



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

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

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: COMBINAȚII (ATAZANAVIRUM+COBICISTATUM)

**INDICAȚIE: ÎN ASOCIERE CU ALTE MEDICAMENTE ANTIRETROVIRALE PENTRU TRATAMENTUL INFECȚIEI
CU VIRUSUL DE TIP 1 AL IMUNODEFICIENȚEI UMANE DOBÂNDITE, LA ADULȚI, FĂRĂ MUTAȚII CUNOSCUTE
ASOCIATE REZISTENȚEI LA ATAZANAVIR**

Data depunerii dosarului

20.07.2016

Număr dosar

29768

PUNCTAJ: 60





1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Combinatii (Atazanavirum+Cobicistatum)
1.2. DC: Evotaz 300mg/150mg
1.3 Cod ATC: J05AR15
1.4 Data eliberării APP: 13 iulie 2015
1.5. Detinatorul de APP: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG - Marea Britanie
1.6. Tip DCI: nouă
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	comprimate filmate
Concentrația	300mg/150mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	1 flacon PEID x 30 comprimate filmate

- 1.8. Preț (lei) conform CaNaMed ediția din martie 2017
Prețul cu amănuntul pe ambalaj

2039.59

Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică

67.98

- 1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP-ului Evotaz [1]

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Evotaz este indicat în asociere cu alte medicamente antiretrovirale pentru tratamentul infecției cu virusul de tip 1 al imunodeficienței umane dobândite (HIV-1) la adulți fără mutații cunoscute asociate rezistenței la atazanavir.	Doza recomandată de Evotaz este de un comprimat o dată pe zi administrat oral, cu alimente.	Nu este specificată durata medie a tratamentului.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Pe baza eliminării renale foarte limitate a cobicistat și atazanavir, nu sunt necesare precauții speciale sau ajustări ale dozei de Evotaz pentru pacienții cu insuficiență renală.

Nu se recomandă utilizarea Evotaz la pacienții care efectuează hemodializă.

S-a demonstrat că administrarea cobicistat reduce clearance-ul estimat al creatininei prin inhibarea secreției tubulare a creatininei, fără afectarea funcției glomerulare renale preexistente. Tratamentul cu Evotaz nu trebuie inițiat la pacienții cu valori ale clearance-ului creatininei sub 70 ml/minut în cazul în care orice alt medicament administrat



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

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

concomitent (de exemplu emtricitabină, lamivudină, fumarat de tenofovir disoproxil sau adefovir) necesită ajustarea dozei în funcție de clearance-ul creatininei.

Insuficiență hepatică

Nu există date farmacocinetice privind utilizarea Evotaz la pacienții cu insuficiență hepatică.

Atazanavir și cobicistat sunt metabolizate de sistemul hepatic. Atazanavir trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Clasa A conform clasificării Child-Pugh). Cu toate acestea, atazanavir nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Clasa B conform clasificării Child-Pugh) până la severă (Clasa C conform clasificării Child-Pugh). Nu este necesară ajustarea dozei de cobicistat la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Cobicistat nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă și nu este recomandat la acești pacienți.

Evotaz trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară.

Evotaz nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă.

Copii și adolescenți

Evotaz nu trebuie utilizat la copii cu vârsta mai mică de 3 luni din motive legate de probleme referitoare la siguranță, în special luând în considerare riscul posibil de icter nuclear asociat cu componenta atazanavir.

Siguranța și eficacitatea Evotaz la copiii și adolescenții cu vârsta mai mică de 18 ani nu au fost stabilite.

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*).

NRTI -Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors; *FI*- Fusion Inhibitor; *INSTI*- integrase strand transfer inhibitor; *CCR5* Inhibitor
NNRTI-Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor; *PI*- Protease Inhibitor



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

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

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 (ATAZANAVIRUM+COBICISTATUM)

Mecanismul de acțiune

Evotaz este o combinație cu doze fixe a medicamentului antiretroviral atazanavir asociat cu potențatorul farmacocinetic cobicistat [1].

Atazanavir este un inhibitor azapeptid al proteazei (IP) HIV-1. Inhibând selectiv procesele specifice virale ale proteinei virale Gag-Pol în celule infectate cu HIV-1, atazanavirul previne formarea virionilor maturi și infectarea altor celule.

