



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: ELVITEGRAVIR+COBICISTAT+EMTRICITABINE+TENOFVIR

INDICAȚIA:

TRATAMENTUL ADULȚILOR ȘI ADOLESCENȚILOR (VÂRSTA ≥ 12 ANI, CU GREUTATEA CORPORALĂ DE CEL PUȚIN 35 KG) INFECTAȚI CU VIRUSUL IMUNODEFICIENȚEI UMANE DE TIP 1 (HIV-1) FĂRĂ ORICE MUTAȚII CUNOSCUTE A FI ASOCIATE CU REZISTENȚA LA CLASA INHIBITORILOR INTEGRAZEI, EMTRICITABINĂ SAU TENOFVIR

Data depunerii dosarului

13.07.2017

Numărul dosarului

28324

PUNCTAJ: 80



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Elvitegravir+Cobicistat+Emtricitabine+Tenofovir

1.2. DC: Genvoya 150mg/150mg/200mg/10 mg comprimate filmate ▼

1.3 Cod ATC: J05AR18

1.4. Data eliberării APP: 19/11/2015

1.5. Deținătorul de APP: Gilead Sciences International Ltd.- Marea Britanie

1.6. Tip DCI: nou

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

Forma farmaceutică	comprimat filmat
Concentrația	150mg/150mg/200mg/10 mg
Calea de administrare	administrare orală
Mărimea ambalajului	cutie x 1 flacon x 30 comprimate filmate

1.8. Preț conform CaNaMed ediția martie 2017

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj (lei)	4502.99 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică (lei)	150.1 lei/cp.

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Genvoya [1]

Indicație terapeutică	Doza zilnică minimă	Doza zilnică maximă	Doza zilnică medie (DDD)	Durata medie a tratamentului conform RCP
Genvoya este indicat 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) fără orice mutații cunoscute a fi asociate cu rezistența la clasa inhibitorilor integrazei, emtricitabină sau tenofovir	1 comprimat filmat/zi		-	Tratament cronic

Dacă se omite o doză de Genvoya aceasta poate fi luată dacă nu au trecut mai mult de 18 ore de la momentul când aceasta trebuia administrată și se va reveni la schema de administrare normală. Dacă trec mai mult de 18 ore de la momentul când doza trebuia administrată, pacientul nu va mai lua doza omisă; el trebuie va respecta schema de administrare obișnuită.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici Nu este necesară ajustarea dozei de Genvoya la pacienții vârstnici.

Insuficiență renală

- la adulți și adolescenți (vârsta ≥ 12 ani, greutatea corporală ≥ 35 kg și $ClCr \geq 30$ ml/min)- nu este necesară ajustarea dozei
- la pacienții cu o valoare estimată a $ClCr < 30$ ml/min - nu trebuie inițiată administrarea Genvoya, deoarece datele privind utilizarea medicamentului la această grupă de pacienți sunt limitate,
- valoarea estimată a $ClCr$ scade sub 30 ml/min - tratamentul cu Genvoya trebuie întrerupt.

Insuficiență hepatică

- insuficiență hepatică ușoară (clasa A conform clasificării Child-Pugh) sau moderată (clasa B conform clasificării Child-Pugh) - nu este necesară ajustarea dozei de Genvoya,
- insuficiență hepatică severă (clasa C conform clasificării Child-Pugh) - Genvoya nu a fost studiat, de aceea, nu se recomandă administrarea medicamentului.

Copii și adolescenți Siguranța și eficacitatea Genvoya la copii cu vârsta < 12 ani sau cu greutatea < 35 kg nu au fost încă stabilite (date insuficiente).



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 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 **ELVITEGRAVIR+COBICISTAT+EMTRICITABINĂ+TENOFVIR ALAFENAMIDĂ**

Mecanismul de acțiune

Elvitegravirul este un inhibitor al transferului catenar mediat de integraza (ITCI) HIV-1. Integraza este o enzimă codificată de HIV-1 necesară pentru replicarea virală. Inhibarea integrazei împiedică integrarea ADN-ului HIV-1 în ADN-ul genomic al celulei gazdă, blocând formarea provirusului HIV-1 și propagarea infecției virale [1].

Cobicistatul este un inhibitor selectiv al enzimelor subfamiliei CYP3A a citocromului P450 (CYP); cobicistatul inhibă mecanismul de acțiune al acestor enzime. Inhibarea de către cobicistat a metabolismului mediat de CYP3A amplifică expunerea sistemică la medicamente care sunt substraturi pentru CYP3A, cum ar fi elvitegravirul; biodisponibilitatea unor asemenea medicamente este limitată, iar timpul de înjumătățire este redus datorită metabolizării mediate de CYP3A.

Emtricitabina este un inhibitor nucleozidic al reverstranscriptazei (INRT) 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.

Tenofovir alafenamida este un inhibitor nucleotidic al reverstranscriptazei (INtRT) 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 catepsinei A, tenofovir alafenamida este mai eficientă decât TDF în concentrarea tenofovirului în celulele mononucleare din sângele periferic (CMSP) (inclusiv limfocite și alte celule țintă ale HIV) 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 a virusului hepatitic B.

Eficacitatea combinației (elvitegravir+cobicistat+emtricitabină+tenofovir alafenamidă) a fost demonstrată prin studii clinice în care au fost înrolați pacienții infectați cu HIV-1, netratați și tratați anterior cu terapie antiretrovirală.

❖ Studii clinice care au evaluat eficacitatea medicamentului Genvoya la pacienții infectați cu HIV-1, naivi la tratamentul antiretroviral

Studiile clinice cu protocoalele GS-US-292-0104 și GS-US-292-0111 au stat la baza autorizării centralizate a medicamentului Genvoya [1,3]. Aceste studii de fază III, care au evaluat eficacitatea și siguranța combinației elvitegravir+cobicistat+emtricitabină+tenofovir alafenamidă versus elvitegravir+cobicistat+emtricitabină+tenofovir fumarat de disoproxil, la pacienții naivi la terapia antiretrovirală, au avut același design. Studiile au inclus o perioadă de screening cu durată de maxim 30 de zile, urmată de o perioadă de tratament dublu-orb de 96 de săptămâni care a fost continuată cu o fază de extindere a studiului în care tratamentul a fost administrat în regim deschis.



Principalele criterii de includere în studii au fost:

- vârstă ≥ 18 ani
- nivelul încărcăturii virale ARN HIV-1 ≥ 1000 copii/ml la screening
- neadministrarea în prealabil a medicației antiretrovirale autorizate sau investigate în cadrul unor studii clinice, cu excepția medicamentelor utilizate în profilaxia pre-expunere și postexpunere la infecția cu HIV, cu 6 luni înainte de screening
- genotipul viral să prezinte sensibilitate la elvitegravir, emtricitabină și tenofovir fumarat de disoproxil
- EKG normal, sau fără modificări semnificative clinic
- RFG ≥ 50 ml/min
- AST și ALT $\leq 5 \times$ LSN (limita superioară a normalului)
- bilirubina totală ≤ 1.5 mg/dl sau în limite normale
- nr. absolut de neutrofile $\geq 1000/\text{mm}^3$
- nr. de trombocite $\geq 50,000/\text{mm}^3$
- hemoglobina ≥ 8.5 g/dl
- amilaza serică $\leq 5 \times$ LSN (sau $> 5 \times$ LSN dar cu lipaza $\leq 5 \times$ LSN)

Criteriile de non-includere în studiu au fost:

- diagnostic recent de infecție cu virusul imunodeficienței umane (cu 30 de zile anterior screening-ului)
- antigen HBs pozitiv
- anticorpi HBC pozitivi
- ciroză decompensată
- alăptarea
- test pozitiv de sarcină
- 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 anterior vizitei inițiale
- orice afecțiune care în opinia investigatorului, ar face pacientul neeligibil pentru înrolarea în studiu

Obiectivul principal pentru ambele studii a fost: procentul de pacienți care au prezentat ARN HIV-1 < 50 de copii/ml în săptămâna 48

Obiectivele secundare, valabile pentru ambele studii, au fost:

- variația medie a densității minerale osoase începând de la înrolarea în studiu și până în săptămâna 48
- variația medie a valorilor creatininei serice începând de la înrolarea în studiu și până în săptămâna 48

Tratamentele au fost administrate în raport de 1:1, timp de cel puțin 96 de săptămâni:

- combinația elvitegravir+cobicistat+emtricitabină+tenofovir alafenamidă, administrată o dată pe zi
- combinația elvitegravir+cobicistat+emtricitabină+tenofovir fumarat de disoproxil, administrată o dată pe zi

După 96 de săptămâni, pacienții au avut opțiunea de a continua studiile, participând în fazele de extensie ale acestora.



