Copii și adolescenții: Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea Rezolsta la copii și adolescenți. Nu există date disponibile cu Rezolsta. Rezolsta nu trebuie utilizat la copii cu vârsta mai mică de 3 ani din cauza preocupărilor legate de siguranță.

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/mm³ [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 diminuează replicarea virusului imunodeficienței umane, dar nu sunt eficiente pentru eradicarea virală. Tolerabilitatea și dezvoltarea rezistenței după utilizarea pe termen lung a medicamentelor antiretrovirale, rămân principalele preocupări în domeniu.



3. ASPECTE PRIVIND MECANISMUL DE ACȚIUNE, EFICACITATEA ȘI SIGURANȚA COMBINAȚIEI (DARUNAVIRUM+COBICISTATUM)

Mecanismul de acțiune

Darunavir este un inhibitor al dimerizării și al activității catalitice a proteazei HIV-1 (KD 4.5 x 10⁻¹² M). Inhibă selectiv scindarea poliproteinelor HIV codate GagPol în celulele infectate de virus, prevenind astfel formarea de particule virale mature infectante [1].

Cobicistat este un inhibitor pe bază de mecanism al citocromului P450 din subfamilia CYP3A. Inhibarea metabolizării mediate de CYP3A de către cobicistat crește expunerea sistemică a substraturilor CYP3A la medicamente cum este darunavir, pentru care biodisponibilitatea este limitată și timpul de înjumătățire este scurtat datorită metabolizării dependente de CYP3A.

Eficacitatea Combinației (Darunavirum+Cobicistatium)

Eficacitatea combinației dintre darunavir 800 mg și cobicistat 150 mg, administrată o dată pe zi, la pacienții infectați cu HIV, **netratați și tratați anterior cu TAR** (terapie antiretrovirală) a fost demonstrată de rezultatele provenite din 3 studii clinice.

- ❖ **Studiul clinic GS-US-216-0130: studiu pivot care a stat la baza autorizării centralizate a medicamentului Rezolsta**

Design: studiu deschis, de fază III, cu un singur braț

Criterii de includere în studiu:

1. vârstă ≥18 ani
2. diagnostic de infecție HIV 1
3. naivi la TAR sau tratați anterior cu TAR (s-a considerat că un pacient a fost anterior tratat cu TAR dacă el a avut un regim stabil antiretroviral, timp de cel puțin 12 săptămâni anterior screening-ului)
4. genotip (la screening) fără mutații ce ar determina rezistență la darunavir
5. niveluri plasmatice ARN HIV-1 ≥ 1000 copii/ml
6. electrocardiogramă normală (ECG)
7. transaminaze hepatice ≤ 2.5 × limita superioară a normalului (LSN)
8. bilirubina totală ≤ 1.5 mg/dL
9. funcție hematologică adecvată
10. amilaza serică ≤ 2 × LSN și lipaza serică ≤ 3 × LSN
11. funcție renală adecvată: rata de filtrare glomerulară estimată ≥ 80 mL/min

Criterii de non-includere în studiu:

1. diagnosticarea recentă (cu 30 de zile anterior participării la screening) a sindromului imunodeficienței umane
2. hepatita acută confirmată sau suspectată înainte cu 30 de zile de participarea la studiu
3. administrarea unui tratament antiviral pentru hepatita C sau anticiparea administrării acestuia pe parcursul desfășurării studiului



4. boală hepatică activă sau decompensată (ciroză)
5. istoric de boală neoplazică în ultimii 5 ani sau afecțiune oncologică prezentă, cu excepția sindromului Kaposi cutanat
6. infecții active, severe ce necesită tratament parenteral antibiotic sau antifungic cu 30 de zile înainte de participarea la screening
7. alăptare
8. test + de sarcină

Obiectiv principal: procentul de pacienți care au prezentat orice eveniment advers de grad 3 și 4 de la înrolarea în studiu și până în săptămâna 24

Obiective secundare:

