



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 (EMTRICITABINUM+TENOFVIRUM)

INDICAȚIE: ÎN ASOCIERE CU ALTE MEDICAMENTE ANTIRETROVIRALE PENTRU TRATAMENTUL ADULȚILOR ȘI ADOLESCENȚILOR (CU VÂRSTA DE 12 ANI ȘI PESTE, CU GREUTATEA CORPORALĂ DE CEL PUȚIN 35 KG) INFECTAȚI CU VIRUSUL IMUNODEFICIENȚEI UMANE DE TIP 1

Data depunerii dosarului

13.07.2017

Numărul dosarului

28303

PUNCTAJ: 80





1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Combinații (Emtricitabinum+Tenofovirum)
1.2. DC: Descovy 200 mg/10 mg comprimate filmate
1.3 Cod ATC: J05AR17
1.4 Data eliberării APP: 21.04.2017
1.5. Detinatorul de APP: Gilead Sciences International Ltd. - Marea Britanie
1.6. Tip DCI: nouă
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	comprimat filmat
Concentrația	200 mg/10 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	cutie cu 1 flacon din PEID x 30 comprimate filmate

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

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	3149,42
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	104.98/cp

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP-ului Descovy 200 mg/10 mg [1]

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Descovy este indicat în asociere cu alte medicamente antiretrovirale pentru tratamentul adulților și adolescenților (cu vârsta de 12 ani și peste, cu greutatea corporală de cel puțin 35 kg) infectați cu virusul imunodeficienței umane de tip 1 (HIV-1).	Se administrează un comprimat o dată pe zi în asociere cu unul din următoarele medicamente (reprezentând al treilea medicament din schema de tratament pentru HIV): 1. Atazanavir cu ritonavir 2. Atazanavir cu cobicistat 3. Darunavir cu ritonavir 4. Darunavir cu cobicistat 5. Lopinavir cu ritonavir	Nu este specificată durata medie a tratamentului.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei de Descovy la pacienții vârstnici.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei de Descovy la adulți și adolescenți (cu vârsta de cel puțin 12 ani și cu greutatea corporală de cel puțin 35 kg) cu o valoare estimată a clearance-ului creatininei (ClCr) ≥ 30 ml/minut.

Nu trebuie inițiată administrarea Descovy la pacienții cu o valoare estimată a ClCr < 30 ml/minut, deoarece sunt disponibile date limitate privind utilizarea Descovy la această grupă de pacienți.

Tratamentul cu Descovy trebuie întrerupt la pacienții la care valoarea estimată a ClCr scade sub 30 ml/minut în timpul tratamentului.



Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de Descovy la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A conform clasificării Child-Pugh) sau moderată (clasa B conform clasificării Child-Pugh). Descovy nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (clasa C conform clasificării Child-Pugh). De aceea, nu se recomandă administrarea de Descovy la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Descovy la copii cu vârsta sub 12 ani sau cu greutatea < 35 kg nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

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 (EMTRICITABINĂ+TENOFIVIR ALAFENAMIDĂ)

Mecanismul de acțiune

Emtricitabina este un inhibitor nucleozidic al reverstranscriptazei și un analog nucleozidic al 2'-deozicitidinei. Emtricitabina este fosforilată de către enzimele celulare cu formarea de emtricitabină trifosfat. Emtricitabina trifosfat inhibă replicarea HIV prin încorporarea în ADN-ul viral prin intermediul reverstranscriptazei HIV (RT), care determină întreruperea lanțului de ADN. Emtricitabina manifestă activitate împotriva HIV-1, HIV-2 și a VHB [1].

Tenofovir alafenamida este un inhibitor nucleotidic al reverstranscriptazei și un promedicament fosfonoamidat al tenofovirului (analog 2'-deoxiadenozin monofosfat). Tenofovir alafenamida pătrunde în celule și din cauza stabilității plasmatice crescute și a activării intracelulare prin hidroliza prin intermediul cathepsinei A, tenofovir alafenamida este mai eficientă decât fumaratul de tenofovir disoproxil în concentrarea tenofovirului în celulele mononucleare din sângele periferic sau celule țintă ale HIV, inclusiv limfocite și macrofage. Tenofovirul intracelular este ulterior fosforilat în metabolitul tenofovir difosfat, activ din punct de vedere farmacologic. Tenofovirul difosfat inhibă replicarea HIV prin încorporarea în ADN-ul viral prin intermediul RT HIV, care determină întreruperea lanțului de ADN. Tenofovirul manifestă activitate împotriva HIV-1, HIV-2 și VHB.

Studii clinice în care a fost evaluată eficacitatea combinației (emtricitabină + tenofovir alafenamidă)

Eficacitatea clinică a combinației (emtricitabină + tenofovir alafenamidă) a fost stabilită în urma studiilor efectuate cu emtricitabină și tenofovir alafenamidă atât la pacienții naivi la tratamentele antiretrovirale cât și la pacienții tratați în prealabil cu medicamente antiretrovirale. Combinația emtricitabină+ tenofovir a fost evaluată în asociere cu alte medicamente antiretrovirale [1].

❖ studii clinice care au înrolat pacienți adulți infectați cu HIV-1, netratați anterior antiretroviral

Studiile clinice cu protocoalele GS-US-292-0104 și GS-US-292-0111 au evaluat eficacitatea a două tratamente antiretrovirale la pacienți care nu au primit în prealabil medicație pentru infecția cu HIV-1.

Principalele criterii de includere în studiile GS-US-292-0104 și GS-US-292-0111 au fost:

- vârsta ≥ 18 ani
- nivelul plasmatic de ARN HIV-1 $\geq 1,000$ copii/ml la screening
- fără medicație anterioară anti-HIV aprobată, sau investigată în cadrul unor studii clinice, în ultimele 6 luni anterior screening-ului, excepție făcând medicația anti-HIV utilizată în profilaxia pre-expunere sau post-expunere
- geotip viral cu sensibilitate la elvitegravir, emtricitabină, sau tenofovir
- EKG fără modificări patologice
- RFG ≥ 50 mL/min conform formulei Cockcroft-Gault



Principalele criterii de non-includere în studiile GS-US-292-0104 și GS-US-292-0111:

- diagnostic recent al infecției cu virusul imunodeficienței umane (cu 30 de zile anterior screening-ului)
- antigen HBs pozitiv
- anticorpi HBC pozitivi
- ciroză decompensată
- test pozitiv de sarcină
- alăptarea
- pacemaker implantat sau alt dispozitiv pentru stimularea cardiacă implantat
- istoric de neoplazie în ultimii 5 ani (anterior screening-ului)
- infecții grave, acute, care necesită antibiotic sau terapie antifungică, în ultimele 30 de zile anterioare vizitei inițiale de studiu
- orice afecțiune care în opinia investigatorului, ar face pacientul neeligibil pentru înrolarea în studiu
- hipersensibilitate sau alergie la excipienții din medicația de studiu

Obiectivul principal valabil pentru ambele studii a fost:

- determinarea procentului de pacienți care au primit combinația emtricitabină 200 mg și tenofovir alafenamidă 10 mg versus procentul de pacienți care au primit combinația emtricitabină 200 mg+tenofovir disoproxil (sub formă de fumarat) 245 mg și prezintă în săptămâna 48 un nivel plasmatic al ARN-HIV-1 < 50 copii/ml

Obiectivele secundare, valabile pentru ambele studii, au fost:

- determinarea procentului de pacienți care au primit fie combinația emtricitabină 200 mg și tenofovir alafenamidă 10 mg fie combinația emtricitabină 200 mg+tenofovir disoproxil (sub formă de fumarat) 245 mg, care prezintă în săptămâna 48 modificări ale densității minerale osoase de la nivelul șoldului sau măduvei spinării
- determinarea procentului de pacienți care au primit fie combinația emtricitabină 200 mg și tenofovir alafenamidă 10 mg fie combinația emtricitabină 200 mg+tenofovir disoproxil (sub formă de fumarat) 245 mg, care prezintă în săptămâna 48 modificări ale valorii creatininei serice
- evaluarea siguranței și tolerabilității combinației emtricitabină 200 mg și tenofovir alafenamidă 10 mg versus combinația emtricitabină 200 mg+tenofovir disoproxil (sub formă de fumarat) 245 mg, în săptămâna 48
- evaluarea eficacității, durabilității răspunsului la tratament, siguranței și tolerabilității combinației emtricitabină 200 mg și tenofovir alafenamidă 10 mg versus combinația emtricitabină 200 mg+tenofovir disoproxil (sub formă de fumarat) 245 mg, în săptămâna 96

Tratamentele au fost randomizate în raport 1:1 și au fost reprezentate de:

- combinația emtricitabină 200 mg și tenofovir alafenamidă 10 mg + combinația elvitegravir 150 mg + cobicistat 150 mg sub formă de comprimat, o dată pe zi (E/C/F/TAF)
- combinația emtricitabină 200 mg+tenofovir disoproxil (sub formă de fumarat) 245 mg o dată pe zi +combinația elvitegravir 150 mg + cobicistat 150 mg sub formă de comprimat, o dată pe zi (E/C/F/TDF).



Rezultatele privind eficacitatea combinației (emtricitabină + tenofovir alafenamidă):

866 de pacienți au fost înrolați pe brațul cu E/C/F/TAF, iar 867 au fost alocați pe brațul cu E/C/F/TDF.

Vârsta medie a pacienților randomizați a fost de 36 ani (interval: 18-76).

Dintre pacienții înrolați în studii, 85% au fost bărbați, 57% au fost rasă caucaziană, 25% au fost de rasă neagră, iar 10% au fost asiatici. 19% dintre pacienți au fost identificați ca hispanici/latino.

Valoarea medie inițială a încărcăturii virale ARN HIV-1 a fost 4,5 log₁₀ copii/ml (interval: 1,3-7,0).

23% dintre pacienții înrolați au prezentat încărcături virale la momentul inițial > 100000 copii/ml. Numărul mediu de celule CD4+ la momentul inițial a fost de 427 celule/mm³ (interval: 0-1360), iar 13% dintre pacienți au prezentat un număr de celule CD4+ < 200 celule/mm³.

Rezultatele cumulate ale tratamentelor administrate până la 48 de săptămâni, respectiv până la 96 de săptămâni au fost:

- 92% dintre pacienții care au primit asocierea E/C/F/TAF au prezentat, în săptămâna 48, ARN HIV-1 < 50 copii/ml, iar 84,4% au prezentat ARN HIV-1 < 20 copii/ml
- 4% dintre pacienții care au primit asocierea E/C/F/TAF au prezentat, în săptămâna 48, ARN HIV-1 ≥ 50 copii/ml
- 87% dintre pacienții care au primit asocierea E/C/F/TAF au prezentat, în săptămâna 96, ARN HIV-1 < 50 copii/ml, iar 81,5% au prezentat ARN HIV-1 < 20 copii/ml
- 5% dintre pacienții care au primit asocierea E/C/F/TAF au prezentat, în săptămâna 96, ARN HIV-1 ≥ 50 copii/ml
- 90% dintre pacienții care au primit asocierea E/C/F/TDF au prezentat, în săptămâna 48, ARN HIV-1 < 50 copii/ml, iar 84,0% au prezentat ARN HIV-1 < 20 copii/ml
- 4% dintre pacienții care au primit asocierea E/C/F/TDF au prezentat, în săptămâna 48, ARN HIV-1 ≥ 50 copii/ml
- 85% dintre pacienții care au primit asocierea E/C/F/TDF au prezentat, în săptămâna 96, ARN HIV-1 < 50 copii/ml, iar 80,2% au prezentat ARN HIV-1 < 20 copii/ml
- 4% dintre pacienții care au primit asocierea E/C/F/TDF au prezentat, în săptămâna 96, ARN HIV-1 ≥ 50 copii/ml.

Asocierea E/C/F/TAF a îndeplinit criteriile de non-inferioritate cu privire la obținerea unui nivel al viremiei ARN HIV-1 < 50 copii/ml comparativ cu terapia asociată E/C/F/TDF.

Creșterea medie de la momentul inițial până în săptămâna 48 a numărului de celule CD4+ a fost de 230 celule/mm³ la pacienții cărora li s-a administrat E/C/F/TAF și respectiv 211 celule/mm³ la pacienții cărora li s-a administrat E/C/F/TDF (p = 0,024).

În săptămâna 96, pentru pacienții cărora li s-a administrat E/C/F/TAF mediana numărului de celule CD4+ a fost de 280 celule/mm³, iar cei care au primit E/C/F/TDF au prezentat mediana numărului de celule CD4+ de 266 celule/mm³ (p = 0,14).



Eficacitatea combinației (emtricitabină + tenofovir alafenamidă) a fost evaluată și în asociere cu darunavir și cobicistat.