Rezultate:

La studiul GS-US-292-0104 au participat 867 de pacienți, dintre care 435 au primit tratament cu Genvoya, iar restul, combinația elvitegravir+cobicistat+emtricitabină+tenofovir fumarat de disoproxil.

Mediana vârstei pacienților randomizați a fost de 33 de ani (interval 18-76).

85,4% dintre pacienții randomizați au fost bărbați.

58,2% dintre pacienții care au fost incluși în studiu au fost de rasă caucaziană.

Majoritatea pacienților înrolați au fost asimptomatici (93,4%).

Mediana valorilor inițiale ale ARN HIV-1 ($\log_{10}$ copii/ml) a fost de 4,59 (interval 2,57-6,89) în grupul de pacienți tratat cu Genvoya și respectiv de 4,62 (interval 2,13-6,89) în grupul care a primit combinația cu tenofovir fumarat de disoproxil.

17,4% dintre pacienții înrolați au prezentat încărcături virale la momentul inițial > 100000 copii/ml, dar ≤ 400000 copii/ml.

5,7% dintre pacienții înrolați au prezentat încărcături virale la momentul inițial > 400000 copii/ml.

76,9% dintre pacienții înrolați au prezentat încărcături virale la momentul inițial ≤ 100000 copii/ml.

RFG a fost ușor crescută în grupul tratat cu Genvoya versus combinația cu tenofovir fumarat de disoproxil (118,5 ml/min versus 112,8 ml/min).

Din grupul de pacienți tratat cu Genvoya:

- ✓ 28% au prezentat un nr. inițial de celule CD4+/ μ l $\geq 350 \rightarrow < 500$
- ✓ 34,9% au prezentat un nr. inițial de celule CD4+/ μ l ≥ 500
- ✓ 23,7 % au prezentat un nr. inițial de celule CD4+/ μ l $\geq 200 \rightarrow < 350$
- ✓ 11% au prezentat un nr. inițial de celule CD4+/ μ l $\geq 50 \rightarrow < 200$
- ✓ 2,3% au prezentat un nr. inițial de celule CD4+/ μ l < 50 .

Din grupul de pacienți tratat cu elvitegravir+cobicistat+emtricitabină+tenofovir fumarat de disoproxil:

- ✓ 32,9 % au prezentat un nr. inițial de celule CD4+/ μ l $\geq 350 \rightarrow < 500$
- ✓ 29,6% au prezentat un nr. inițial de celule CD4+/ μ l ≥ 500
- ✓ 24,7% au prezentat un nr. inițial de celule CD4+/ μ l $\geq 200 \rightarrow < 350$
- ✓ 10,3% au prezentat un nr. inițial de celule CD4+/ μ l $\geq 50 \rightarrow < 200$
- ✓ 2,5% au prezentat un nr. inițial de celule CD4+/ μ l < 50 .



Tabel 1: Rezultatele studiului clinic cu protocol GS-US-292-0104

	E/C/F/TAF versus E/C/F/TDF			
	E/C/F/TAF (Genvoya) N=435	E/C/F/TDF N = 432	Valoarea p	Diferența între tratamente (95%CI)
Succes virusologic în săptămâna 48				
ARN HIV-1 < 50 copii/ml	405 (93,1%)	399 (92,4%)	0,58	1% (-2,6% până la 4,5%)
ARN HIV-1 < 20 copii/ml	376 (86,4%)	377 (87,3%)	0,78	-0,6% (-5,1% până la 3,8%)
Eșec virusologic în săptămâna 48	13 (3%)	11(2,5%)		
ARN HIV-1 ≥ 50 copii/ml	9 (2,1%)	6 (1,4%)		
ARN HIV-1 ≥ 20 copii/ml	38 (8,7%)	28 (6,5%)		
Întreruperea medicamentului de studiu datorită lipsei de eficacitate	0	2 (0,5%)		
Întreruperea medicamentului de studiu din alte motive și ultima valoare disponibilă a ARN HIV-1 ≥ 50 copii/ml	3 (0,7%)	3 (0,7%)		
Întreruperea medicamentului de studiu din alte motive și ultima valoare disponibilă a ARN HIV-1 ≥ 20 copii/ml	4 (0,9%)	4 (0,9%)		
Adăugarea de noi antiretrovirale	1 (0,2%)	0		
Absența datelor virusologice în săptămâna 48	17 (3,9%)	22 (5,1%)		
Întreruperea medicamentului de studiu din cauza unui eveniment advers (EA) sau decesului	4 (0,9%)	5 (1,2%)		
Întreruperea medicamentului de studiu din alte motive și ultima valoare disponibilă a ARN HIV-1 < 50 copii/ml	11 (2,5%)	15 (3,5%)		
Întreruperea medicamentului de studiu din alte motive și ultima valoare disponibilă a ARN HIV-1 < 20 copii/ml	10 (2,3%)	14 (3,2%)		



Rezultatele obținute au evidențiat creșterea numărului de celule CD4+ în fiecare grup de tratament în săptămâna 48, mediana de creștere a numărului de celule CD4+ în grupul tratat cu Genvoya fiind de 235 de celule/ μ l (8,9%), iar în grupul tratat cu tenofovir disoproxil mediana a fost de 222 celule/ μ l (9,1%).

La studiul GS-US-292-0111 au participat 866 de pacienți, dintre care 431 au primit tratament cu Genvoya, iar restul, combinația elvitegravir+cobicistat+emtricitabină+tenofovir fumarat de disoproxil.

Mediana vârstei pacienților randomizați a fost de 33 de ani (interval 18-76).

84,6% dintre pacienții randomizați au fost bărbați.

55,2% dintre pacienții care au fost incluși în studiu au fost de rasă caucaziană.

Majoritatea pacienților înrolați au fost asimptomatici (89,9%).

Mediana valorilor inițiale ale ARN HIV-1 ($\log_{10}$ copii/ml) a fost de 4,55 (interval 2,85-6,35) în grupul de pacienți tratat cu Genvoya și respectiv de 4,54 (interval 1,28-6,61) în grupul care a primit combinația cu tenofovir fumarat de disoproxil.

17,3% dintre pacienții înrolați au prezentat încărcături virale la momentul inițial > 100000 copii/ml, dar ≤ 400000 copii/ml.

4,7% dintre pacienții înrolați au prezentat încărcături virale la momentul inițial > 400000 copii/ml.

77,9% dintre pacienții înrolați au prezentat încărcături virale la momentul inițial ≤ 100000 copii/ml.