- procentul de pacienți care prezintă ARN HIV-1 < 50 de copii/ml în săptămâna 24
- procentul de pacienți care prezintă ARN HIV-1 < 50 de copii/ml în săptămâna 48
- variația medie a numărului de celule CD4+ începând de la înrolarea în studiu și până în săptămâna 24
- variația medie a numărului de celule CD4+ începând de la înrolarea în studiu și până în săptămâna 48
- procentul de pacienți care au prezentat orice eveniment advers ce a necesitat tratament de urgență până în săptămâna 24
- procentul de pacienți care au prezentat orice eveniment advers ce a necesitat întreruperea medicației de studiu până în săptămâna 24
- procentul de pacienți care au prezentat orice eveniment advers ce a necesitat tratament de urgență până în săptămâna 48
- procentul de pacienți care au prezentat orice eveniment advers ce a necesitat întreruperea medicației de studiu până în săptămâna 48

Tratamentul administrat: darunavir 800 mg o dată pe zi +cobicistat 150 mg o dată pe zi + regim de tratament de fond selectat de investigator format din 2 INRT active

Tratamentul a fost administrat timp de 48 de săptămâni. După 48 de săptămâni, pacienții au avut opțiunea de a continua studiul, participând în faza de extensie a acestuia.

Opțiuni de INRT permise în studiu: emtricitabină (FTC)/tenofovir disoproxil fumarat (TDF), zidovudină+FTC/TDF, abacavir (ABC)+TDF, ABC+FTC/TDF, ABC+lamivudine (3TC), sau didanozină (DDI)+FTC.

Nr. de pacienți înrolați în studiu și stratificarea lor: 313 pacienți, dintre care 295 au fost naivi la tratamentul antiretroviral, iar 18 pacienți au primit în prealabil terapie antiretrovirală

Rezultatele obținute în săptămâna 24 și respectiv în săptămâna 48 sunt prezentate în tabelele următoare:



Tabelul 1: Rezultate obținute în săptămâna 24

	GS-US-216-0130		
Rezultate în săptămâna 24	Pacienți netratați anterior cu TAR, care au primit darunavir/cobicistat 800/150 mg q.d. + 2 INRT N = 295	Pacienți tratați anterior cu TAR, care au primit darunavir/cobicistat 800/150 mg q.d. + 2 INRT N = 18	Toți subiecții care au primit darunavir/cobicistat 800/150 mg q.d. + 2 INRT N = 313
Procentul de pacienți care au prezentat orice eveniment advers de grad 3 și 4 de la înrolarea în studiu și până în săptămâna 24	5,4%	11,1%	16,5%
Nr. de pacienți care au prezentat ARN HIV-1 < 50 copii/ml (n%)	247 (83,7%)	11 (61,1%)	258 (82,4%)
95% CI^a	79,0-87,8	35,7-82,7	77,8-86,5
Nr. de pacienți care au prezentat eșec virusologic la săptămâna 24 (n%)	29 (9,8%)	7 (38,9%)	36 (11,5%)
Nr. de pacienți care au prezentat ARN HIV-1 ≥ 50 copii/ml (n%)	17 (5,8%)	5 (27,8%)	22 (7%)
Nr. de pacienți care au întrerupt medicația de studiu datorită lipsei de eficacitate	0	0	0
Nr. de pacienți care au întrerupt medicația de studiu datorită altor motive și ultimul nivel ARN HIV-1 ≥ 50 copii/ml (n%)	12 (4,1%)	2 (11,1%)	14 (4,5%)
Nr. de pacienți la care nu s-a detectat viremia în săptămâna 24 (n%)	19 (6,4%)	0	19 (6,1%)
Nr. de pacienți care au întrerupt medicația de studiu datorită evenimentelor adverse/decesului (n%)	14 (4,7%)	0	14 (4,5%)
Nr. de pacienți care au întrerupt medicația de studiu datorită altor motive și ultimul nivel ARN HIV-1 < 50 copii/ml (n%)	3 (1%)	0	3 (1%)
Nr. de pacienți care au prezentat orice eveniment advers ce a necesitat tratament de urgență începând de la înrolarea în studiu și până în săptămâna 24	88,1%	83,3%	
Variația medie a ARN HIV1 log față de momentul inițial (log10 copii / ml)	-3,00 (0,788)	-2,56 (1,459)	-2,98 (0,842)
Variația medie a numărului de celule CD4+ față de momentul inițial^b	+133	+88	+131