În studiul clinic cu protocol GS-US-299-0102 a fost testată această asociere.

Principalele criterii de includere în studiu au fost:

- vârstă ≥ 18 ani
- nivelul plasmatic de ARN HIV-1 $\geq 5,000$ copii/ml
- nr. de celule CD4+ > 50 celule/ μ L
- fără tratament antiretroviral administrat în prealabil
- EKG fără modificări patologice
- RFG ≥ 70 mL/min conform formulei Cockcroft-Gault
- transaminaze $\leq 2.5 \times$ LSN (limita superioară a normalului)
- funcție hematologică în limite normale
- valoarea TSH în limite normale
- bilirubină totală ≤ 1.5 mg/dl
- amilaza serică $\leq 5 \times$ LSN

Principalele criterii de non-includere în studiu:

- diagnostic recent al infecției cu virusul imunodeficienței umane (cu 30 de zile anterior screening-ului)
- antigen HBs pozitiv
- anticorpi HBC pozitivi
- hepatită acută diagnosticată cu 30 de zile anterior screeningului
- ciroză decompensată
- test pozitiv de sarcină
- alăptarea
- pacemaker implantat sau alt dispozitiv pentru stimularea cardiacă implantat
- istoric de neoplazie în ultimii 5 ani (anterior screening-ului) sau neoplazie recent diagnosticată, cu excepția sarcomului Kaposi cutanat sau carcinomului bazal celular, sau neoplaziei rezecate, sau carcinomului scuamos cutanat non-invaziv
- infecții grave, acute, care necesită antibiotic sau terapie antifungică, în ultimele 30 de zile anterior vizitei inițiale de studiu
- orice afecțiune care în opinia investigatorului, ar face pacientul neeligibil pentru înrolarea în studiu

Obiectivul principal a fost:

- determinarea procentului de pacienți care au primit medicația de studiu și care au prezentat în săptămâna 24 un nivel plasmatic al ARN-HIV-1 < 50 copii/ml



Obiectivele secundare au fost:

- determinarea procentului de pacienți care au primit medicația de studiu și care au prezentat în săptămâna 48 un nivel plasmatic al ARN-HIV-1 < 50 copii/ml
- variația față de momentul inițial a valorilor ARN HIV-1 obținute în săptămâna 24
- variația față de momentul inițial a valorilor ARN HIV-1 obținute în săptămâna 48
- variația față de momentul inițial a numărului de celule CD4+ determinate în săptămâna 24
- variația față de momentul inițial a numărului de celule CD4+ determinate în săptămâna 48

Tratamentele au fost randomizate în raport 2:1 și au fost reprezentate de:

- combinația 200mg emtricitabină și tenofovir alafenamidă 10 mg, asociată cu 800 mg darunavir și 150mg cobicistat - sub formă de comprimat combinație cu doze fixe) cu administrare o dată pe zi (combinația cu doze fixe D/C/F/TAF)
- combinația 200mg emtricitabină și 300mg tenofovir disoproxil, asociată cu 800mg darunavir și 150 mg cobicistat, cu administrare o dată pe

Rezultatele privind eficacitatea combinației (emtricitabină + tenofovir alafenamidă):

- 153 de pacienți au participat la studiu, dintre care 103 au primit combinația cu doze fixe D/C/F/TAF, iar 50 de pacienți au primit combinația emtricitabină și tenofovir disoproxil, în asociere cu darunavir și cobicistat

✚ în săptămâna 24,

- 55% dintre pacienții care au primit tratamentul D/C/F/TAF au prezentat o viremie ARN HIV-1 < 20 copii/ml, 75% au prezentat o viremie ARN HIV-1 < 50 copii/ml și 20% au avut viremia ARN HIV-1 ≥ 50 copii/ml.
- 62% dintre pacienții cărora li s-a administrat asocierea darunavir, cobicistat și emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil au prezentat viremia ARN HIV-1 < 20 copii/ml, 74% au prezentat viremia ARN HIV-1 < 50 copii/ml, iar 24% au avut viremia ARN HIV-1 ≥ 50 copii/ml.

✚ în săptămâna 48,

- 63% dintre pacienți tratați cu D/C/F/TAF au prezentat viremia ARN HIV-1 < 20 copii/ml, 75% au prezentat viremia ARN HIV-1 < 50 copii/ml, iar 16% au avut viremia ARN HIV-1 ≥ 50 copii/ml.
- 76% dintre pacienții cărora li s-a administrat asocierea darunavir, cobicistat și emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil au prezentat viremia ARN HIV-1 < 20 copii/ml, 84% au prezentat viremia ARN HIV-1 < 50 copii/ml, iar 12% au avut viremia ARN HIV-1 ≥ 50 copii/ml.

❖ studiu clinic la care au participat pacienți pediatrici infectați cu HIV-1, netratați anterior

În studiul clinic cu protocol GS-US-292-0106 au fost evaluate eficacitatea, siguranța și farmacocinetica combinației dintre emtricitabină și tenofovir alafenamidă (10 mg). Combinația a fost testată în asociere cu elvitegravir și cobicistat sub formă de comprimat, combinație de doze fixe.



Principalele criterii de includere în studiu au fost:

- vârsta 12 ani și < 18 ani la vizita inițială
- greutatea corporală ≥ 35 kg la screening
- nivelul plasmatic al ARN HIV-1 $\geq 1,000$ copii/ml la screening (utilizând testul Roche COBAS TaqMan v2.0)
- genotip viral care prezintă sensibilitate la EVG, FTC and TFV
- fără medicamente antiretrovirale administrate în prealabil (altele decât cele utilizate în prevenția transmiterii infecției cu HIV de la mamă la făt)
- nivelul de celule CD4+ > 100 celule/ μ l
- RFG ≥ 90 mL/min/1.73m²
- EKG fără modificări patologice (sau cu modificări considerate de investigator ca fiind nerelevante clinic)
- absența TBC pulmonare active
- transaminaze hepatice $\leq 5 \times$ LSN
- bilirubina totală ≤ 1.5 mg/dl, sau valori normale ale bilirubinei directe
- funcție hematologică adecvată (nr. absolut de neutrofile $\geq 500/\text{mm}^3$; trombocite $\geq 50,000/\text{mm}^3$; hemoglobină ≥ 8.5 g/dl)
- speranța de viață > 1 an

Principalele criterii de non-includere în studiu au fost:

- diagnostic recent al infecției cu virusul imunodeficienței umane (cu 30 de zile anterior screening-ului)
- antigen HBs pozitiv sau evidența unei infecții cu virusul hepatitic B
- anticorpi HBC pozitivi
- tratament anterior antiretroviral aprobat sau aflat în stadiu experimental
- TBC pulmonar activ sau extra-pulmonar, depistat cu 3 luni anterior vizitei de screening
- anticiparea administrării de rifamicynă pe parcursul studiului pentru infecții mycotice
- ciroză decompensată
- test pozitiv de sarcină
- alăptarea
- pacemaker implantat sau alt dispozitiv pentru stimularea cardiacă implantat
- hipersensibilitate la medicația de studiu
- istoric de hipersensibilitate medicamentoasă sau de alergie medicamentoasă
- istoric de neoplazie în ultimii 5 ani (anterior screening-ului) sau neoplazie recent diagnosticată, cu excepția sarcomului Kaposi cutanat sau carcinomului bazal celular, sau neoplaziei rezecate, sau carcinomului scuamos cutanat non-invaziv
- orice afecțiune gravă, activă sau psihiatrică, care în opinia investigatorului, ar face pacientul neeligibil pentru înrolarea în studiu
- tratament cu imunosupresoare sau chimioterapie administrat în ultimele 3 luni anterior screening-ului, sau anticiparea administrării acestora pe parcursul studiului



Obiectivele principale au fost:

- determinarea parametrilor farmacocinetici AUC pentru elvitegravir și AUC pentru tenofovir alafenamidă
- incidența evenimentelor adverse grave ce au necesitat tratament de urgență
- incidența tuturor evenimentelor adverse ce au necesitat tratament de urgență

Obiectivele secundare au fost:

- determinarea parametrilor farmacocinetici Ct, Cmax, CL aparent and Vz aparent pentru elvitegravir, Cmax, CL aparent și Vz aparent pentru tenofovir alafenamidă, AUC, Cmax, and Ct pentru emtricitabină și cobicistat
- determinarea procentului de pacienți care au primit medicația de studiu și care au prezentat în săptămânile 24 și 48 un nivel plasmatic al ARN-HIV-1 < 50 copii/ml
- determinarea procentului de pacienți care au primit medicația de studiu și care au prezentat în săptămânile 24 și 48 un nivel plasmatic al ARN-HIV-1 < 400 copii/ml
- variația față de momentul inițial a valorilor ARN HIV-1 obținute în săptămânile 24 și 48
- variația față de momentul inițial a numărului de celule CD4+ determinate în săptămânile 24 și 48

Tratamentul a fost administrat în regim deschis și a fost reprezentat de combinația dintre 200mg emtricitabină și tenofovir alafenamidă (10 mg), asociată cu 150 mg elvitegravir și 150 mg cobicistat.

Rezultatele privind eficacitatea combinației (emtricitabină + tenofovir alafenamidă):

La studiu au participat 50 de pacienți.

Vârsta medie a pacienților înrolați a fost de 15 ani (interval: 12-17).

56% dintre pacienți au fost de sex feminin, 12% au fost asiatici, iar 88% au fost de rasă neagră.

La momentul inițial, valoarea plasmatică mediană a viremiei ARN HIV-1 a fost de 4,7 log₁₀ copii/ml, iar numărul median de celule CD4+ a fost 456 celule/mm³ (interval: 95-1110).

22% dintre pacienți au prezentat o valoare plasmatică la momentul inițial a viremiei ARN HIV-1 > 100000 copii/ml.

În săptămâna 48, 92% (46/50) dintre pacienți au prezentat o valoare ARN HIV-1 < 50 copii/ml, similară cu ratele de răspuns la adulții infectați cu HIV-1, netratați anterior. Creșterea medie de la momentul inițial a numărului de celule CD4+ până în săptămâna 48 a fost de 224 celule/mm³. Nu a fost detectată apariția rezistenței la E/C/F/TAF până în săptămâna 48.

Rezultatele privind valorile parametrilor farmacocinetici nu au fost prezentate în acest raport.

❖ studiu clinic care a înrolat pacienți adulți infectați cu HIV-1, cu supresie virusologică

În studiul clinic cu protocol GS-US-311-1089, desfășurat în regim dublu-orb, au fost evaluate eficacitatea și siguranța conversiei tratamentului de la emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil (F/TDF) la emtricitabină/tenofovir alafenamidă (F/TAF), cu menținerea celui de-al treilea medicament antiretroviral.



Principalele criterii de includere în studiu au fost:

- vârsta ≥ 18 ani
- administrarea în ultimele 6 luni anterior screening-ului a medicației antiretrovirale ce a inclus emtricitabină și tenofovir asociate cu un al treilea agent antiretroviral
- nivelul plasmatic al ARN HIV-1 < 50 copii/ml (măsurat cel puțin de 2X folosind același test) în ultimele ≥ 6 luni anterior screening-ului
- niveluri ale viremiei nedetectabile după obținerea unei confirmări a viremiei nedetectabile în ultimul an, sub regim terapeutic ce a inclus emtricitabină, tenofovir și un al treilea agent antiretroviral
- nivelul plasmatic al ARN HIV-1 < 50 copii/ml la screening
- RFG ≥ 50 mL/min conform formulei Cockcroft-Gault
- EKG fără modificări patologice (sau cu modificări considerate de investigator ca fiind nerelevante clinic)
- transaminaze hepatice $\leq 5 \times$ LSN
- bilirubina totală ≤ 1.5 mg/dl, sau valori normale ale bilirubinei directe
- funcție hematologică adecvată (nr. absolut de neutrofile $\geq 500/\text{mm}^3$; trombocite $\geq 50,000/\text{mm}^3$; hemoglobină ≥ 8.5 g/dl)
- amilaza serică $\leq 5 \times$ LSN (pacienții cu amilaza serică $> 5 \times$ LSN au fost considerați eligibili dacă lipaza este $\leq 5 \times$ LSN)

Principalele criterii de non-includere în studiu au fost:

- diagnostic recent al infecției cu virusul imunodeficienței umane (cu 30 de zile anterior screening-ului)
- anticorpi HBC pozitivi și ARN VHC detectabil
- ciroză decompensată
- tratament curent cu bifosfonați administrat pentru afectarea osoasă (de ex. osteoporoză)
- test pozitiv de sarcină
- alăptarea
- pacemaker implantat sau alt dispozitiv pentru stimularea cardiacă implantat
- istoric de neoplazie în ultimii 5 ani (anterior screening-ului) sau neoplazie recent diagnosticată, cu excepția sarcomului Kaposi cutanat sau carcinomului bazal celular, sau neoplaziei rezecate, sau carcinomului scuamos cutanat non-invaziv
- orice afecțiune gravă, activă sau psihiatrică, care în opinia investigatorului, ar face pacientul neeligibil pentru înrolarea în studiu
- infecție activă, gravă care necesită antibiotic parenteral sau antifungic în urmă cu 30 de zile anterioare vizitei 1
- alergie cunoscută la medicația de studiu

Obiectivul principal a fost:

- determinarea procentului de pacienți care au primit medicația de studiu și care au prezentat în săptămâna 48 un nivel plasmatic al ARN-HIV-1 < 50 copii/ml



Obiectivele secundare au fost:

- determinarea procentului de pacienți care au primit medicația de studiu și au prezentat în săptămâna 48 modificări ale densității minerale osoase de la nivelul șoldului sau măduvei spinării, comparativ cu momentul inițial
- determinarea procentului de pacienți care au primit medicația de studiu și au prezentat în săptămâna 96 un nivel plasmatic al ARN-HIV-1 < 50 copii/ml
- determinarea procentului de pacienți care au primit medicația de studiu și au prezentat în săptămânile 48 și 96 un nivel plasmatic al ARN-HIV-1 < 20 copii/ml
- variația față de momentul inițial a numărului de celule CD4+ determinat în săptămânile 48 și 96
- variația față de momentul inițial a densității minerale osoase de la nivelul șoldului și măduvei spinării în săptămâna 96

Tratamentul a fost administrat în regim dublu-orb și a fost reprezentate de:

- 200mg emtricitabină/300 mg fumarat de tenofovir disoproxil (F/TDF) + un agent antiretroviral
- 200mg emtricitabină/10 mg tenofovir alafenamidă (F/TAF) + un agent antiretroviral sau 200mg emtricitabină/25 mg tenofovir alafenamidă (F/TAF) + un agent antiretroviral

Rezultatele privind eficacitatea combinației (emtricitabină + tenofovir alafenamidă):

Au fost înrolați 663 pacienți adulți infectați cu HIV-1 care prezentau supresie virusologică. Aceștia au fost randomizați într-un raport de 1:1, fie pentru conversia la Descovy (n = 333), fie pentru a rămâne la schema de tratament inițială cu emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil (n = 330).

Din cei 333 de pacienți care au primit noul medicament, 155 au fost alocați la emtricitabină/tenofovir alafenamidă 10mg, iar 178 au primit emtricitabină/tenofovir alafenamidă 25mg.

Pacienții au fost stratificați în funcție de clasa celui de-al treilea medicament din cadrul schemei de tratament anterioare.

La momentul inițial, 46% dintre pacienți au primit emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil în asociere cu un inhibitor de protează (PI) potențat, iar 54% dintre pacienți au fost tratați cu emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil în asociere cu un al treilea medicament nepotențat.

94% dintre pacienții aflați pe schema de tratament conținând emtricitabină+tenofovir alafenamidă au prezentat în săptămâna 48, viremia ARN HIV-1 < 50 copii/ml, iar < 1% dintre ei au avut viremia ARN HIV-1 ≥ 50 copii/ml.

93% dintre pacienții aflați pe schema de tratament inițială au prezentat în săptămâna 48, viremia ARN HIV-1 < 50 copii/ml, iar 2% dintre ei au avut viremia ARN HIV-1 ≥ 50 copii/ml.

91,6% dintre pacienții care au primit anterior înrolării în studiu tratament cu inhibitori de protează, iar în studiu au primit combinația emtricitabină+tenofovir alafenamidă asociată inhibitorului de protează au prezentat în săptămâna 48, viremia ARN HIV-1 < 50 copii/ml, iar 96,6% dintre pacienții care au primit anterior înrolării în studiu tratament cu un medicament antiretroviral altul decât inhibitorul de protează, iar în studiu au primit combinația emtricitabină+tenofovir alafenamidă asociată medicamentului antiretroviral primit inițial, au prezentat în săptămâna 48, viremia ARN HIV-1 < 50 copii/ml.



92,7% dintre pacienții care au primit anterior înrolării în studiu tratament cu inhibitori de protează, iar în studiu au continuat tratamentul urmat în prealabil (F/TDF+PI), au prezentat în săptămâna 48, viremia ARN HIV-1 < 50 copii/ml, iar 93,3% dintre pacienții care au primit anterior înrolării în studiu tratament cu un alt medicament decât inhibitorul de protează, iar în studiu au continuat tratamentul administrat în prealabil au prezentat în săptămâna 48, viremia ARN HIV-1 < 50 copii/ml.

Profilul de siguranță pentru combinația (emtricitabină + tenofovir alafenamidă)

Conform rezultatelor provenite din studiile clinice GS-US-292-0104 și GS-US-292-0111, evenimentele adverse raportate frecvent au fost: cefalee, amețeli, diaree, vărsături, durere abdominală, flatulență, erupție cutanată tranzitorie, vise neobișnuite și oboseală; greața a fost raportată foarte frecvent [1].

Alte evenimente adverse observate cu o frecvență mai scăzută au fost: artralgia, pruritul și dispepsia.

Anemia și angioedemul nu au fost observate în studiile clinice efectuate cu medicamente care conțin F/TAF, dar au fost raportate în studiile clinice sau ulterior punerii pe piață a emtricitabinei, în cazul utilizării în asociere cu alte medicamente antiretrovirale.

În timpul terapiei antiretrovirale au fost raportate creșteri ale greutateii corporale, ale concentrațiilor lipidelor plasmatică și ale glicemiei.

În studiile efectuate la pacienți netratați anterior, emtricitabina și tenofovir alafenamida administrate în asociere cu elvitegravir și cobicistat sub formă de comprimat cu combinație cu doze fixe au fost asociate cu reduceri mai mici ale densității minerale osoase (DMO) comparativ cu E/C/F/TDF după 144 săptămâni de tratament, conform măsurării prin absorbtometrie duală cu raze X (DXA) la nivelul șoldului (modificarea medie: -0,8% față de -3,4%, $p < 0,001$) și coloanei vertebrale lombare (modificarea medie: -0,9% față de -3,0%, $p < 0,001$). În aceste studii, combinația dintre emtricitabină și tenofovir alafenamida (asociată cu elvitegravir și cobicistat), după 144 săptămâni de tratament a influențat într-o măsură mai mică parametrii de siguranță renală (măsurați după 144 săptămâni de tratament prin RFG_{CG} și raportul proteine – creatinină în urină și după 96 săptămâni de tratament prin raportul albumină – creatinină în urină) comparativ cu E/C/F/TDF. După 144 săptămâni de tratament, niciun pacient nu a întrerupt E/C/F/TAF din cauza unui eveniment advers renal cauzat de tratament, comparativ cu 12 subiecți care au întrerupt E/C/F/TDF ($p < 0,001$).