RFG a fost ușor crescută în grupul tratat cu Genvoya versus combinația cu tenofovir fumarat de disoproxil (115,9 ml/min versus 114,7ml/min).

Din grupul de pacienți tratat cu Genvoya:

- ✓ 31,2% au prezentat un nr. inițial de celule CD4+/ μ l $\geq 350 \rightarrow < 500$
- ✓ 29,5% au prezentat un nr. inițial de celule CD4+/ μ l ≥ 500
- ✓ 26,7 % au prezentat un nr. inițial de celule CD4+/ μ l $\geq 200 \rightarrow < 350$
- ✓ 9,3% au prezentat un nr. inițial de celule CD4+/ μ l $\geq 50 \rightarrow < 200$
- ✓ 3,3% au prezentat un nr. inițial de celule CD4+/ μ l < 50 .

Din grupul de pacienți tratat cu elvitegravir+cobicistat+emtricitabină+tenofovir fumarat de disoproxil:

- ✓ 34,3 % au prezentat un nr. inițial de celule CD4+/ μ l $\geq 350 \rightarrow < 500$
- ✓ 30,6% au prezentat un nr. inițial de celule CD4+/ μ l ≥ 500
- ✓ 20,5% au prezentat un nr. inițial de celule CD4+/ μ l $\geq 200 \rightarrow < 350$
- ✓ 11,3% au prezentat un nr. inițial de celule CD4+/ μ l $\geq 50 \rightarrow < 200$
- ✓ 3,4% au prezentat un nr. inițial de celule CD4+/ μ l < 50 .



Tabel 2: Rezultatele studiului clinic cu protocol GS-US-292-0111

	E/C/F/TAF (Genvoya) N=431	E/C/F/TDF N = 435	E/C/F/TAF versus E/C/F/TDF	
			Valoarea p	Diferența între tratamente (95%CI)
Succes virusologic în săptămâna 48				
ARN HIV-1 < 50 copii/ml	395 (91,6%)	385 (88,5%)	0,13	3,1% (-1,0% până la 7,1%)
ARN HIV-1 < 20 copii/ml	355 (82,4%)	351 (80,7%)	0,60	1,4% (-3,7% până la 6,5%)
Eșec virusologic în săptămâna 48	18 (4,2%)	24 (5,5%)		
ARN HIV-1 ≥ 50 copii/ml	11 (2,6%)	17 (3,9%)		
ARN HIV-1 ≥ 20 copii/ml	51 (11,8%)	51 (11,7%)		
Întreruperea medicamentului de studiu datorită lipsei de eficacitate	2 (0,5%)	1 (0,2%)		
Întreruperea medicamentului de studiu din alte motive și ultima valoare disponibilă a ARN HIV-1 ≥ 50 copii/ml	5 (1,2%)	5 (1,1%)		
Întreruperea medicamentului de studiu din alte motive și ultima valoare disponibilă a ARN HIV-1 ≥ 20 copii/ml	7 (1,6%)	7 (1,6%)		
Adăugarea de noi antiretrovirale	0	1 (0,2%)		
Absența datelor virusologice în săptămâna 48	18 (4,2%)	26 (6,0%)		
Întreruperea medicamentului de studiu din cauza evenimentelor adverse sau decesului	4 (0,9%)	9 (2,1%)		
Întreruperea medicamentului de studiu din alte motive și ultima valoare disponibilă a ARN HIV-1 < 50 copii/ml	10 (2,3%)	16 (3,7%)		
Întreruperea medicamentului de studiu din alte motive și ultima valoare disponibilă a ARN HIV-1 < 20 copii/ml	8 (1,9%)	14 (3,2%)		



Rezultatele obținute au evidențiat creșterea numărului de celule CD4+ în fiecare grup de tratament în săptămâna 48, mediana de creștere a numărului de celule CD4+ în grupul tratat cu Genvoya fiind de 225 de celule/μl (9,1%), iar în grupul tratat cu tenofovir disoproxil mediana a fost de 200 celule/μl (8,7%).

Tabel 3: Rezultatele cumulate privind răspunsul virusologic din studiile GS-US-292-0104 și GS-US-292-0111 la săptămâna 48 și 144^{a,b}

	Săptămâna 48		Săptămâna 144	
	Genvoya (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)	Genvoya (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)
ARN HIV-1 < 50 copii/ml	92%	90%	84%	80%
Diferența între tratamente	2,0% (CI 95%: -0,7% până la 4,7%)		4,2% (CI 95%: 0,6% până la 7,8%)	
ARN HIV-1 ≥ 50 copii/ml^c	4%	4%	5%	4%
Absența datelor virusologice în săptămâna 48 sau 144	4%	6%	11%	16%
Întreruperea medicamentului de studiu din cauza evenimentelor adverse sau decesului ^d	1%	2%	1%	3%
Întreruperea medicamentului de studiu din alte motive și ultima valoare disponibilă a ARN HIV-1 < 50 copii/ml ^e	2%	4%	9%	11%
Absența datelor în intervalul de evaluare, însă urmând tratament cu medicamentul de studiu	1%	<1%	1%	1%
Proporția (%) de pacienți cu ARN HIV-1 < 50 copii/ml în funcție de subgrup				
Vârsta				
< 50 ani	716/777 (92%)	680/753 (90%)	647/777 (83%)	602/753 (80%)
≥ 50 ani	84/89 (94%)	104/114 (91%)	82/89 (92%)	92/114 (81%)
Sex				
Masculin	674/733 (92%)	673/740 (91%)	616/733 (84%)	603/740 (81%)
Feminin	126/133 (95%)	111/127 (87%)	113/133 (85%)	91/127 (72%)
Rasă				
Neagră	197/223 (88%)	177/213 (83%)	168/223 (75%)	152/213 (71%)
Alta rasă în afară de cea neagră	603/643 (94%)	607/654 (93%)	561/643 (87%)	542/654 (83%)
Încărcătură virală inițială				
< 100000 copii/ml	629/670 (94%)	610/672 (91%)	567/670 (85%)	537/672 (80%)
> 100000 copii/ml	171/196 (87%)	174/195 (89%)	162/196 (83%)	157/195 (81%)
Numărul de celule CD4+ la momentul inițial				
< 200 celule/mm ³	96/112 (86%)	104/117 (89%)	93/112 (83%)	94/117 (80%)
≥ 200 celule/mm ³	703/753 (93%)	680/750 (91%)	635/753 (84%)	600/750 (80%)
ARN HIV-1 < 20 copii/ml	84,4%	84,0%	81,1%	75,8%
Diferența între tratamente	0,4% (CI 95%: -3,0% - 3,8%)		5,4% (CI 95%: -1,5% - 9,2%)	

E/C/F/TDF = elvitegravir/cobicistat/emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil



^a Intervalul de evaluare pentru săptămâna 48 a fost cuprins între ziua 294 și ziua 377 (inclusiv); intervalul de evaluare pentru săptămâna 144 a fost cuprins între ziua 966 și ziua 1049 (inclusiv).

^b În ambele studii, pacienții au fost stratificați în funcție de valoarea inițială a ARN HIV-1 (≤ 100000 copii/ml, > 100000 copii/ml până la ≤ 400000 copii/ml, sau > 400000 copii/ml), de numărul de celule CD4+ (< 50 celule/ μ l, 50-199 celule/ μ l, sau ≥ 200 celule/ μ l) și în funcție de regiune (SUA sau din afara SUA).

^c A inclus pacienții care au avut ≥ 50 copii/ml în intervalul de evaluare pentru săptămâna 48 sau 144, pacienții care au întrerupt mai devreme din cauza absenței sau pierderii eficacității, pacienții care au întrerupt din alte motive decât un eveniment advers (EA), deces sau absența sau pierderea eficacității, iar la momentul întreruperii au avut o încărcătură virală ≥ 50 copii/ml.