^a intervalul de încredere

^b Ultima observație efectuată anterior imputării



Tabelul 2 : Rezultate obținute în săptămâna 48

	GS-US-216-0130		
Rezultate în săptămâna 48	Netratați anterior darunavir/cobicistat 800/150 mg q.d. + OBR^c N = 295	Tratați anterior darunavir/cobicistat 800/150 mg q.d. + OBR N = 18	Toți subiecții darunavir/cobicistat 800/150 mg q.d. + OBR N = 313
Nr. de pacienți care au prezentat ARN HIV1 < 50 copii/ml^a	244 (82,7%)	9 (50,0%)	253 (80,8%)
95% CI	77,9-86,8	26,0-74,0	76,0-85,0
Nr. de pacienți care au prezentat eșec virusologic în săptămâna 48 (n%)	24 (8,1%)	9 (50%)	33 (10,5%)
Procentul de pacienți care au prezentat orice eveniment advers ce a necesitat tratament de urgență începând de la inițierea tratamentului și până în săptămâna 48	91.5%	88.9%	
Procentul de pacienți care au prezentat orice eveniment advers ce a necesitat întreruperea medicației de studiu începând de la inițierea tratamentului și până în săptămâna 48	5.4 %	0%	
Variația medie a ARN HIV1 log față de momentul inițial (log₁₀ copii/ ml)	-3,01	-2,39	-2,97
Variația medie a numărului de celule CD4+ față de momentul inițial^b	+174	+102	+170

^a Imputări conform algoritmului TLOVR (time to loss of virologic response)

^b Ultima observație efectuată anterior imputării

^c OBR=regimuri de bază optimizate

❖ **Studiul clinic ARTEMIS sau TMC114-C211: studiu suportiv care a stat la baza autorizării centralizate a medicamentului Rezolsta**

Design: randomizat, controlat, de fază III, cu regim deschis

Criterii de includere în studiu:

1. vârstă ≥18 ani
2. diagnostic de infecție HIV 1
3. naivi la TAR
4. genotip (la screening) fără mutații ce ar determina rezistență la darunavir
5. niveluri plasmatice ARN HIV-1 ≥ 5000 copii/ml



Criterii de non-includere în studiu:

1. infecție primară cu virusul imunodeficienței umane
2. speranța de viață sub 6 luni
3. funcție hepatică semnificativ alterată (inclusiv decompensare hepatică)
4. CLCr < 70 mL/min
5. orice boală activă clinic semnificativă (disfuncție cardiacă, pancreatită, infecție virală acută) care ar determina în opinia investigatorului un impact negativ asupra siguranței pacientului sau ar influența nefavorabil obiectivele studiului
6. alăptare
7. test + de sarcină

Obiectiv primar: demonstrarea non-inferiorității răspunsului virusologic la 48 de săptămâni definit ca încărcătură virală <50 copii/ml, utilizând combinația darunavir 800mg + ritonavir 100 mg versus combinația lopinavir 800 mg + ritonavir 200 mg, ambele tratamente fiind asociate cu fumarat de tenofovir disoproxil și emtricitabină

Obiective secundare:

- procentul de pacienți care au prezentat încărcătura virală <400 copii/ml în săptămâna 48
- procentul de pacienți care au prezentat o reducere a încărcăturii virale $\geq 2 \log_{10}$ copii/ml în săptămâna 48 față de momentul inițial
- variația mediană a încărcăturii virale determinată de la inițierea tratamentului și până în săptămâna 48 ($\log_{10}$ copii/ml)
- variația mediană a numărului CD4+ față de momentul inițial ($\times 10^6/l$) determinată la 48 de săptămâni și respectiv la 96 de săptămâni

Tratamentele administrate au fost:

- combinația darunavir 800mg + ritonavir 100 mg o dată pe zi asociată cu fumarat de tenofovir disoproxil 300 mg o dată pe zi și emtricitabină 200 mg o dată pe zi *sau*
- combinația lopinavir 800 mg + ritonavir 200 mg o dată pe zi (sau lopinavir 400 mg + ritonavir 100 mg de 2X/zi pentru țările în care nu este aprobată o singură administrare pe zi) asociată cu fumarat de tenofovir disoproxil 300 mg o dată pe zi și emtricitabină 200 mg o dată pe zi

Durata administrării medicamentelor investigate a fost de maxim 192 de săptămâni.