Într-un alt studiu clinic, combinația dintre emtricitabină și tenofovir alafenamidă asociată cu darunavir și cobicistat sub formă de comprimat cu combinație cu doze fixe a fost, de asemenea, asociată cu reduceri mai mici ale DMO (determinată prin analiza DXA la nivelul șoldului și al coloanei vertebrale lombare) după 48 săptămâni de tratament și a influențat într-o măsură mai mică parametrii de siguranță renală după 48 săptămâni, comparativ cu darunavir, cobicistat, emtricitabină și fumarat de tenofovir disoproxil.

Îmbunătățiri ale DMO după 96 de săptămâni de tratament, s-a observat și în studiul clinic care a înrolat pacienți adulți cu supresie virologică care au trecut de la o schemă de tratament conținând TDF la Descovy, comparativ cu modificările minime observate în condițiile menținerii schemei de tratament conținând TDF (analiza DXA la nivelul șoldului a evidențiat o modificare medie față de momentul inițial de 1,9% față de -0,3%, $p < 0,001$ iar la nivelul coloanei vertebrale a fost observată o modificare medie față de momentul inițial de 2,2% față de -0,2%, $p < 0,001$).



4. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

4.1. HAS – Beneficiul terapeutic actual pentru Descovy este substanțial

Medicamentul Descovy a fost propus spre rambursare în procent de 100% în urma evaluării tehnice a autorităților competente din Franța, care au considerat că beneficiul terapeutic adus de acest medicament, administrat în asociere cu alte antiretrovirale pentru infecția cu virusul imunodeficienței umane tipul 1, este important [4]. Raportul publicat pe site-ul oficial în 12 iulie 2017 prezintă rezultatele studiului clinic cu protocol GS-US-311-1089, obținute la 48 și la 96 de săptămâni (rezultatele obținute la 48 de săptămâni sunt prezentate la punctul 3).

Analiza datelor obținute la 96 de săptămâni în populația cuprinsă în analiza principală a eficacității (care a inclus toți pacienții randomizați care au primit cel puțin o doză de medicament investigat) a evidențiat următoarele:

- ✓ procentul de pacienți cu succes virusologic (ARN HIV <50 copii/ml) a fost de 88,6% în grupul tratat cu Descovy și respectiv de 89,1% în grupul care a primit Truvada, diferența dintre tratamente [95%CI] fiind de -0,5 [-5,3; 4,4];
- ✓ procentul de pacienți care au prezentat eșec terapeutic a fost de 2,4% în grupul tratat cu Descovy și de 0,6 % în cel tratat cu Truvada
- ✓ absența datelor virusologice a fost observată la 9% dintre pacienții care au primit Descovy și la 10,3% dintre pacienții care au primit Truvada
- ✓ procentul de pacienți cu succes virusologic (ARN HIV <20 copii/ml) a fost de 83,5% în grupul tratat cu Descovy și respectiv de 86,1% în grupul care a primit Truvada, diferența dintre tratamente [95%CI] fiind de -2,5 [-8,0; 3,0].

Analiza datelor obținute la 96 de săptămâni în populația per protocol (care a inclus toți pacienții randomizați care au primit cel puțin o doză de tratament și care au participat la studiu fără a încălca criteriile de violare majoră a protocolului de studiu) a relevat că procentul de pacienți cu succes virusologic (ARN HIV <50 copii/ml) a fost de 98,3% în grupul tratat cu Descovy și respectiv de 99,3% în grupul care a primit Truvada, diferența dintre tratamente [95%CI] fiind de -1,0 [-3,0; 1,0].

În ceea ce privește variația mediană a numărului de limfocite T CD4+, de la includerea în studiu și până în săptămâna 96, rezultatele obținute în cele grupuri de tratament au fost comparabile: în grupul tratat cu Descovy s-a obținut o valoare de $+51 \pm 198,6$ celule/mm³ versus $+47 \pm 169,3$ celule/mm³ în grupul tratat cu Truvada, existând o diferență între cele două tratamente de 4 celule/mm³, CI 95% [-25; 34].

În ceea ce privește dezvoltarea rezistenței la tratamentul administrat, s-a observat că din 4 pacienți care au fost testați în săptămâna 96 pentru detectarea mutațiilor în grupul tratat cu Descovy doar unul a prezentat o mutație asociată cu rezistența la inhibitorii nucleozidici de reverstranscriptază (M184 V/I). În grupul tratat cu Truvada, au fost testați 3 pacienți și niciunul nu a prezentat mutații asociate cu dezvoltarea rezistenței la tratament.

Profilurile de siguranță ale celor două medicamente au fost în general comparabile.



În săptămâna 96, în grupul tratat cu Descovy:

- ✓ 91% dintre pacienți au raportat cel puțin un eveniment advers, care în 12,6% din cazuri a fost cauzat de tratamentul administrat,
- ✓ 7,8% au prezentat un eveniment advers de grad 3-4, care în 0,6% din cazuri a fost determinat de tratamentul administrat,
- ✓ 8,1 % au prezentat un eveniment advers grav și niciunul nu a fost asociat cu medicamentul investigat.

În săptămâna 96, în grupul tratat cu Truvada:

- ✓ 87,9% dintre pacienți au raportat cel puțin un eveniment advers, care în 14,8% din cazuri a fost cauzat de tratamentul administrat,
- ✓ 8,5% au prezentat un eveniment advers de grad 3-4, care în 0,6% din cazuri a fost determinat de tratamentul administrat,
- ✓ 8,8 % au prezentat un eveniment advers grav și niciunul nu a fost asociat cu medicamentul investigat.

Studiul a evidențiat o îmbunătățire modestă a parametrilor intermediari ai funcției renale și a masei osoase la 48 și 96 săptămâni, la pacienții care au trecut la Descovy, comparativ cu cei care au menținut tratamentul inițial cu Truvada:

- variația modestă a creatininei (-0.08 mg/dl cu Descovy comparativ cu 0,04 mg /dl cu Truvada) și a ratei de filtrare glomerulară (RFG_e CKD-EPI: 5,2% față de 3,1%),
- creșterea cu 2% a densității minerale osoase la nivelul șoldului și a coloanei vertebrale.