^d Include pacienții care au întrerupt din cauza unui EA (eveniment advers) sau a decesului în orice moment, din ziua 1 a studiului până la intervalul de evaluare, dacă acest lucru a condus la absența datelor virusologice cu privire la tratament în timpul intervalului de evaluare.

^e Include pacienții care au întrerupt din alte motive decât un EA, deces sau absența sau pierderea eficacității, de exemplu retragerea consimțământului, pierduți din urmărire etc.

Rezultatele acestor studii au evidențiat superioritatea statistică a medicamentului Genvoya, comparativ cu regimul E/C/F/TDF, în săptămâna 144, în privința atingerii valorii ARN HIV-1 < 50 copii/ml. Diferența între cele două tratamente administrate a fost de 4,2% (CI 95%: 0,6% - 7,8%).

În ceea ce privește mediana creșterii numărului de celule CD4+ de la momentul inițial și până în săptămâna 48 aceasta a fost de 230 celule/mm³ la pacienții tratați cu Genvoya și 211 celule/mm³ la pacienții tratați cu E/C/F/TDF ($p = 0,024$), iar în săptămâna 144, mediana creșterii numărului de celule CD4+ de la momentul inițial a fost de 326 celule/mm³ la pacienții tratați cu Genvoya și respectiv de 305 celule/mm³ la pacienții tratați cu E/C/F/TDF ($p = 0,06$).

Eficacitatea, siguranța și farmacocinetica combinației elvitegravir+cobicistat+emtricitabină+tenofovir alafenamidă au fost evaluate și la populația pediatrică, în cadrul studiului clinic cu protocol **GS-US-292-0106**.

Principalele criterii de includere în studiu au fost:

- vârsta 12ani → < 18 ani
- naivi la tratamentul antiretroviral
- greutatea corporală ≥ 35 kg
- nivelul încărcăturii virale ARN HIV-1 ≥ 1000 copii/ml la screening
- nr. de celule CD4+ > 100 celule/ μ l
- RFG ≥ 90 ml/min/1,73 m²
- genotip viral care a evidențiat sensibilitate la elvitegravir, emtricitabină și tenofovir
- EKG fără modificări patologice, sau fără modificări semnificative clinic
- transaminaze hepatice $\leq 5 \times$ LSN
- bilirubina totală ≤ 1.5 mg/dl
- funcție hematologică adecvată (nr. absolut de neutrofile $\geq 500/\text{mm}^3$; plachete $\geq 50,000/\text{mm}^3$; hemoglobina ≥ 8.5 g/dl)

Criteriile 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 altă dovadă a infecției cu virusul hepatitic B
- anticorpi HBC pozitivi
- TBC pulmonară sau extra-pulmonară în ultimele 3 luni, anterior screening-ului
- anticiparea utilizării medicamentului rifamicină pentru tratarea infecțiilor mycobacteriene în timpul studiului
- ciroză decompensată
- orice afecțiune gravă sau activă sau psihiatrică, care în opinia investigatorului interferă cu medicația de studiu



- alăptarea
- test pozitiv de sarcină
- istoric de alergie semnificativă sau medicamentoasă
- hipersensibilitate la medicația de studiu
- utilizarea terapiei imunosupresoare sau chimioterapiei cu 3 luni anterior screening-ului
- 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 diagnosticului recent de sarcom Kaposi cutanat, carcinomului celular bazal, sau a rezecției acestora, carcinom scuamos cutanat non-invaziv
- infecții grave, acute, care necesită antibiotic sau terapie antifungică, în ultimele 30 de zile anterior vizitei inițiale
- orice afecțiune care în opinia investigatorului, ar face pacientul neeligibil pentru înrolarea în studiu
- tratament anterior cu orice medicament anti HIV-1 aprobat, investigat, sau experimental administrat în prealabil, indiferent de durata de timp care a trecut de la utilizarea acestuia (altă medicație anti HIV-1 decât cea folosită pentru prevenția transmiterii HIV-1 de la mamă la făt)

Obiectivele principale ale acestui studiu au fost:

- determinarea valorilor parametrului farmacocinetic AUC pentru elvitegravir și pentru tenofovir alafenamidă
- incidența evenimentelor adverse grave care au necesitat tratament

Obiectivele secundare au fost:

- determinarea valorilor unor parametrii farmacocinetici (C max, Ct, CL, Vz)
- procentul de pacienți care au prezentat ARN HIV-1 < 50 de copii/ml în săptămânile 24 și 48
- procentul de pacienți care au prezentat ARN HIV-1 < 400 copies/mL în săptămânile 24 și 48
- variația față de momentul inițial a $\log_{10}$ ARN HIV-1 (copies/ml) și a numărului de celule CD4+ (celule/ μ l) și procentul de modificări ale celor doi parametrii, în săptămânile 24 și 48, comparativ cu valorile obținute la începutul studiului

Tratamentul a fost reprezentat de combinația E/C/F/TAF administrată în regim deschis, o dată pe zi.

Rezultate:

Analiza eficacității și siguranței medicamentului Genvoya a fost efectuată pe baza rezultatelor obținute de la 50 de pacienți.

Mediana vârstei celor 50 de pacienți a fost 15 ani (interval de la 12 ani la 17 ani).

44% dintre pacienții înrolați au fost de sex masculin.

12% dintre cei 50 de pacienți au fost asiatici, iar 88% au fost de rasă neagră.

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

La momentul inițial, valoarea plasmatică medie a ARN HIV-1 a fost de 4,6 $\log_{10}$ copii/ml, mediana numărului de celule CD4+ a fost de 456 celule/mm³ (interval: 95 până la 1110), iar valoarea procentuală a mediane numărului de celule CD4+ a fost de 23% (interval: 7 până la 45%).

La începutul studiului 22% dintre pacienți au prezentat o valoare plasmatică a ARN HIV-1 > 100000 copii/ml.



În săptămâna 24, 90% dintre pacienții înrolați au atins un nivel al încărcăturii virale ARN HIV-1 < 50 copii/ml, iar mediana creșterii numărului de celule CD4+ a fost de 191 celule/μl.

În tabelul următor sunt prezentate sumar și alte rezultate obținute în cadrul acestui studiu.

Tabel 4: Rezultate obținute în săptămâna 24 în studiul clinic cu protocol GS-US-292-0106

E/C/F/TAF (Genvoya)	
Succes virusologic în săptămâna 24, n(%)	
ARN HIV-1 <50 copii/ml	45 (90,0)
Eșec virusologic în săptămâna 24, n(%)	4 (8,0)
ARN HIV-1 ≥ 50 copii/ml	3 (6,0)
Întreruperea medicamentului de studiu datorită lipsei de eficacitate	0
Întreruperea medicamentului de studiu din alte motive și ultima valoare disponibilă a ARN HIV-1 ≥ 50 copii/ml	1 (2,0)
Adăugarea de noi antiretrovirale	0
Absența datelor virusologice în săptămâna 24, n(%)	1 (2,0)
Întreruperea medicamentului de studiu datorită evenimentelor adverse sau decesului	0
Întreruperea medicamentului de studiu din alte motive și ultima valoare disponibilă a ARN HIV-1 < 50 copii/ml	1 (2,0)

În săptămâna 48, rata de răspuns virusologic la Genvoya la adolescenții infectați cu HIV-1, netratați anterior, a fost similară cu ratele de răspuns la adulții infectați cu HIV-1, netratați anterior.