Nr. de pacienți înrolați în studiu: 689 pacienți, dintre care 343 pacienți au primit combinația darunavir 800mg + ritonavir 100 mg și respectiv 346 pacienți au primit combinația lopinavir 800 mg + ritonavir 200 mg

Tabelele de mai jos prezintă datele de eficacitate obținute în urma analizelor efectuate la 48 de săptămâni și la 96 de săptămâni:





Tabel 3: Rezultate obținute în săptămâna 48

Parametrii determinați în săptămâna 48	ARTEMIS				
	darunavir/ ritonavir 800/100mg/zi	lopinavir/ ritonavir 800/200mg/zi	Diferența tratamente (95% CI pentru diferență)	între	CI
Parametrii primari	N	N			
Populația per protocol cu încărcătura virală <50 copii/ml, n(%)	340	285 (83,8)	346	271 (78,3)	5,5 [-0,4; 11,4]
Populația aflată în intenție de tratament cu încărcătura virală <50 copii/ml, n(%)	343	287 (83,7)	346	271 (78,3)	5,3 [-0,5; 11,2]
Parametrii secundari					
Populația aflată în intenție de tratament cu încărcătura virală <400 copii/ml, n(%)	343	301 (87,8)	346	295 (85,3)	2,5 [-2,6; 7,6]
Populația aflată în intenție de tratament cu o reducere a încărcăturii virale $\geq 2 \log_{10}$ copii/ml în săptămâna 48 față de momentul inițial, n(%)	343	294 (85,7)	346	293 (84,7)	1,0 [-4,3; 6,3]
Variația mediană a încărcăturii virale în săptămâna 48 față de momentul inițial ($\log_{10}$ copii/ ml) la populația aflată în intenție de tratament	343	-2,77 (0,064)	346	-2,65 (0,068)	-0,11 [-0,30; 0,07]
Variația mediană a numărului CD4+ față de momentul inițial ($\times 10^6/l$) determinată la 48 de săptămâni la populația aflată în intenție de tratament	342	154 (7,4)	345	161 (7,1)	-7 [-27; 13]

N= nr. de pacienți; CI=interval de încredere



Tabel 4: Rezultate obținute în săptămâna 96

ARTEMIS

Parametrii determinați în săptămâna 96	darunavir/ ritonavir 800/100 mg /zi N = 343	lopinavir/ ritonavir 800/200 mg /zi N = 346	Diferența între tratamente (95% CI pentru diferență)
Procentul de pacienți care au prezentat ARN HIV1 < 50 copii/ml ^a	79,0% (271)	70,8% (245)	8,2% (1,7; 14,7)
Variația mediană a numărului CD4+ față de momentul inițial (x10 ⁶ /l)	+171	+188	

^a Imputări conform algoritmului TLOVR

Non-inferioritatea răspunsului virologic la tratamentul cu darunavir/ritonavir (definită ca procentul de pacienți cu nivel plasmatic ARN HIV 1 < 50 copii/ml) comparativ cu lopinavir/ritonavir a fost demonstrată în analiza efectuată la 48 de săptămâni (la limita de non-inferioritate predefinită de 12%) atât pentru populația aflată în intenție de tratament (ITT), cât și pentru populația per protocol (PP). Aceste rezultate au fost confirmate în analiza datelor obținute după 96 și respectiv 192 săptămâni de tratament.

❖ **Studiul clinic ODIN sau TMC114-TiDP31-C229: studiu suportiv care a stat la baza autorizării centralizate a medicamentului Rezolsta**

Design: randomizat, controlat, de fază III, cu regim deschis

Criterii de includere în studiu:

1. vârstă ≥18 ani
2. diagnostic de infecție HIV 1
3. tratați anterior cu TAR
4. genotip fără mutații ce ar determina rezistență la darunavir (de exemplu, V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V)
5. niveluri plasmatice ARN HIV1 la screening > 1000 copii/ml



Criterii de non-includere în studiu:

1. prezența unor afecțiuni active care corespund definiției stadiului clinic 4 WHO, cu excepția: sarcomului cutanat stabil Kaposi și sindromului Wasting
2. administrarea anterioară de efavirenz, tipranavir sau/și darunavir
3. speranța de viață sub 12 luni
4. disfuncție semnificativă hepatică
5. boală clinic semnificativă, activă (TBC, disfuncție cardiacă, pancreatită, infecție virală acută) care în opinia investigatorului ar afecta siguranța pacientului sau ar influența nefavorabil obiectivele studiului
6. sarcina
7. alăptare

Tratamentul administrat:

- darunavir 800 mg + ritonavir 100mg /zi + un regim de tratament selectat de investigator format din ≥ 2 INRT active
- darunavir 600 mg + ritonavir 100mg X2/zi + un regim de tratament selectat de investigator format din ≥ 2 INRT active

Tratamentul a fost administrat timp de 48 de săptămâni.