În plus, administrarea medicamentului Descovy, comparativ cu Truvada, a fost asociată cu un nivel crescut al valorilor parametrilor lipidici (colesterol, trigliceride, LDLc).

Evaluatorii francezi au apreciat că modificările parametrilor lipidici, ai funcției renale și ai masei osoase sunt dificil de interpretat în contextul trecerii de la un medicament la altul, iar măsurarea densității minerale osoase nu reprezintă un bun predictor al riscului de fractură.

Persistența pe termen lung a efectelor benefice determinate de administrarea medicamentului Descovy asupra funcției renale și a masei osoase precum și impactul privind reducerea riscului de fracturi și nefrotoxicitate (insuficiență renală și tubulopatie proximală inclusiv sindromul Fanconi) urmează a fi de demonstrat prin alte studii clinice.

Datele disponibile nu au permis efectuarea unei comparații între Descovy și un alt regim terapeutic fără tenofovir, în special pentru pacienții cu insuficiență renală sau care prezentau factori de risc pentru boala renală, sau factori de risc pentru apariția fracturilor.

Având în vedere limitările privind eficacitatea și siguranța medicamentului Descovy, impactul acestuia asupra morbidității, mortalității și calității vieții pacienților, nu a putut fi apreciat.

Conform evaluatorilor francezi, Descovy reprezintă o opțiune terapeutică de linia a II-a pentru infecția cu HIV-1 și o alternativă la Truvada. Acest medicament se adresează următoarelor categorii de pacienți:

- ✓ pacienți naivi la tratamentul antiretroviral, pentru care se recomandă triterapia cu 2 NRTI (emtricitabină/tenofovir sau abacavir/lamivudină) + un al treilea agent (IP, NNRTI sau INI) având în vedere următoarele aspecte: prezența riscului potențial semnificativ de toxicitate renală și afectare a metabolismului fosfo-calcic



și absența datelor din studii clinice privind comparația între Descovy și alte variante terapeutice disponibile, la pacienții naivi.

- ✓ la adolescenți și pacienți cu insuficiență renală moderată (clearance-ul estimat al creatininei ≥ 30 ml/min).

O altă concluzie a evaluatorilor francezi a fost că Descovy nu prezintă niciun beneficiu adițional comparativ cu Truvada.

4.2. SMC – Se recomandă utilizarea medicamentului Descovy

Consortiul Scoțian al Medicamentului a publicat avizul pozitiv de rambursare a combinației (emtricitabină+tenofovir alafenamidă) pentru tratamentul infecției cu HIV, aceasta reprezentând o alternativă la combinația (emtricitabină+tenofovir disoproxil) care poate fi administrată populației pediatrice (vârsta peste 12 ani). Raportul de evaluare a medicamentului Descovy nu a fost publicat. [5].

4.3. NICE– Nu a evaluat medicamentului Descovy

Institutul Național de Excelență în Sănătate și Îngrijiri Medicale din Marea Britanie nu a publicat raportul de evaluare a combinației (emtricitabină+tenofovir alafenamidă).

4.4.1. IQWiG – Beneficiu terapeutic adițional minor pentru combinația (emtricitabină/tenofovir alafenamidă) față de alte terapii antiretrovirale

Beneficiul terapeutic al combinației emtricitabină+tenofovir alafenamidă a fost evaluat la 4 grupuri de pacienți (conform raportului A16-30 publicat în septembrie 2016 și completat în octombrie 2016) [6]:

I – pacienți adulți, naivi la tratamentul antiretroviral

- comparatorii propuși de experții Comitetului Federal din Germania au fost: inhibitori nucleozidici de revers transcriptază: tenofovir disoproxil + emtricitabină sau abacavir + lamivudină, asociați cu: efavirenz, sau rilpivirinum, sau dolutegravir

II - pacienți adolescenți (cu vârsta ≥ 12 ani și greutatea corporală ≤ 35 kg) naivi la tratamentul antiretroviral

- comparatorul propus de experții Comitetului Federal din Germania a fost: efavirenz/abacavir/lamivudină

IIIa.-pacienți adulți, care au primit în prealabil terapie antiretrovirală

- comparatorul propus de experții Comitetului Federal din Germania a fost: terapia antiretrovirală administrată în prealabil, cu posibilitatea de modificare dacă eșecul virusologic s-a înregistrat, sau s-a dezvoltat rezistența la tratamentul administrat sau au apărut efecte adverse

IIIb.- pacienți adulți, care au primit anterior terapie antiretrovirală

- comparatorul propus de experții Comitetului Federal din Germania a fost: terapia antiretrovirală administrată în prealabil, cu posibilitatea de modificare dacă eșecul virusologic s-a înregistrat, sau s-a dezvoltat rezistența la tratamentul administrat sau au apărut efecte adverse

IV-pacienți adolescenți, tratați în prealabil cu terapie antiretrovirală

- comparatorul propus de experții Comitetului Federal din Germania a fost: terapia antiretrovirală administrată în prealabil, cu posibilitatea de modificare dacă eșecul virusologic s-a înregistrat, sau s-a dezvoltat rezistența la tratamentul administrat sau au apărut efecte adverse



Experții germani au analizat rezultatele provenite din două studii clinice:

1. studiu clinic cu protocol GS-US-292-0109
2. studiu clinic cu protocol GS-US-311-1089

În urma evaluării, concluziile au fost următoarele:

- ✓ pentru pacienții adulți și adolescenți infectați cu HIV-1, naivi la terapia antiretrovirală, combinația FTC/TAF raportată la comparatorii propuși de institutul german G-BA, nu prezintă niciun beneficiu terapeutic suplimentar.
- ✓ pentru pacienții adulți infectați cu HIV-1, pretratați cu terapie antiretrovirală, pentru care nu se recomandă schimbarea tratamentului antiretroviral, combinația FTC/TAF versus comparatorii propuși a determinat un beneficiu terapeutic adițional minor.
- ✓ pentru pacienții adulți infectați cu HIV-1, pretratați cu terapie antiretrovirală, pentru care există indicația de schimbare a tratamentului antiretroviral cât și pentru pacienții adolescenți care au primit tratament antiretroviral anterior înrolării în studiu, combinația FTC/TAF, față de comparatorii propuși (de experții germani), nu a prezentat niciun beneficiu adițional.
- ✓ existența unui beneficiu economic adițional adus de combinația evaluată, raportată la terapiile alese drept comparatori va fi stabilită de experții institutului G-BA.

