



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: RILPIVIRINUM

INDICAȚIE

ÎN ASOCIERE CU ALTE MEDICAMENTE ANTIRETROVIRALE, ESTE INDICAT PENTRU TRATAMENTUL INFECȚIEI CU VIRUSUL IMUNODEFICIENȚEI UMANE TIP 1 (HIV-1) LA PACIENȚII CU VÂRSTA DE 12 ANI ȘI PESTE, NETRATAȚI ANTERIOR CU MEDICAMENTE ANTIRETROVIRALE, CU O ÎNCĂRCĂTURĂ VIRALĂ ARN HIV-1 ≤ 100000

Data depunerii dosarului

16.05.2017

Numărul dosarului

25798

PUNCTAJ: 80



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Rilpivirinum

1.2. DC: Edurant 25 mg comprimate filmate

1.3 Cod ATC: J05AG05

1.4 Data eliberării APP: 28.11.2011

1.5. Deținătorul de APP: Janssen-Cilag International NV, Belgia reprezentată de Johnson & Johnson România S.R.L.

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	comprimate filmate
Concentrația	25 mg
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

Prețul cu amănuntul pe ambalaj

1045.24 lei

Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică

34.84 lei/cpr.

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

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Edurant, în asociere cu alte medicamente antiretrovirale, este indicat pentru tratamentul infecției cu virusul imunodeficienței umane tip 1 (HIV-1) la pacienții cu vârsta de 12 ani și peste, netratați anterior cu medicamente antiretrovirale, cu o încărcătură virală $ARN\ HIV-1 \leq 100000$ copii/ml. Utilizarea EDURANT trebuie să fie ghidată de testarea genotipică a rezistenței	1 cpr. de 25 mg o dată pe zi	Tratament cronic

Ajustarea dozei

- doza trebuie crescută la 50 mg (două comprimate de 25 mg fiecare) administrat o dată pe zi, la pacienții cărora li se administrează concomitent rifabutină,
- când administrarea concomitentă de rifabutină este oprită, doza de rilpivirin trebuie scăzută la 25 mg o dată pe zi.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

- informațiile privind utilizarea EDURANT la pacienții cu vârsta > 65 ani sunt limitate,
- nu este necesară ajustarea dozei de EDURANT la pacienții vârstnici,
- se recomandă precauție în utilizarea la această grupă de pacienți.

Insuficiență renală

- EDURANT a fost studiat preponderent la pacienții cu funcție renală normală,
- nu este necesară ajustarea dozei de rilpivirină la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată,



- în insuficiența renală severă sau boală renală în stadiu terminal, rilpivirina trebuie utilizată cu precauție; asocierea dintre rilpivirină și un inhibitor puternic al CYP3A (de exemplu, un inhibitor de proteaza HIV potențat de ritonavir) trebuie utilizată numai dacă beneficiile terapeutice depășesc riscurile, pentru această categorie de pacienți,
- tratamentul cu rilpivirină a determinat creșteri ușoare precoce ale valorilor medii ale creatininei serice, care au rămas nemodificate de-a lungul timpului și nu au fost considerate clinic relevante.

Insuficiență hepatică

- datele privind utilizarea EDURANT la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasa A sau B conform clasificării Child-Pugh) sunt limitate,
- nu este necesară ajustarea dozei de EDURANT la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată,
- se recomandă utilizarea cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică moderată,
- EDURANT nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C conform clasificării Child-Pugh); medicamentul nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Copii și adolescenți Siguranța și eficacitatea EDURANT la copiii și adolescenții cu vârsta < 12 ani nu au fost încă stabilite din lipsa datelor disponibile.

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 reverstrascriptazei (NRTI)
- Inhibitori non-nucleozidici ai reverstrascriptazei (NNRTI)
- Inhibitorii de protează (PI)
- Inhibitorii fuziunii (FI)
- Inhibitorii integraziei (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 MEDICAMENTULUI RILPIVIRIN

Mecanismul de acțiune

Rilpivirina este un INNRT diarilpirimidinic al HIV-1. Activitatea rilpivirinei este mediată prin inhibarea necompetitivă a reverstranscriptazei (RT) HIV-1. Rilpivirina nu inhibă polimerazele celulare α , β și γ ale ADN-ului uman.