92% (46/50) dintre pacienți pediatrici au prezentat valori ale ARN HIV-1 < 50 copii/ml în săptămâna 48.

Mediana creșterii numărului de celule CD4+ de la înrolarea în studiu și până în săptămâna 48 a fost de 224 celule/mm³.

3 pacienți au prezentat eșec virusologic în săptămâna 48.

În acest studiu nu s-a detectat niciun caz de rezistență virusologică la Genvoya.

❖ Studii clinice care au evaluat eficacitatea medicamentului Genvoya la pacienții infectați cu HIV-1, cu supresie virală

Studiul clinic de fază III, cu protocol GS-US-292-0109 a evaluat eficacitatea și siguranța conversiei de la un regim care a inclus tenofovir disoproxil la Genvoya, la pacienți pretratați cu medicație antiretrovirală. Acesta a fost cel de-al treilea studiu principal care a stat la baza autorizării centralizate a medicamentului Genvoya.



Principalele criterii de includere în studiu au fost:

- vârsta >18 ani
- supresie virală sub tratament cu una dintre următoarele scheme:
 - elvitegravir/cobicistat/emtricitabină/tenofovir fumarat de disoproxil;
 - efavirenz/emtricitabină/ tenofovir fumarat de disoproxil;
 - atazanavir/cobicistat+emtricitabină/tenofovir fumarat de disoproxil;
 - atazanavir/ritonavir+emtricitabină/tenofovir fumarat de disoproxil
- concentrația plasmatică a ARN HIV-1 nedetectabilă în ultimele 6 luni înainte de screening
- nivelul încărcăturii virale de ARN HIV-1 <50 copii/ml, la screening
- EKG fără modificări patologice, sau fără modificări semnificative clinic
- RFG ≥ 50 ml/min
- transaminaze hepatice $\leq 5 \times$ LSN
- bilirubina directă ≤ 1.5 LSN
- funcție hematologică adecvată (nr. absolut de neutrofile $\geq 1,000/\text{mm}^3$; plachete $\geq 50,000/\text{mm}^3$; hemoglobina ≥ 8.5 g/dl)
- amilaza serică $\leq 5 \times$ LSN (pacienții cu amilaza serică $> 5 \times$ LSN au fost considerați eligibili dacă lipaza serică a fost $\leq 5 \times$ LSN)

Criteriile 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
- anticorpi HBC pozitivi
- ciroză decompensată
- alăptarea
- hipersensibilitate la medicația utilizată în studiu
- test pozitiv de sarcină
- 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 diagnosticului recent de sarcom Kaposi cutanat, carcinomului celular bazal, sau a rezecției acestora, carcinom scuamos cutanat non-invaziv
- infecții grave, acute, care necesită antibiotic sau terapie antifungică, în ultimele 30 de zile anterior vizitei inițiale
- orice afecțiune care în opinia investigatorului, ar face pacientul neeligibil pentru înrolarea în studiu

Obiectivele principale ale acestui studiu au fost:

- evaluarea non-inferiorității conversiei la Genvoya, comparativ cu regimurile care au inclus tenofovir fumarat de disoproxil, în privința menținerii supresiei virale în săptămâna 48 (ARN HIV-1 < 50 copii/ml)



Obiectivele secundare au fost:

- variația procentuală a densității minerale osoase la nivelul șoldului și coloanei vertebrale, determinată de la momentul includerii în studiu și până în săptămâna 48, în ambele grupuri de tratament
- variația valorilor creatininei serice determinată de la momentul includerii în studiu și până în săptămâna 48, în ambele grupuri de tratament
- evaluarea siguranței și tolerabilității medicamentelor investigate administrate, în săptămâna 48
- evaluarea durabilității eficacității, siguranței și tolerabilității medicamentelor investigate administrate, în săptămâna 96

Tratamentele au fost administrate la 1436 de pacienți, randomizat, în regim deschis, în raport de 2:1: 959 dintre pacienți au primit Genvoya, iar 477 au rămas cu schema de tratament antiretroviral inițială (reprezentată de unul din cele 4 regimuri antiretrovirale amintite).

Rezultate:

Mediana vârstei pacienților care au participat la studiu a fost de 41 de ani (interval 21-77).

89,3% dintre pacienții randomizați au fost bărbați, 67,2% au fost de rasă caucaziană și 19% au fost de rasă neagră.

98,1% dintre pacienții înrolați au prezentat ARN HIV-1 < 50 copii/ml.

Mediana numărului de celule CD4+ la momentul înrolării în studiu a fost de 697 celule/mm³ (interval 79-1951).

La includerea în studiu 42% dintre pacienți au rămas pe schema inițială FTC/TDF plus atazanavir (potențat cu cobicistat sau ritonavir), 32% au rămas cu regimul E/C/F/TDF, iar 26% dintre pacienți au rămas cu schema EFV/FTC/TDF.



Tabelul 5: Rezultatele privind răspunsul virusologic din studiul GS-US-292-0109 la săptămânile 48^a și 96^b

	Săptămâna 48		Săptămâna 96	
	Genvoya (n = 959)	Schema de tratament inițială (n = 477)	Genvoya (n = 959)	Schema de tratament inițială (n = 477)
ARN HIV-1 < 50 copii/ml	97%	93%	93%	89%
Diferența între tratamente	4,1% (CI 95%: 1,6% -6,7%, p < 0,001 ^c)		3,7% (CI 95%: 0,4%-7,0%, p < 0,017 ^c)	
ARN HIV-1 < 50 copii/ml^d	1%	1%	2%	2%
Fără date virusologice la intervalul de evaluare pentru săptămâna 48/săptămâna 96	2%	6%	5%	9%
Întreruperea medicamentului de studiu din cauza EA sau decesului^e	1%	1%	1%	3%
Întreruperea medicamentului de studiu din alte motive și ultima valoare disponibilă a ARN HIV-1 < 50 copii/ml^f	1%	4%	3%	6%
Absența datelor în intervalul de evaluare, însă urmând tratament cu medicamentul de studiu	0%	<1%	1%	1<%
Proporția (%) de pacienți cu ARN HIV-1 < 50 copii/ml în funcție de schema de tratament anterioară				
EFV/FTC/TDF	96%	90%	90%	86%
FTC/TDF + atazanavir potențat	97%	92%	92%	88%
E/C/F/TDF	98%	97%	96%	93%

EFV = efavirenz; FTC = emtricitabină; TDF = fumarat de tenofovir disoproxil; E/C/F/TDF = elvitegravir/cobicistat/emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil

^a Intervalul de evaluare pentru săptămâna 48 a fost cuprins între ziua 294 și ziua 377 (inclusiv).

^b Intervalul de evaluare pentru săptămâna 96 a fost cuprins între ziua 630 și ziua 713 (inclusiv).

^c Valoarea p pentru testul de superioritate de comparare a procentelor de succes virusologic a provenit de la testul CMH stratificat în funcție de schema de tratament anterioară (EFV/FTC/TDF, FTC/TDF plus atazanavir potențat, sau E/C/F/TDF).



^d A inclus pacienții care au avut ≥ 50 copii/ml în intervalul de evaluare pentru săptămâna 48 sau săptămâna 96, pacienții care au întrerupt mai devreme din cauza absenței sau pierderii eficacității, pacienții care au întrerupt din alte motive decât un eveniment advers (EA), deces sau absența sau pierderea eficacității, iar la momentul întreruperii aveau o încărcătură virală ≥ 50 copii/ml.

^e Include pacienții care au întrerupt din cauza unui EA sau a decesului în orice moment, din ziua 1 a studiului până la intervalul de evaluare, dacă acest lucru a condus la absența datelor virusologice cu privire la tratament în timpul intervalului de evaluare.