Obiectiv primar: demonstrarea non-inferiorității combinației darunavir 800mg+ritonavir100 mg o dată pe zi, versus combinația darunavir 600mg+ritonavir100 mg de două ori pe zi, în ceea ce privește răspunsul virusologic determinat la 48 de săptămâni (definit ca încărcătură virală <50 copii/ml)

Tabelul de mai jos prezintă rezultatele obținute la 48 de săptămâni.





Tabel 5: Rezultate obținute în săptămâna 48

ODIN				
Rezultate	Săptămâna 48			Diferența dintre tratamente (95% CI pentru diferență)
	darunvir/ritonavir 800/100 mg o dată pe zi + ≥ 2 INRT		darunvir/ritonavir 600/100 mg de 2 ori pe zi + ≥ 2 INRT	
	N = 294		N = 296	
ARN HIV1 < 50 copii/ml^a	72,1% (212)		70,9% (210)	1,2% (6,1; 8,5) ^b
Cu ARN HIV inițial (copii/ml)				
< 100000	77,6% (198/255)		73,2% (194/265)	4,4% (3,0; 11,9)
≥ 100000	35,9% (14/39)		51,6% (16/31)	15,7% (39,2; 7,7)
Cu număr inițial de celule CD4+ (x 10⁶/l)				
≥ 100	75,1% (184/245)		72,5% (187/258)	2,6% (5,1; 10,3)
< 100	57,1% (28/49)		60,5% (23/38)	3,4% (24,5; 17,8)
Cu clase HIV1				
Tip B	70,4% (126/179)		64,3% (128/199)	6,1% (3,4; 15,6)
Tip AE	90,5% (38/42)		91,2% (31/34)	0,7% (14,0; 12,6)
Tip C	72,7% (32/44)		78,8% (26/33)	6,1% (2,6; 13,7)
Altele^c	55,2% (16/29)		83,3% (25/30)	28,2% (51,0; 5,3)
Variația mediană a numărului CD4+ față de momentul inițial (x 10⁶/l)^e	+108		+112	5 ^d (25; 16)

^a Imputări conform algoritmului TLOVR

^b Pe baza aproximării normale a diferenței în % de răspuns

^c Clase A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF și CRF06_CPX

^d Diferențe în medie e Ultima observație efectuată anterior imputării

La 48 de săptămâni combinația darunavir+ritonavir 800+100mg o dată pe zi a prezentat un răspuns virusologic non-inferior celui prezentat de combinația dintre darunavir+ritonavir 600+100 mg administrată de două ori pe zi pentru populația aflată în intenție de tratament și pentru populația per protocol (la limita de non-inferioritate predefinită de 12%).

Dezvoltarea rezistenței la tratamentul cu darunavir

Rezultatele studiului cu protocol GS-US-216-0130 obținute în săptămâna 24, au evidențiat că rezistența la darunavir sau la inhibitorii de protează și la inhibitorii nucleozidici de revers transcriptază a fost rară. Nivelul scăzut de dezvoltare a rezistenței la darunavir a fost observat și în celelalte două studii prezentate.