Eficacitatea medicamentului Rilpivirin

Dovezile privind eficacitatea rilpivirinei provin din analiza datelor în săptămâna 96 și constituie rezultatele a două studii clinice randomizate, de tip dublu-orb, controlate activ, de fază III: TMC278-C209 (ECHO) și TMC278-C215 (THRIVE).

Studiile au fost identice ca design, randomizate, de fază III dublu-orb, cu excepția regimului optimizat de bază (ROB).

În analiza de eficacitate la săptămâna 96, rata răspunsului virologic [încărcătură virală nedetectabilă confirmată (ARN HIV-1 < 50 copii/ml)] a fost evaluată la pacienții tratați cu rilpivirină 25 mg o dată pe zi adăugat unui ROB, în comparație cu pacienții tratați cu efavirenz 600 mg o dată pe zi adăugat unui ROB. În fiecare dintre aceste studii s-a demonstrat o **eficacitate similară a rilpivirinei**, demonstrând astfel **non-inferioritatea față de efavirenz**.

Studiul clinic ECHO (TMC278-TiDP6-C209)

La acest studiu au participat 680 de pacienți care au fost randomizați 1:1 pentru a primi una din următoarele scheme terapeutice:

- 25 mg rilpivirin + TDF/FTC (tenofovir disoproxil fumarat și emtricitabină), N=346 pacienți randomizați în brațul investigațional,
- 600 mg efavirenz + TDF/FTC (N=344, brațul de control).

Studiul a avut o durată de 96 săptămâni și a urmărit demonstrarea non-inferiorității rilpivirinei comparativ cu efavirenz.

Obiectivul principal – răspunsul virologic (definit ca rezultatele a două încărcături virologice consecutive în săptămâna 48) < 50 copii/mL; limita de non-inferioritate în săptămâna 48 a fost stabilită la 12%

Obiective secundare:

- non-inferioritatea răspunsului virologic în săptămâna 48 (procentul de pacienți care prezintă răspuns virologic confirmat, definit ca încărcătură virală plasmatică < 50 HIV-1 ARN copii/mL), pentru limita non-inferioritate, 10%,
- eficacitatea superioară a medicamentului rilpivirin comparativ cu grupul de control, dacă non-inferioritatea a fost demonstrată,
- activitatea antivirală,
- modificarea imunologică (determinată prin numărarea celulelor CD4+)
- evaluarea evoluției genotipului viral,
- evaluarea și compararea toleranței și profilului de siguranță al rilpivirinei, comparativ cu grupul de control.



Tabelul nr. I – Rezultatele obținute din studiul clinic ECHO

ANALIZA PRIMARĂ (ITT – 48 săptăm)		
Grup	RILPIVIRIN (N=346)	CONTROL (N=344)
Rata de răspuns	83.2 [78.9, 86.8]	83.6 [79.3, 87.2]
Comparare rezultatelor	-0.4 (diferența rilpivirin vs. control) [-5.9, 5.2], p<0.0001 pentru limita de non-inferioritate de 10%, p=0.0007 pentru superioritate p=0,89	
ANALIZA SECUNDARĂ (Per protocol – 48 săptăm)		
Grup	RILPIVIRIN (N=335)	CONTROL (N=330)
Rata de răspuns	84.6 [80.2, 88.1]	84.3 [79.9, 87.9]
Comparare rezultatelor	0.2 (diferența rilpivirin vs. control) [-5.2, 5.7], p<0.0001 pentru limita de non-inferioritate de 10%, p=0.0003 pentru superioritate p=0,93	
Populația aflată în intenție de tratament (ITT) – 48 săptăm.		
Activitatea antivirală		
Global Răsp.virologic <50 copii/ml Veff (pacienți la care a fost confirmată încărcarea virală ≥50 copii/ml după ce au prezentat răspuns la tratament sau la care nu s-a înregistrat supresie - nu aveau încărcare virală < 50 copii/ml iar tratamentul a fost discontinuat datorită lipsei sa pierderii eficacității)	RILPIVIRIN (N=346) 287 (82.9%) 38 (11%)	CONTROL (N=344) 285 (82.8%) 15 (4.4%)
Încărcarea virală inițială ≤100 000 copii/ml Răsp.virologic <50 copii/ml Veff	RILPIVIRIN (N=181) 162 (89.5%) 9 (5%)	CONTROL (N=163) 136 (83.4%) 5 (3.1%)
Încărcarea virală inițială >100 000 copii/ml Răsp.virologic <50 copii/ml Veff	RILPIVIRIN (N=165) 125 (75.8%) 29 (17.6%)	CONTROL (N=181) 149 (82.3%) 10 (5.5%)
Răsp.virologic <50 copii/ml	RILPIVIRIN (N=346) 287 (82.9%) 38 (11%)	CONTROL (N=344) 285 (82.8%) 15 (4.4%)
Modificarea numărului de celule CD 4+		
Grup	RILPIVIRIN (N=346)	CONTROL (N=344)
Valoare absolută CD4+	195.5 [179.5-211.6]	181.6 [165-198.3]
Valoare relativă CD4+	8.6 [7.9-9.2]	8.7 [8.0-9.3]
Compararea rezultatelor	p (valoare absolută a CD4+) = 0.1307 p (valoare relativă a CD4+) = 0.8514	