^f Include pacienții care au întrerupt din alte motive decât un EA, deces sau absența sau pierderea eficacității, de exemplu retragerea consimțământului, pierduți din urmărire etc.

Rezultatele obținute în cadrul acestui studiu au relevat că terapia cu Genvoya prezintă superioritate în privința supresiei virale (ARN HIV-1 < 50 copii/ml) comparativ cu menținerea schemei de tratament inițiale.

Alt studiu clinic de fază III, cu protocol **GS-US-292-0112** a urmărit determinarea eficacității și siguranței medicamentului Genvoya la pacienți infectați cu HIV-1, pretratați cu antiretrovirale, care prezentau insuficiență renală ușoară până la moderată.

Principalele criterii de includere în studiu au fost:

- vârsta >18 ani
- genotip viral fără mutații care s-ar asocia cu rezistența la elvitegravir, tenofovir disoproxil sau la emtricitabină
- nivelul încărcăturii virale ARN HIV-1 nedetectabil sub tratament antiretroviral pentru cel puțin 6 luni anterior vizitei de screening
- nivelul încărcăturii virale ARN HIV-1 la screening < 50 copii/ml, sub tratament antiretroviral
- RGF=30-69 ml/min conform formulei Cockcroft-Gault
- nivelul celulelor CD4+ >50 celule/ μ l
- funcție renală stabilă cu valori ale creatininei serice determinate cel puțin odată în ultimele 3 luni anterioare screeningului
- boli stabile (hipertensiune, diabet) care determină afectarea funcției renale
- EKG în limite normale, sau existența unor modificări nesemnificative clinic
- transaminaze hepatice (AST și ALT) $\leq 5 \times$ LSN
- bilirubina totală ≤ 1.5 mg/dL, sau valori ale bilirubinei directe în limite normale
- funcție hematologică adecvată
- amilaza serică $\leq 5 \times$ LSN

Criteriile de non-includere au fost:

- diagnostic recent al infecției cu virusul imunodeficienței umane (cu 30 de zile anterior screening-ului)
- antigen HBs pozitiv
- anticorpi HBC pozitivi
- ciroză decompensată
- alăptarea
- test pozitiv de sarcină
- hipersensibilitate la medicația utilizată în studiu
- pacemaker implantat sau alt dispozitiv pentru stimularea cardiacă implantat
- afecțiuni ce necesită hemodializă, sau afecțiuni renale ce necesită tratament



- istoric de neoplazie în ultimii 5 ani (anterior screening-ului), sau neoplazie recent diagnosticată, cu excepția diagnosticului recent de sarcom Kaposi cutanat, carcinomului celular bazal, sau a rezecției acestora, carcinom scuamos cutanat non-invaziv
- infecții grave, acute, care necesită antibiotic sau terapie antifungică, în ultimele 30 de zile anterior vizitei inițiale
- orice afecțiune care în opinia investigatorului, ar face pacientul neeligibil pentru înrolarea în studiu

Obiectivele principale ale acestui studiu au fost:

- influențarea parametrilor renali în săptămâna 24, de către medicamentul investigat

Obiectivele secundare au fost:

- influențarea parametrilor renali în săptămânile 48, 96 și 144, de către medicamentul investigat
- procentul de pacienți care au prezentat un răspuns virusologic (HIV-1 RNA < 50 copies/ml) în săptămânile 24, 48, 96 și 144
- evaluarea siguranței și tolerabilității medicamentului investigat în săptămâna 144

Tratamentul a fost administrat în regim deschis și a fost reprezentat de combinația elvitegravir/cobicistat/emtricitabină/ tenofovir alafenamidă.

Rezultate:

Au fost înrolați 242 de pacienți.

Mediana vârstei pacienților care au participat la studiu a fost de 58 de ani (interval 24-82), 26% (63) dintre pacienți au avut vârste ≥ 65 ani.

79% dintre pacienți au fost bărbați, 63% au fost de rasă caucaziană, 18% au fost de rasă neagră, 13% dintre pacienți au fost identificați ca hispanici/latino, iar 14% au fost asiatici.

La înrolarea în studiu, 80 pacienți (33%) prezentau RFG < 50 ml/min, iar 162 pacienți prezentau RFG ≥ 50 ml/min. Mediana RFG la includerea în studiu a fost de 56 ml/min.

Numărul mediu de celule CD4+ la momentul inițial a fost de 664 celule/mm³ (interval 126-1813).

După efectuarea conversiei la Genvoya în săptămâna 144, nivelul ARN HIV-1 < 50 copii/ml s-a menținut la 83,1% dintre pacienți (197/237 pacienți).

Date privind siguranța clinică a medicamentului Genvoya

În studiile clinice în care au fost înrolați pacienți naivi la tratamentul antiretroviral, s-a observat că valorile creatininei serice au crescut sub administrarea medicamentului Genvoya, până în săptămâna 2 de tratament și au rămas stabile până în săptămâna 144. În grupul de tratament cu Genvoya mediana creșterii valorilor creatininei serice în săptămâna 144 față de valorile inițiale, a fost mai mică decât cea din grupul de tratament cu elvitegravir 150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabină 200 mg/tenofovir disoproxil (sub formă de fumarat) 245 mg (E/C/F/TDF), diferența între tratamente fiind -0,04, $p < 0,001$.

Comparativ cu regimul E/C/F/TDF, medicamentul Genvoya a influențat într-o măsură mai mică parametrii de siguranță renală (măsurați după 144 săptămâni de tratament prin rata de filtrare glomerulară estimată prin metoda Cockcroft-Gault și raportul proteine – creatinină în urină și după 96 săptămâni de tratament prin raportul albumină –



creatinină în urină). După 144 săptămâni de tratament, niciun pacient nu a întrerupt Genvoya din cauza unui eveniment advers renal cauzat de tratament, comparativ cu 12 pacienți care au întrerupt regimul E/C/F/TDF ($p < 0,001$).

Conform rezultatelor studiilor clinice efectuate, Genvoya prezintă un profil de siguranță renală îmbunătățit, comparativ cu regimurile de tratament ce includ TDF. Administrarea acestui medicament are efecte benefice și asupra densității minerale osoase. În studiile efectuate la pacienți naivi la tratamentul antiretroviral, Genvoya a fost asociat cu reduceri mai mici ale densității minerale osoase (DMO) comparativ cu regimul terapeutic E/C/F/TDF. După 144 săptămâni de tratament, analiza DXA la nivelul șoldului a evidențiat o modificare medie de $-0,8\%$ cu Genvoya versus $-3,4\%$ cu regimul E/C/F/TDF, $p < 0,001$, iar la nivelul coloanei vertebrale lombare a fost raportată o modificare medie de $-0,9\%$ cu Genvoya față de $-3,0\%$ cu regimul E/C/F/TDF, $p < 0,001$. Îmbunătățirea densității minerale osoase cu Genvoya a fost observată și după 96 de săptămâni.

Evenimentele adverse legate de administrarea medicamentului Genvoya observate în studiile clinice de fază III, cu protocoalele GS-US-292-0104 și GS-US-292-0111, ca fiind cele mai frecvente au fost: greața (11%), diareea (7%) și cefaleea (6%).

Reacțiile adverse raportate ca fiind asociate administrării medicamentului Genvoya au fost clasificate în funcție de frecvența astfel:

- cea mai frecventă reacție adversă raportată a fost: greața
- reacții adverse frecvente: anemie, vise anormale, cefalee, amețeli, diaree, vărsături, durere abdominală, flatulență, erupție cutanată tranzitorie, oboseală
- reacții adverse mai puțin frecvente: depresie, dispepsie, angioedem, prurit.