Date privind siguranța clinică a medicamentului Rezolsta

❖ **Cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost:**

- ✓ cefalee
- ✓ greață, diaree
- ✓ erupție cutanată (inclusiv eruptiv maculară, maculopapulară, eritematoasă, prurit, erupție cutanată tranzitorie, erupție cutanată tranzitorie generalizată și dermatită alergică)

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

- ✓ hipersensibilitate
- ✓ anorexie
- ✓ diabet zaharat,
- ✓ hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie
- ✓ vise neobișnuite
- ✓ vărsături,
- ✓ dureri abdominale, distensie abdominală, dispepsie, flatulență,
- ✓ creșterea nivelului enzimelor pancreatice
- ✓ creșterea nivelului enzimelor hepatice
- ✓ angioedem, prurit, urticarie
- ✓ mialgie
- ✓ oboseală
- ✓ valori crescute ale creatininei sanguine

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

- ✓ sindrom inflamator de reconstituire imună
- ✓ pancreatită acută
- ✓ hepatită*, hepatită citolitică
- ✓ osteonecroză*
- ✓ ginecomastie*
- ✓ astenie

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

- ✓ reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice*,
- ✓ sindrom Stevens Johnson*

❖ **Reacțiile adverse raportate cu frecvență necunoscută au fost:**

- ✓ necroliză epidermală toxică*,
- ✓ pustuloză exantematoasă generalizată, acută

*aceste reacții adverse nu au fost raportate în studiile clinice darunavir/cobicistat, dar au fost raportate în cazul tratamentului darunavir/ritonavir și există posibilitatea de raportare și în cazul darunavir/cobicistat



Contraindicații de administrare a combinației (darunavir+cobicistat)

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați:
 - ✓ Hipromeloză
 - ✓ Dioxid de siliciu coloidal
 - ✓ Celuloză microcristalină silicifiată
 - ✓ Crospovidonă
 - ✓ Stearat de magneziu,
 - ✓ Alcool polivinilic - parțial hidrolizat
 - ✓ Macrogol 3350
 - ✓ Dioxid de titan (E 171)
 - ✓ Talc
 - ✓ Oxid roșu de fier,
 - ✓ Oxid negru de fier
- pacienții cu insuficiență hepatică severă (Clasa C ChildPugh)

Este contraindicată administrarea concomitentă cu următoarele medicamente din cauza riscului de pierdere a efectului terapeutic:

- carbamazepină, fenobarbital, fenitoină (anticonvulsivante)
- rifampicină (antimicobacterian)
- sunătoare (Hypericum perforatum) (medicament din plante)

Este contraindicată administrarea concomitentă cu următoarele medicamente din cauza riscului de reacții adverse grave și/sau care pun viața în pericol:

- ✓ alfuzosin (antagonist de receptori adrenergici alfa 1)
 - ✓ amiodaronă, bepridil, dronedaronă, chinidină, ranolazină, lidocaină administrată sistemic
- (antiaritmice /antianginoase)
- ✓ astemizol, terfenadină (antihistaminice)
 - ✓ colchicina, atunci când este utilizată la pacienții cu insuficiență renală și/sau hepatică (medicament pentru gută)
 - ✓ rifampicină (antimicobacterian)
 - ✓ derivați de ergot (de exemplu dihidroergotamină, ergometrină, ergotamină, metilergonovină)
 - ✓ cisapridă (medicament pentru motilitatea gastro-intestinală)
 - ✓ lurasidonă, pimozidă, quetiapină, sertindol (antipsihotice / neuroleptice)
 - ✓ elbasvir/grazoprevir (medicamente antivirale cu acțiune directă în tratamentul hepatitei cu virus C)
 - ✓ triazolam, midazolam administrat oral (pentru precauții privind administrarea parenterală a midazolam) (sedative/hipnotice)
 - ✓ sildenafil în cazul în care este utilizat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare, avanafil
- (inhibitori PDE-5)
- ✓ simvastatină și lovastatină (inhibitori de HMGCoA reductază)
 - ✓ ticagrelor (inhibitor al agregării plachetare).



4. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

La data întocmirii acestui raport,

HAS: Raportul de evaluare a combinației (darunavir+cobicistat) utilizată pentru tratarea infecției cu HIV tipul 1, întocmit de autoritatea de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Franța a fost publicat pe site-ul instituției la data de 6 aprilie 2016 și cuprinde avizul nefavorabil rambursării combinației amintite prin sistemul de sănătate francez. Raportul prezintă rezultatele provenite din 2 studii clinice de fază III, fără brațe de control: studiul clinic cu protocol GS-US-216-0130 și studiul clinic cu protocol GS-US-236-0118. Rezultatele prezentate au fost considerate insuficiente pentru a putea fi apreciată eficacitatea, tolerabilitatea și siguranța medicamentului Rezolsta. Prin urmare, existența beneficiului terapeutic prezentat de acest medicament nu a putut fi demonstrată. Concluzia experților francezi a fost că Rezolsta nu face parte din strategia terapeutică de combatere a infecției virale cu virusul imunodeficienței umane, tipul 1 [3].