Studiul clinic THRIVE (TMC278-TiDP6-C215)

La acest studiu au participat 680 de pacienți care au fost randomizați 1:1 pentru a primi una din următoarele scheme terapeutice:

- 25 mg rilpivirin + N(t)RTIs selectate de investigator (N=340),
- 600 mg EFV + N(t)RTIs selectate de investigator (N=338).

Studiul a avut o durată de 96 săptămâni și a urmărit demonstrarea non-inferiorității rilpivirinei comparativ cu efavirenz.

Obiectivul principal – răspunsul virologic (definit ca rezultatele a două încărcături virologice consecutive în săptămâna 48) < 50 copii/mL; limita de non-inferioritate în săptămâna 48 a fost stabilită la 12%

Obiective secundare:

- non-inferioritatea răspunsului virologic în săptămâna 48 (procentul de pacienți care prezintă răspuns virologic confirmat, definit ca încărcătură virală plasmatică < 50 HIV-1 ARN copii/mL), pentru limita non-inferioritate, 10%,
- eficacitatea superioară a medicamentului rilpivirin comparativ cu grupul de control, dacă non-inferioritatea a fost demonstrată,
- activitatea antivirală,
- modificarea imunologică (determinată prin numărarea celulelor CD4+)
- evaluarea evoluției genotipului viral,
- evaluarea și compararea toleranței și profilului de siguranță al rilpivirinei, comparativ cu grupul de control.

În cadrul studiului THRIVE, ROB a constatat din 2 IN(t)RT stabiliți de către investigator: fumarat de tenofovir disoproxil în asociere cu emtricitabină sau zidovudină în asociere cu lamivudină sau abacavir în asociere cu lamivudină. Repartizarea randomizată a fost stratificată în funcție de screening-ul încărcăturii virale și de ROB cu IN(t)RT.

678 de pacienți din studiul THRIVE, au încheiat cele 96 de săptămâni de tratament sau au întrerupt prematur studiul. În analiza coroborată a studiilor ECHO și THRIVE, datele demografice și parametrii la includerea în studiu au fost echilibrate între brațul de tratament cu rilpivirină și brațul de tratament cu efavirenz.

În general, a fost observată apariția rezistenței încrucișate la un alt INNRT aprobat (etravirină, efavirenz, nevirapină) la acei pacienți cu eșec terapeutic la rilpivirină și care au dezvoltat rezistență la rilpivirină.