4.4.2. G-BA – Nu a fost publicată rezoluția pentru combinația (emtricitabină/tenofovir alafenamidă)

Rezoluția pentru combinația (emtricitabin+tenofovir alafenamidă) nu a fost publicată pe site-ul Comitetului Federal Comun.

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, totalizând 23 de DCI-uri: Saquinavirum, Indinavirum, Ritonavirum, Nelfinavirum, Lopinavirum + ritonavirum, Fosamprenavirum, Atazanavirum, Tipranavirum, Darunavirum, Zidovudinum, Didanosinum, Stavudinum, Lamivudinum (concentrații de 10 mg/ml, 150 mg, și 300 mg) Abacavirum, Tenofovirum disoproxil fumarate, Emtricitabinum, Nevirapinum, Efavirenzum, 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 [7].



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 recentți 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 [8] 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. 1: 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. 2: Schema de tratament alternativă

Schemă	Dozaj	Precauții
2 NRTIs + INSTI		
ABC/3TC (i, ii) + RAL	ABC/3TC 600/300 mg, 1 comprimat qd + RAL 400 mg, 1 comprimat bid	Nu este recomandată coadministrarea de antiacide ce conțin Al sau Mg. RAL 400 sau 800 mg bid cu rifampicină.
2 NRTIs + NNRTI		
TDF/FTC/EFV (iv, vii)	TDF/FTC/EFV 300/200/600 mg, 1comprimat qd	Doar dacă viremia HIV < 100,000 copii/mL
TDF/FTC/EFV (iv, vii)	TDF/FTC/EFV 300/200/600 mg, 1 comprimat qd	
2 NRTIs + PI/r sau PI/c		
ABC/3TC (i, ii) + ATV/c sau + ATV/r (viii)	ABC/3TC 600/300 mg, 1 comprimat qd + ATV/c 300/150 mg, 1 comprimat qd sau + ATV 300 mg, 1 comprimat qd + RTV 100 mg, 1 comprimat qd	Doar dacă viremia HIV < 100,000 copii/mL
TAF/FTC (iii) sau TDF/FTC (iv, v) +ATV/c sau ATV/r (viii)	TAF/FTC 10/200 mg 1 comprimat qd sau TDF/FTC 300/200 mg, 1 comprimat qd + ATV/c 300/150 mg 1 comprimat qd sau + ATV 300 mg, 1 tablet qd + RTV 1 comprimat 100 mg qd	
ABC/3TC (i, ii) + DRV/c sau + DRV/r	ABC/3TC 600/300 mg, 1comprimat qd + DRV/c 800/150 mg, 1 comprimat qd sau + DRV 800 mg, 1 comprimat qd + RTV 1 comprimat 100 mg qd	Tratamentul trebuie monitorizat la pacienții cu 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	Administrație 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 suicidală sau cu boli psihiatrice; nu este activ împotriva tulpinilor HIV-1 grup O 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 [9], 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. 3: Interacțiuni cu medicamente antiretrovirale și substituiri sugerate

Medicamentul Antiretroviral (ARV)	Interacțiuni Cheie	Recomandări
AZT (zidovudina)	Ribavirin + Peg-interferonum alfa-2a	Tratament de primă linie: se înlocuiește AZT cu TDF (tenofovir) Tratament de linia a doua: se înlocuiește AZT cu stavudina
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
	Metadonă	Ajustarea dozei de metadonă
EFV (efavirenz)	Hormoni estrogeni contraceptivi	Se recomandă utilizarea prezervativelor
	Rifampicina	Substituirea NVP cu EFV
NVP (nevirapina)	Hormoni estrogeni contraceptivi	Se recomandă utilizarea prezervativelor

În ghidul clinic publicat de Asociația Britanică HIV (BHIVA) [10] 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 (Emtricitabinum+Tenofovirum) este rambursat în 18 state membre ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Cipru, Republica Cehă, Danemarca, Finlanda, Grecia, Germania, Italia, Irlanda, Luxemburg, Marea Britanie (Scoția), Olanda, Polonia, Portugalia, Slovenia, Spania, Suedia.

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 Descovy 200mg/10mg este compensat -18 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 (Emtricitabinum+Tenofovirum)** 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 (Emtricitabinum+Tenofovirum)** cu indicația: „*în asociere cu alte medicamente antiretrovirale pentru tratamentul adulților și adolescenților (cu vârsta de 12 ani și peste, cu greutatea corporală de cel puțin 35 kg) infectați cu virusul imunodeficienței umane de tip 1,,.*

12. Referințe Bibliografice

1. Rezumatul Caracteristicilor Produsului Descovy 200 mg/10 mg comprimate filmate, versiunea publicată în 7 Iulie 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. EU Clinical Trial Register, <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-000516-25/GB>
4. Haute Autorité de Santé, Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique, Avis 7 juin 2017, Date d'examen par la Commission : 17 mai 2016 emtricitabine/tenofovir alafenamide DESCovy 200 mg/10 mg, comprimé pelliculé, DESCovy 200 mg/25 mg, comprimé pelliculé, https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16046_DESCOVY_PIC_INS_Avis2_CT16046.pdf
5. Scottish Medicines Consortium Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide 200mg/25mg, 200mg/10mg film coated tablets (Descovy®), SMC no. 1169/16, 08 July 2016, https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/emtricitabine_tenofovir_Descovy_Abb_FINAL_July_2016_for_website.pdf
6. IQWiG Emtricitabine/tenofovir alafenamide in HIV infection: added benefit not proven, 2016-08-15, <https://www.iqwig.de/en/press/press-releases/press-releases/emtricitabine/tenofovir-alafenamide-in-hiv-infection-added-benefit-not-proven.7498.html>; IQWiG Reports – Commission No. A16-58, Emtricitabine/tenofovir alafenamide (HIV infection) – Addendum to Commission A16-30, https://www.iqwig.de/download/A16-58_Emtricitabine-tenofovir-alafenamide_Addendum-to-Commission-A16-30_V1-0.pdf
7. 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,
8. European AIDS Clinical Society Guidelines 2017 version 8.2, January 2017
9. World Health Organization Guidelines on HIV/AIDS 2016
10. British HIV Association, [Treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy](#), 2016 interim update

Şef DETM

DR. VLAD NEGULESCU