Contraindicațiile de administrare a medicamentului Genvoya sunt reprezentate de:

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați:
 - Lactoză (sub formă de monohidrat)
 - Celuloză microcristalină
 - Croscarmeloză sodică
 - Hidroxipropil celuloză
 - Dioxid de siliciu
 - Laurilsulfat de sodiu
 - Stearat de magneziu
 - Alcool polivinilic (E1203)
 - Dioxid de titan (E171)
 - Polietilenglicol (E1521)
 - Talc (E553B)
 - Indigo carmin-lac de aluminiu (E132)
 - Oxid galben de fer (E172)
- administrarea concomitentă cu următoarele medicamente (din cauza riscului de apariție a unor reacții adverse grave sau care pot pune viața în pericol sau de pierdere a răspunsului virusologic și posibilă apariție a rezistenței la Genvoya):



- antagoniști ai receptorilor alfa-1 adrenergici: alfuzosin
- antiaritmice: amiodaronă, chinidină
- anticonvulsivante: carbamazepină, fenobarbital, fenitoină
- medicamente utilizate în infecțiile cu micobacterii: rifampicină
- derivați de ergot: dihidroergotamină, ergometrină, ergotamină
- medicamente pentru motilitatea gastro-intestinală: cisapridă
- medicamente din plante: sunătoare (*Hypericum perforatum*)
- inhibitori ai HMG Co-A reductazei: lovastatină, simvastatină
- neuroleptice: pimozidă
- inhibitori ai PDE-5: sildenafil pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare
- sedative/hipnotice: midazolam administrat oral, triazolam.

4. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

4.1. HAS – Beneficiul terapeutic actual pentru Genvoya este substanțial

Medicamentul Genvoya a fost propus spre rambursare (fiind inclus pe lista DCI-urilor rambursabile în procent de 100%, conform raportului publicat în martie 2016) deoarece în urma evaluării tehnice autoritățile competente din Franța au considerat că prezintă un beneficiu terapeutic important, ca tratament antiretroviral (ART) de linia a doua, recomandat în situația în care este necesar utilizarea unui inhibitor de integrază [4].

Tratamentele anti-HIV de primă linie recomandate în prezent, sunt reprezentate de terapiile combinate care asociază cel puțin 3 medicamente: 2 inhibitori nucleozidici de reverstranscriptază (INRT), plus un al treilea agent (inhibitor de protează-IP, inhibitor nonnucleozidic al reverstranscriptazei -NNRTI sau un inhibitor de integrază).

Genvoya are o compoziție similară cu a medicamentului Stribild (combinație fixă formată din emtricitabină, cobicistat, elvitegravir și fumarat de tenofovir disoproxil -TDF), singura diferență fiind înlocuirea TDF cu TAF (tenofovir alafenamid). S-a constatat că TAF reduce toxicitatea renală și osoasă produsă de TDF prin mecanismul de acțiune care determină concentrarea intracelulară a tenofovirului și reducerea cu 90% a expunerii sistemice.

Comparativ cu Stribild, Genvoya este o alternativă terapeutică care prezintă eficacitate comparabilă și un profil de siguranță considerat superior.

Datele de eficacitate și siguranță au fost evaluate pe baza a 7 studii clinice:

- 2 studii de fază III, versus Stribild, la pacienți adulți naivi la tratament care prezintă funcție renală normală (GS-US-292-0104 și GS-US-292-0111),
- un studiu deschis de fază IIIb efectuat la pacienții care au fost tratați anterior, au înregistrat răspuns terapeutic și nu au avut mutații la niciuna dintre componentele medicamentului Genvoya (GS-US-292-0109)
- 4 studii de siguranță și eficacitate pentru populații specifice (GS-US-292-0106, GS-US-292-0112, GS-US-292-1249 și 119).

Niciunul dintre studii nu a comparat Genvoya cu alte terapii triple care conțin inhibitori de integrază (Isentress, Tivicay, Triumeq) și/sau terapii care nu conțin TDF.

Rezultatele obținute indică că eficacitatea, siguranța și profilul de rezistență al medicamentului Genvoya sunt comparabile cu ale medicamentului Stribild, dar impactul asupra markerilor renali și musculoscheletici este mai mic pe termen scurt (48 săptămâni). A fost identificat și sunt monitorizate riscurile potențiale de nefrotoxicitate și toxicitate osoasă.



Datele privind anumite populații (adolescenți, femei, pacienți cu vârstă peste 65 de ani aflați în stadii avansate ale bolii, la care încărcătura virală este peste 100 000 copii/ml și cei infectați cu HIV-1 subtipul non-B sau co-infecțați cu hepatita B) sunt limitate.

În concluziile raportului de evaluare s-a considerat că beneficiul Genvoya referitor la eficacitatea clinică și severitatea afecțiunii tratate este substanțial. Genvoya nu prezintă beneficiu clinic suplimentar în managementul HIV-1 (ASMR 5).

Comisia de evaluare consideră că tenofovir alafenamid va înlocui tenofovir disoproxil, component al terapiilor actuale (Viread, Truvada, Atripla, Eviplera).

4.2. SMC – Se recomandă utilizarea medicamentului Genvoya

Medicamentul Genvoya a fost evaluat tehnic de autoritatea competentă din Scoția, raportul de evaluare fiind publicat pe site-ul autorității de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale scoțiene în 8 aprilie 2016 [5]. Combinația (eltegravir/cobicistat/emtricitabin/tenofovir alafenamid) și-a demonstrat non-inferioritatea față de alternativele terapeutice antiretrovirale prin atingerea și menținerea unui nivel ridicat al supresiei antiretrovirale (plasma HIV-1 ARN < 50 copii/ml) în săptămâna 48, conform rezultatelor obținute din:

- ✓ două studii clinice dublu-orb, randomizate de fază III (GS-US-292-0104, GS-US-292-0111) care au înrolat pacienți naivi la terapia antiretrovirală
- ✓ un studiu clinic deschis, de fază III (GS-US-292-0106), la care au participat pacienți naivi la terapia antiretrovirală
- ✓ două studii clinice deschise, de fază III (GS-US-292-0109 și GS-US-292-0112) la care au participat pacienți diagnosticați cu HIV-1 pretratați antiretroviral.

Avizul pozitiv de utilizare și recomandarea de rambursare sunt condiționate de continuarea disponibilității prețului conform Schemei de Acces pentru Pacienți (PAS) sau a altei liste în care prețul este echivalent sau mai scăzut, prin care s-a realizat optimizarea raportului cost-eficacitate pentru Genvoya.

4.3.1. IQWiG – Nu a fost demonstrat un beneficiu suplimentar pentru combinația (eltegravir/cobicistat/emtricitabină/tenofovir alafenamidă) față de alte terapii antiretrovirale

Beneficiul terapeutic al combinației eltegravir/cobicistat/emtricitabin/tenofovir alafenamid a fost evaluat la 4 grupuri de pacienți (conform raportului A15-61 publicat în martie 2016 și completat în mai 2016) [6]:

I – pacienți adulți, naivi la tratamentul antiretroviral

- comparatorii propuși de experții Comitetului Federal din Germania au fost: efavirenz în asociere cu 2 analogi de nucleozide sau nucleotide (tenofovir disoproxil/emtricitabină sau abacavir/lamivudină)

II - pacienți cu vârstă de cel puțin 12 ani și greutate corporală de cel puțin 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, dar care nu au prezentat indicație pentru schimbarea tratamentului



- 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, dar care aveau indicație pentru schimbarea tratamentului

- 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 mai multe studii clinice:

1. studiu clinic cu protocol GS-US-292-0104
2. studiu clinic cu protocol GS-US-292-0111
3. studiu clinic cu protocol GS-US-292-0102
4. studiu clinic cu protocol GS-US-292-0109
5. studiu clinic cu protocol GS-US-292-0106
6. studiu clinic cu protocol GS-US-236-0102
7. studiu clinic cu protocol GS-US-236-0104 .