Tabelul nr. II – Rezultatele obținute din studiul clinic THRIVE

ANALIZA PRIMARĂ (ITT – 48 săptăm)		
Grup	RILPIVIRIN (N=340)	CONTROL (N=338)
Rata de răspuns	86.8 [82.1, 90.4]	83.2 [77.9, 87.5]
Comparare rezultatelor	3.5 (diferența rilpivirin vs. control) [-1.7,8.8], p<0.0001 pentru limita de non-inferioritate de 10%, p<0.0001 pentru superioritate p=0.19	
ANALIZA SECUNDARĂ (Per protocol – 48 săptăm)		
Grup	RILPIVIRIN (N=334)	CONTROL (N=332)
Rata de răspuns	87.3 [82.5, 90.9]	84.0 [78.7, 88.2]
Comparare rezultatelor	3.2 (diferența rilpivirin vs. control) [-1.9, 8.4], p<0.0001 pentru limita de non-inferioritate de 10%, p<0.0001 pentru superioritate p=0.22	
Populația aflată în intenție de tratament (ITT) – 48 săptăm.		
Activitatea antivirală		
Global	RILPIVIRIN (N=340)	CONTROL (N=338)
Răsp.virologic <50 copii/ml	291 (85.6%)	276 (81.7%)
Veff	24 (7.1%)	18 (5.3%)
Încărcarea virală inițială ≤100 000 copii/ml	RILPIVIRIN (N=187)	CONTROL (N=167)
Răsp.virologic <50 copii/ml	170 (90.9%)	140 (83.8%)
Veff	5 (2.7%)	6 (3.6%)
Încărcarea virală inițială >100 000 copii/ml	RILPIVIRIN (N=153)	CONTROL (N=171)
Răsp.virologic <50 copii/ml	121 (79.1%)	136 (79.5%)
Veff	19 (12.4%)	12 (7.0%)
Tratament de fond: Tenofovir/emtricitabină	RILPIVIRIN (N=204)	CONTROL (N=202)
Răsp.virologic <50 copii/ml	172 (84.3%)	165 (81.7%)
Veff	14 (6.9%)	8 (4.0%)
Tratament de fond: Zidovudină/lamivudină	RILPIVIRIN (N=101)	CONTROL (N=103)
Răsp.virologic <50 copii/ml	88 (87.1)	83 (80.6%)
Veff	9 (8.9%)	7 (6.8%)
Tratament de fond: Abacavir/lamivudină	RILPIVIRIN (N=35)	CONTROL (N=33)
Răsp.virologic <50 copii/ml	31 (88.6)	28 (84.8%)
Veff	1 (2.9%)	3 (9.1%)
Modificarea numărului de celule CD 4+		
Grup	RILPIVIRIN (N=339)	CONTROL (N=338)
Valoare absolută CD4+	188.6 [174.1-203.2]	170.7 [154.5-186.8]
Valoare relativă CD4+	8.3 [7.7-8.9]	8.0 [7.4-8.6]
Compararea rezultatelor	p (valoare absolută a CD4+) = 0.0915 p (valoare relativă a CD4+) = 0.4266	



Concluzii privind eficacitatea clinică a medicamentului Rilpivirin

În urma analizei rezultatelor obținute din studiile clinice ECHO și THRIVE a fost demonstrat că rilpivirin s-a dovedit **non-inferior** față de standardul terapeutic, efavirenz, în tratamentul pacienților adulți diagnosticați cu HIV-1, naivi la tratamentul antiretroviral.

Generalizarea non-inferiorității medicamentului rilpivirin comparativ cu EFV, pentru pacienții care prezintă niveluri mici de celule CD4 și încărcare virală mare, este discutabilă. Probleme majore, care influențează disponibilitatea opțiunilor terapeutice de linia a doua sunt: rata de eșec virusologic și dezvoltarea mutațiilor rezistente.

Analize desfășurate după finalizarea studiilor au confirmat că dezvoltarea rezistenței se produce la pacienți care prezintă încărcare virală inițială mare; aceștia au rate de răspuns virologic mai mici și rate de eșec al terapiei mai mari comparativ cu EFV. La pacienții cu încărcare virală $\leq 100\,000$ copii/ml, eficacitatea medicamentului rilpivirin a fost comparabilă cu a efavirenzului dar riscul dezvoltării mutațiilor rezistente este mai mic față de EFV.