SMC: Consorțiul Scoțian al Medicamentului a publicat pe site-ul oficial raportul de evaluare a combinației (darunavir+cobicistat) utilizată ca terapie pentru infecția cu HIV-1, cu aviz pozitiv de rambursare (SMC nr. 1081/15) [4]. Raportul amintește de studiile de bioechivalență de fază I, GS-US-216-0115 și TMC114IFD001, cu regim deschis de administrare a medicamentelor investigate, ale căror rezultate au evidențiat echivalența dintre darunavir+cobicistat și darunavir+ritonavir, în termeni de expunere la darunavir timp de 24 de ore. A fost menționat și studiul cu protocol TMC114IFD1003, prin care s-a demonstrat echivalența dintre asocierea darunavir- cobicistat și combinația acestora.

Alte studii amintite în raport au fost: studiul pivot care a stat la baza autorizării centralizate a medicamentului Rezolsta (studiul cu protocol NCT01440569 sau GS-US-216-0130) și studiul ARDENT care a demonstrat că medicamentul darunavir+ritonavir comparativ cu atazanavir+ritonavir este echivalent sub aspectul incidenței eșecului la tratament, dar este superior în ceea ce privește tolerabilitatea.

Experții clinicieni consultați de evaluatorii scoțieni au recomandat administrarea combinației (darunavir+cobicistat) la pacienții care prezintă intoleranță la ritonavir. Precizăm că recomandarea de rambursare a combinației darunavir+ cobicistat nu include nicio restricție de administrare față de RCP Rezolsta.

NICE: Institutul Național de Excelență în Sănătate și Îngrijiri Medicale din Anglia nu a publicat raportul de evaluare a combinației (darunavir+cobicistat).

IQWiG: Institutul pentru Evaluarea Calității și Eficienței în Asistența Medicală din Germania nu a publicat evaluarea combinației (darunavir+cobicistat) ca terapie a infecției cu HIV.

G-BA: Rezoluția pentru medicamentul Rezolsta nu a fost publicată pe site-ul Comitetului Federal Comun din Germania.



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 28 aprilie 2017, menționat la 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* și totalizează 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, Combinații Lamivudinum + Zidovudinum, Abacavirum + lamivudinum, Combinații (abacavirum + lamivudinum + zidovudinum), Enfuvirtidum, Dolutegravirum.

6. INFECȚIA 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 puținele țări din Europa centrală și de Sud-Est în care un număr mare de persoane afectate de HIV/SIDA sunt în viață [5].

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

În perioada 2005-2011 incidența HIV în România a fluctuat prezentând o tendință generală de creștere 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 predominantă de transmitere în România este cea heterosexuale (peste 60% din cazuri noi din 2011).

Creșterea incidenței HIV observată în anii recenti 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 intensității activităților de schimb de seringi,
- transmiterea pe cale homosexuală.

În anul 2011 au fost înregistrate 11 cazuri de nou-născuți infectați 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 infecției HIV, este menținerea profilului de țară cu incidența redusă a HIV, prin adoptare de măsuri comprehensive de prevenire și reducere a riscurilor adaptate la nevoile 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 profilaxia 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 diagnosticați cu HIV/SIDA se impune și asigurarea continuă de îngrijiri și 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 și coordonare intersectorială (reînființarea Comisiei naționale multisectoriale HIV/SIDA) sau interinstituțională în cadrul Ministerului Sănătății (în supravegherea epidemiologică HIV);
- eficientizarea capacității de management programatic și intervenție prin:
 - optimizarea structurală și funcțională a managementului de program, inclusiv prin susținerea unei unități de management a programului și achiziție centralizată a tratamentului antiretroviral,
 - ameliorarea sistemelor informaționale de suport pentru implementarea programelor și supravegherea acestor boli transmisibile (ex. HIV), cu asigurarea integrării diferitelor componente informatice sau a interoperabilității diverselor soluții,
 - creșterea gradului de valorificare a datelor existente, realizarea de studii/cercetări operaționale pentru o mai bună fundamentare a intervențiilor implementate în cadrul programelor/sub-programelor specifice, o mai bună monitorizare, evaluare a rezultatelor și impactului acestora pentru 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 de asistență a comunităților cu probleme,
- susținerea prevenției primare a HIV prin vizarea indivizilor sau a grupurilor de risc, vulnerabile sau dezavantajate, efectuată 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 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 și aplicarea tratamentului indicat de ghidurile medicale actuale), respectarea drepturilor persoanelor seropozitive în serviciile de sănătate și combaterea stigmei,
- asigurarea accesului la serviciile de prevenție secundară, acolo unde este cazul, de monitorizare clinico-biologică, tratament și la programele nutriționale, conform ghidurilor clinice naționale,
- minimizarea riscului biologic ocupațional la personalul din sistemul medical și din sistemul de asistență socială.