În urma evaluării, concluziile au fost următoarele:

- ✓ pentru pacienții adulți infectați cu HIV-1, naivi la terapia antiretrovirală, combinația EVG/COBI/FTC/TAF raportată la comparatorii propuși de institutul german G-BA, prezintă un beneficiu terapeutic mai mic
- ✓ pentru subgrupul populațional care a inclus numai femei, infectate cu HIV-1, tratate în prealabil pentru această afecțiune și care nu prezentau indicație pentru schimbarea tratamentului antiretroviral, combinația EVG/COBI/FTC/TAF, prezintă un beneficiu terapeutic adițional, comparativ cu terapia propusă de experții germani G-BA
- ✓ pentru pacienții infectați cu HIV-1 și pretratați cu terapie antiretrovirală, pentru care exista sau nu indicație de schimbare a tratamentului antiretroviral, nu au fost date suficiente pentru a stabili existența unui beneficiu terapeutic adițional adus de combinația evaluată, raportată la alte terapii propuse de institutul german G-BA.
- ✓ nu au fost disponibile date pentru evaluarea beneficiilor suplimentare aduse de combinația EVG/COBI/FTC/TAF raportată la schema de tratament propusă de institutul german G-BA, pentru adolescenții care nu au primit tratament antiretroviral în prealabil
- ✓ existența unui beneficiu economic adițional adus de combinația evaluată, raportată la terapiile alese drept comparatori va fi stabilită de experții institutului G-BA.



4.3.2. G-BA – Nu a publicat rezoluția pentru combinația (eltegravir/cobicistat/emtricitabină/tenofovir alafenamidă)

Pe site-ul Comitetului Federal Comun din Germania nu a fost publicat raportul de evaluare al medicamentului Genvoya.

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*, fiind reprezentat de 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

Schema		Dozaj	Precauții
2 NRTIs + INSTI			
ABC/3TC (i, ii) + RAL		ABC/3TC 600/300 mg, 1 comprimat qd + RAL 400 mg, 1 comprimat bid	Nu este recomandată coadministrarea de antiacide ce conțin Al sau Mg. RAL 400 sau 800 mg bid cu rifampicină.
2 NRTIs + NNRTI			
TDF/FTC/EFV (iv, vii)		TDF/FTC/EFV 300/200/600 mg, 1comprimat qd	Doar dacă viremia HIV < 100,000 copii/mL
TDF/FTC/EFV (iv, vii)		TDF/FTC/EFV 300/200/600 mg, 1 comprimat qd	
2 NRTIs + PI/r sau PI/c			
ABC/3TC (i, ii) + ATV/c sau + ATV/r (viii)		ABC/3TC 600/300 mg, 1 comprimat qd + ATV/c 300/150 mg, 1 comprimat qd sau + ATV 300 mg, 1 comprimat qd + RTV 100 mg, 1 comprimat qd	Doar dacă viremia HIV < 100,000 copii/mL
TAF/FTC (iii) sau TDF/FTC (iv, v) +ATV/c sau ATV/r (viii)		TAF/FTC 10/200 mg 1 comprimat qd sau TDF/FTC 300/200 mg, 1 comprimat qd + ATV/c 300/150 mg 1 comprimat qd sau + ATV 300 mg, 1 tablet qd + RTV 1 comprimat 100 mg qd	
ABC/3TC (i, ii) + DRV/c sau + DRV/r		ABC/3TC 600/300 mg, 1comprimat qd + DRV/c 800/150 mg, 1 comprimat qd sau + DRV 800 mg, 1 comprimat qd + RTV 1 comprimat 100 mg qd	Tratamentul trebuie monitorizat la pacienții cu 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 dispropoxil). Când este disponibilă combinația care conține TAF, se preferă înlocuirea combinației care cuprinde TDF, în special la persoanele vârstnice cu HIV, sau la persoanele care prezintă osteoporoză sau au risc crescut de osteoporoză sau prezintă boală renală. TAF de 10mg se utilizează când este necesară coadministrarea de inhibitori de P-gp, iar TAF de 25 mg se utilizează când este necesară coadministrarea de medicamente care nu inhibă P-gp.

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

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

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



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

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

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

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

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

Strategii nerecomandate:

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

Strategii de menținerea a aceleiași clase de medicamente antiretrovirale

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

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



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

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

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

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

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

Managementul eșecul virusologic

- dacă viremia este HIV >50 copii/ml și <500-1000 copii/ml:
 - ✓ este necesară verificarea aderenței la tratament
 - ✓ este necesară retestarea nivelului virusologic după 1-2 luni
 - ✓ este necesară abordarea unui nou regim terapeutic în funcție de tratamentul urmat în prealabil și de rezistența la tratamentul anterior, dacă nu poate fi determinat genotipul viral.
- dacă viremia confirmată este >500 copii/ml:
 - ✓ se impune schimbarea de urgență a regimului terapeutic
 - ✓ schema terapeutică trebuie modificată în funcție de rezultatele obținute la testarea rezistenței la tratament: -
 - dacă nu au fost identificate mutații virale care determină rezistența, este necesară reevaluarea complianței pacientului și monitorizarea terapeutică
 - dacă au fost identificate mutații virale ce determină rezistență se impune schimbarea schemei de tratament în funcție de regimul terapeutic anterior
 - ✓ nivelul virusologic țintă cu noua schemă de tratament este: HIV <50 copii/ml în 6 luni

Ghidul Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) pentru Diagnosticul, Prevenția, Tratamentul și Îngrijirea medicală a populației diagnosticate cu HIV, revizuit în anul 2016 [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,
 - ❖ 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 (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
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) [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 Elvitegravir+Cobicistat+Emtricitabine+Tenofovir este rambursat în 21 state membre ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Croația, Cipru, Republica Cehă, Danemarca, Finlanda, Franța, Grecia, Germania, Italia, Irlanda, Luxemburg, Marea Britanie (Scoția), Olanda, Polonia, Portugalia, Slovacia, 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 Genvoya 150mg/150mg/200mg/10 mg este compensat - 21 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 Elvitegravir+Cobicistat+Emtricitabine+Tenofovir** 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 **Elvitegravir+Cobicistat+Emtricitabine+Tenofovir** cu indicația: **„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) fără orice mutații cunoscute a fi asociate cu rezistența la clasa inhibitorilor integraziei, emtricitabină sau tenofovir,,**

12. Referințe Bibliografice

1. Rezumatul Caracteristicilor Produsului Genvoya 150 mg/150 mg/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 2 mars 2016 Date d'examen par la Commission : 17 février 2016 emtricitabine, cobicistat, elvitégravir et ténofovir alafénamide GENVOYA 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg, comprimé pelliculé,
5. Scottish Medicines Consortium *Elvitegravir 150mg/Cobicistat 150mg/Emtricitabin 200mg/Tenofovir alafenamid 10mg film-coated tablet (Genvoya)*, SMC no. 1142/08 April 2016,
6. IQWiG Reports – Commission No. A12-18, IQWiG Reports – Commission no. A15-61 *Elvitegravir/cobicistat/emtricitabin/tenofovir alafenamid- Benefit assessment of 30 March 2016 și 16 June 2016,*
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,

Șef DETM

DR. VLAD NEGULESCU