Studiul TMC278-C204

- ❖ studiu randomizat, controlat activ, de fază IIb,
- ❖ au fost înrolați pacienți adulți infectați cu HIV-1 care nu au primit tratament anterior cu antiretrovirale,
- ❖ design-ul a inclus două faze:
 - ✓ etapa inițială de tip parțial orb, pentru stabilire a dozei [tratament orb cu (rilpivirină)] timp de până la 96 de săptămâni,
 - ✓ etapă deschisă, de lungă durată în care pacienții repartizați randomizat inițial pentru a primi una dintre cele trei doze de rilpivirină, au fost tratați toți cu rilpivirină 25 mg o dată pe zi în plus față de ROB, după stabilirea dozei pentru studiile de fază III,
- ❖ în ambele faze, la pacienții din brațul de control s-a administrat efavirenz 600 mg o dată pe zi în plus față de ROB,
- ❖ ROB a inclus 2 IN(t)RT stabiliți de către investigator: zidovudină în asociere cu lamivudină sau fumarat de tenofovir disoproxil în asociere cu emtricitabină,
- ❖ studiul TMC278-C204 a inclus 368 de pacienți adulți infectați cu HIV-1, netratați anterior, care prezentau valori plasmatice ale ARN HIV-1 ≥ 5000 copii/ml și primiseră anterior ≤ 2 săptămâni de tratament cu un IN(t)RT sau inhibitor de protează,
- ❖ pacienții nu au utilizat anterior INNRT și au fost testați în vederea determinării sensibilității la IN(t)RT și absența mutațiilor specifice asociate cu rezistența la INNRT,
- ❖ la 96 de săptămâni, 76% vs. 71% dintre pacienți prezentau ARN HIV-1 < 50 copii/ml (rilpivirină 25 mg, n= 93 versus efavirenz n= 89),
- ❖ creșterea medie a nr. de celule CD4 +, față de momentul inițial, a fost de 146×10^6 celule/l la pacienții tratați cu rilpivirină 25 mg și de 160×10^6 celule/l la pacienții tratați cu efavirenz,
- ❖ 74% dintre pacienții care au răspuns la tratament la săptămâna 96 și au primit rilpivirină au rămas cu încărcătură virală nedetectabilă (ARN HIV-1 < 50 copii/ml) la săptămâna 240 față de 81% dintre pacienții care au primit efavirenz. Nu au fost identificate probleme referitoare la siguranță în cadrul analizei din săptămâna 240.

În practica clinică medicamentul rilpivirin poate fi considerat o opțiune de tratament dacă încărcarea virală impune schimbarea tratamentului cu medicamente mai eficiente.



Date privind siguranța clinică a medicamentului Rilpivirin

Medicamentul Rilpivirin prezintă un profil de siguranță bun și este, în general, bine tolerat. Cele mai frecvente evenimente adverse raportate în grupul rilpivirin au fost:

- ✓ greață,
- ✓ amețală,
- ✓ vise anormale,
- ✓ cefalee.

În primele 4 săptămâni de tratament, profilul de siguranță al medicamentului rilpivirin a fost superior grupului de control. După primele 4 săptămâni frecvența reacțiilor adverse a scăzut dar s-au constatat diferențe în profilul de siguranță în favoarea medicamentului rilpivirin.

Cazurile de anxietate, vise anormale, iritații, dermatite au fost mai frecvente după tratamentul cu efavirenz în timp ce mai multe cazuri de depresie s-au înregistrat în grupul rilpivirinei. Problemele hepatice au fost ușoare pentru ambele tratamente: 3 pacienți au raportat evenimente adverse hepatice de grad 4 după rilpivirină, niciunul sever; cei 3 pacienți prezentau coinfecție cu virusul hepatitei.

Funcția renală a fost redusă pentru rilpivirină comparativ cu grupul de control.

În concluzie, **siguranța medicamentului rilpivirin este considerată acceptabilă** dacă se respectă indicațiile de utilizare aprobate.

Copii și adolescenți

În studiul clinic de fază II (TMC278 C213), deschis, cu un singur braț de tratament, au fost înrolați adolescenți cu infecție HIV-1, netratați anterior cu antiretrovirale și cu greutatea corporală de minimum 32 kg în vederea testării farmacocineticii, siguranței, tolerabilității și eficacității tratamentului cu rilpivirină 25 mg administrat o dată pe zi, în asocieră cu ROB la alegerea investigatorului care conține doi INRT.

36 pacienți au efectuat cel puțin 48 săptămâni de tratament sau au întrerupt tratamentul mai devreme:

- ✓ vârsta medie a fost de 14,5 ani (interval: 12 -17 ani),
- ✓ 55,6% erau de sex feminin,
- ✓ 88,9% erau de culoare, iar 11,1% de origine asiatică,
- ✓ media ARN HIV-1 plasmatic la momentul inițial a fost de 4,8 log₁₀ copii/ml,
- ✓ media numărului de celule CD4 + la momentul inițial a fost de 414 x 10⁶ celule/l (interval: 25 până la 983 x 10⁶ celule/l),
- ✓ 72,2% dintre pacienți prezentau ARN HIV-1 < 50 copii/ml în săptămâna 48 (TLOVR),
- ✓ 78.6% pacienți care la momentul inițial aveau o încărcătură virală ≤ 100000 copii/ml au răspuns la tratament comparativ cu 50%, dintre cei care aveau inițial o încărcătură virală > 100000 copii/ml,
- ✓ eșecul virusologic a fost înregistrat în 22,2% dintre cazuri; procentul de eșec virusologic a fost mai mic la subiecții care la momentul inițial aveau o încărcătură virală ≤ 100000 copii/ml (17,9%), față de cei care la momentul inițial aveau o încărcătură virală la > 100000 copii/ml (37,5%),
- ✓ mutații de rezistență la rilpivirină au fost observate la 62,5% dintre subiecții cu eșec virusologic,
- ✓ la 4 din cei 5 subiecți, s-a observat și rezistență la INRT,
- ✓ un subiect a întrerupt tratamentul din cauza unui eveniment advers și 1 subiect a întrerupt tratamentul din alte motive decât eveniment advers sau eșec virusologic.
- ✓ în săptămâna 48, creșterea medie a numărului de celule CD4 + față de valoarea inițială a fost de 201,2 x 10⁶ celule/l.



4. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

La data întocmirii acestui raport,

HAS: Autoritatea de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale nu a evaluat medicamentul Rilpivirin indicat în terapia infecției cu HIV. Nu există raport de evaluare publicat pe site-ul oficial.

SMC: Consorțiul Scoțian al Medicamentului a publicat următoarele informații referitoare la medicamentul Rilpivirin:

- avizul pozitiv de rambursare pentru tratamentul infecției cu HIV [3], *în asociere cu alte medicamente antiretrovirale, la pacienții adulți, netratați anterior cu medicamente antiretrovirale, cu o încărcătură virală ARN HIV-1 ≤ 100000 copii/ml*; documentul precizează că:
 - ✓ virusul HIV atacă sistemul imunitar,
 - ✓ nu există nici un tratament curativ pentru HIV, doar terapii care încetinesc progresia virusului și prelungesc viața,
 - ✓ se recomandă utilizarea unei combinații de medicamente antiretrovirale, deoarece virusul HIV se poate adapta rapid pentru a opri un singur medicament,
 - ✓ studiile clinice au arătat că rilpivirin (în asociere cu alte medicamente antiretrovirale) a redus nivelurile HIV din sânge, comparativ cu un medicament similar, la pacienții care nu au primit anterior tratament antiretroviral,
 - ✓ în cadrul studiilor, mai puțini pacienți au raportat efecte secundare după rilpivirin comparativ cu alte medicamente,
 - ✓ SMC a acceptat rilpivirina în asociere cu alte medicamente antiretrovirale pentru tratamentul infecției HIV-1, considerând că și-a dovedit cost-eficacitate,
- acceptul privind rambursarea, în indicația: *în asociere cu alte medicamente antiretrovirale, pentru tratamentul infecției cu virusul imunodeficienței umane tip 1 (HIV-1), la pacienții cu vârsta cuprinsă între 12 și 18 ani și peste, netratați anterior cu medicamente antiretrovirale, care prezintă o încărcătură virală ARN HIV-1 ≤ 100000 copii/ml* [4].

NICE: Institutul Național de Excelență în Sănătate și Îngrijiri Medicale din Marea Britanie nu a evaluat medicamentul Rilpivirin.

IQWiG: Institutul pentru Evaluarea Calității și Eficienței în Asistența Medicală din Germania a publicat raportul de evaluare pentru medicamentul Rilpivirin indicat „*în asociere cu alte medicamente antiretrovirale, pentru tratamentul infecției HIV-1 la copii și adolescenți cu vârsta ≥ 12 ani și <18 ani, naivi la terapia antiretrovirală și care prezintă o încărcare virală ≤ 100 000 copii ARN/mL*” [5].

Comparatorul relevant pentru rilpivirin a fost considerat efavirenz, administrat în asociere cu abacavir și lamivudină. **Nu a fost determinat un beneficiu terapeutic adițional** pentru rilpivirin.

În data de 9 mai 2016 Comitetul Federal a delegat IQWiG să realizeze o reevaluare a medicamentului Rilpivirin [6] necesară datorită modificării indicației terapeutice autorizat de EMA, prin procedură centralizată.