7. RECOMANDĂRILE GHIDURILOR CLINICE PRIVIND TRATAMENTUL INFECȚIEI HIV

Ghidul Societății Europene pentru SIDA, publicat în octombrie 2016 [6] 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)



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 și 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



Tabel nr. 7: Schema de tratament alternativă

Schema		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 dispropoxil). 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.

Situațiile în care se recomandă schimbarea tratamentului antiretroviral la pacienții 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.



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 terapeutice 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 eșecul 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 [7], 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 $\leq$ 350 celule/mm³,
 - ✚ 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/mm³),
 - 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 substituiți 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
PI	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	Ajustarea dozei de metadonă Se recomandă utilizarea prezervativelor
NVP (nevirapina)	Rifampicina Hormoni estrogeni contraceptivi	Substituirea NVP cu EFV Se recomandă utilizarea prezervativelor

În ghidul clinic publicat de Asociația Britanică HIV (BHIVA) [8] se recomandă ca toți pacienții suspecți 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.



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 $\leq 100,000$ 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. INFORMAȚII PRIVIND RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE UE

Conform declarației pe propria răspundere a companiei deținătoare a autorizației de punere pe piață, medicamentul cu DCI Combinații (Darunavirum+Cobicistatum) este rambursat în 17 state membre ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Republica Cehă, Croația, Danemarca, Grecia, Italia, Letonia, Lituania, Luxemburg, Marea Britanie (Scoția), Olanda, Portugalia, Slovenia, Spania, Suedia, Ungaria.

9. PUNCTAJ

Criterii de evaluare	Punctaj
DCI noi curative care se adresează unei patologii infecțioase, transmisibile, cu impact major asupra sănătății publice	55
Numărul de state membre UE în care Rezolsta este compensat -17 state	25
TOTAL	80

10. CONCLUZII

Conform O.M.S. 487/2017 care a modificat și a completat O.M.S. 861/2014, O.M.S. 1200/2014 și O.M.S. 387/2015, medicamentul cu **DCI Combinații (Darunavirum+Cobicistatum)** întrunește punctajul de **admitere 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.*

11. RECOMANDĂRI

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



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

12. Referințe Bibliografice

1. Rezumatul Caracteristicilor Produsului Rezolsta 800 mg/150 mg comprimate filmate, versiunea publicată în 24 Aprilie 2017
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 20 janvier 2016 darunavir/cobicistat, https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14430_REZOLSTA_PIC_INS_Avis3_CT14430.pdf
4. Scottish Medical Consortium darunavir 800mg, cobicistat 150mg film-coated tablet (Rezolsta®), SMC No. (1081/15), https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/darunavir_cobicistat_Rezolsta_FINAL_July_2015_Amended_05.08.15_for_website.pdf
5. Guvernul României - Hotărârea nr. 1028 din 18 noiembrie 2014 privind aprobarea *Strategiei naționale de sănătate 2014 - 2020 și a Planului de acțiuni pe perioada 2014 - 2020 pentru implementarea Strategiei naționale*, M.Of. nr. 891 din 8 decembrie 2014
6. European AIDS Clinical Society Guidelines 2016 version 8.2, January 2017
7. World Health Organization Guidelines on HIV/AIDS 2016
8. British HIV Association, *Treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy*, 2016 interim update

Șef DETM

DR. VLAD NEGULESCU