Rezultatele analizate au provenit din studiul clinic TM 278-C213 în care a fost evaluat beneficiul terapeutic pentru rilpivirin versus comparatorul relevant, efavirenz, aprobat în evaluarea anterioară. Informații prezentate de compania solicitantă au fost considerate insuficiente pentru estimarea unui beneficiu adițional pentru rilpivirin. Concluzia a rămas aceeași ca în raportul anterior.



În anul 2012 medicamentul Rilpivirin a fost evaluat pentru indicația „*tratamentul în asociere cu alte medicamente antiretrovirale, pentru infecția HIV-1 la pacienți adulți, naivi la terapia antiretrovirală care prezintă o încărcare virală $\leq 100\,000$ copii ARN/mL*” [7].

Concluzia evaluării a fost că există dovezi privind beneficiul adițional al rilpivirinei dar acesta nu poate fi cuantificat în ceea ce privește simptomatologia gravă/severă și complicațiile tardive datorate încărcăturii virale (răspunsului virologic). Există indicații că prejudiciul cauzat de rilpivirin este mai mic, pentru evenimente adverse neurologice. Atât pentru pacienții bărbați cât și pentru femei există dovezi că rilpivirin prezintă un **beneficiu suplimentar comparativ cu efavirenz**.

G-BA: Comitetului Federal Comun a publicat în iulie 2012, pe site-ul oficial, rezoluția pentru Rilpivirin [8].

Rilpivirin prezintă un **beneficiu terapeutic adițional minor** comparativ cu efavirenz în asociere cu tenofovir + emtricitabină sau abacavir + lamivudină (pentru răspunsul virologic RR=0.65 [0.46;0.93], diferența ratei de incidență în valori absolute 89.3% vs. 83.4% a fost de 5,9%, p=0.017).

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 [6].

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 eficiente 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 [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)

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

Tabelul nr. III 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 copii/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



Tabelul nr.IV- *Schema alternativă de tratament*

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		
ABC/3TC +EFV (vii)	ABC/3TC 600/300 mg, 1 tablet qd + EFV 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 alergii cunoscute 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 disoproxil). 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 terapeuțice 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 $\leq$ 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,



- ❖ femeii 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 ($CD4 < 500$ 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+).

Tabelul nr. V- 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
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)** [9] 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 Rilpivirin este rambursat în 22 de state membre ale Uniunii Europene, în procent de 100%: Austria, Belgia, Bulgaria, Republica Cehă, Danemarca, Estonia, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Letonia, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Polonia, Portugalia, Slovacia (98%), 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 produsul este compensat -22 țări	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 **Rilpivirinum** 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 Rilpivirinum indicat „*în asociere cu alte medicamente antiretrovirale, pentru tratamentul infecției cu virusul imunodeficienței umane tip 1 (HIV-1) la pacienții cu vârsta de 12 ani și peste, netratați anterior cu medicamente antiretrovirale, cu o încărcătură virală ARN HIV-1 ≤ 100000 copii/ml*”.

12. Referințe Bibliografice

1. Rezumatul Caracteristicilor Produsului *Edurant 25 mg comprimate filmate*, versiunea publicată în 22 Iulie 2016,
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. Scottish Medical Consortium *Briefing note Rilpivirine 25 mg film-coated tablet (Edurant)*, SMC No. (758/13.02.2012),
4. Scottish Medical Consortium *Rilpivirine 25 mg film-coated tablet (Edurant)*, SMC No. (1168/08.07.2016),
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, IQWiG Reports – Commission no. A15-55, *Rilpivirine (new therapeutic indication) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V, version 1.0*, 30 March 2016,
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, IQWiG Reports – Addendum to Commission no. A15-55, A16-28, *Rilpivirine (new therapeutic indication) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V, version 1.0*, 25 May 2016,



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

7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, IQWiG Reports – Addendum to Commission no. A12-04, *Rilpivirine– Benefit assessment according to §35a Social Code Book V*, version 1.0, 12 April 2012,
8. Federal Joint Committee *Resolution on the benefit assessment of pharmaceuticals with new active ingredients, in accordance with the German Social Code, Book Five (SGB V), section 35a, Rilpivirine*, publicată în 5 iulie 2012,
9. 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
10. European AIDS Clinical Society Guidelines 2016 version 8.2, January 2017
11. World Health Organization Guidelines on HIV/AIDS 2016
12. British HIV Association, *Treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy*, 2016 interim update

Șef DETM
Dr. Vlad Negulescu