Pe culturi celulare, atazanavirul prezintă activitate anti-HIV-1 (incluzând toate genotipurile testate) și anti-HIV-2.

Cobicistat este un inhibitor selectiv al mecanismului de acțiune al enzimelor subfamiliei CYP3A a citocromului P450. Inhibând metabolizarea mediată de CYP3A, cobicistatul crește expunerea sistemică la medicamentele care sunt substraturi ale CYP3A, cum este atazanavir, crescând biodisponibilitatea și timpul de înjumătățire al atazanavirului, care sunt reduse prin acțiunea enzimelor CYP3A.

În vitro, cobicistatul nu a demonstrat activitate antivirală.

Eficacitatea Combinației (Atazanavirum+Cobicistatum)

Eficacitatea atazanavirului administrat în asociere cu cobicistat la pacienții infectați cu HIV-1 a fost evaluată în studiul clinic de fază 3, cu protocol GS-US-216-0114 și design dublu-orb. La acest studiu au participat 692 de pacienți infectați cu HIV-1, netratați anterior, cu valori inițiale ale clearance-ului estimat al creatininei mai mari de 70 ml/minut.

Pacienții au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a primi una dintre următoarele scheme terapeutice:

- 1 comprimat din combinația dintre fumarat de tenofovir disoproxil 300 mg și emtricitabină 200 mg + 1 comprimat din combinația dintre atazanavir 300 mg și cobicistat 150 mg, administrate o dată pe zi





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

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

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

- 1 comprimat din combinația dintre fumarat de tenofovir disoproxil 300 mg și emtricitabină 200 mg + 1 comprimat din combinația dintre atazanavir 300 mg și ritonavir 100 mg, administrate o dată pe zi.

Randomizarea a fost stratificată în funcție de nivelul ARN HIV-1 la screening (≤ 100000 copii/ml sau >100000 copii/ml).

Rata de răspuns virusologic a fost evaluată în ambele brațe de tratament, iar răspunsul virusologic a fost definit prin obținerea unei încărcături virale nedetectabile (<50 copii de ARN HIV-1/ml).

La momentul initial, tulpinile virale erau cunoscute ca fiind sensibile la atazanavir, emtricitabină și fumarat de tenofovir disoproxil.

Datele demografice și caracteristicile inițiale ale pacienților au fost similare între cele două grupuri de tratament. Vârsta medie a pacienților a fost de 36 de ani (interval: 19-70).

Valoarea inițială mediană ARN HIV-1 plasmatic (interval) a fost $4,81 \log_{10}$ copii/ml (interval: 3,21-6,44).

Valoarea mediană a numărului inițial de celule CD4+ (interval: 1-1455) a fost de 352 celule/mm³ și 16,9% dintre pacienți au avut numărul de celule CD4+ ≤ 200 celule/mm³.

Proporția pacienților cu încărcătura virală inițială > 100000 copii/ml a fost de 39,7%.

Rezultatele tratamentului în săptămânile 48 și 144 ale studiului GS-US-216-0114 sunt prezentate în tabelul următor.





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale
Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

Tabel nr.1: Rezultatele privind răspunsul virusologic în săptămânile 48^a și 144^b de tratament randomizat din studiul clinic cu protocol GS-US-216-0114

	Săptămâna 48		Săptămâna 144	
	Atazanavir și cobicistat ^f (n = 344)	Atazanavir și ritonavir ^f (n = 348)	Atazanavir și cobicistat ^f (n = 344)	Atazanavir și ritonavir ^f (n = 348)
Succes virusologic ARN HIV-1 < 50 copii/ml	85%	87%	72%	74%
<i>Diferența dintre schemele terapeutice</i>	<i>-2,2% (intervalul de încredere 95% = - 7,4%; 3,0%)</i>		<i>-2,1% (intervalul de încredere 95% = -8,7%; 4,5%)</i>	
Eșec virusologic ^c	6%	4%	8%	5%
Fără date virusologice disponibile în intervalul de evaluare până la săptămâna 48	9%	9%	20%	21%
Întreruperea medicamentului de studiu din cauza unui EA sau a decesului ^d	6%	7%	11%	11%
Întreruperea medicamentului de studiu din alte motive și valoarea disponibilă a ARN HIV-1 < 50 copii/ml ^e la ultima evaluare	3%	2%	8%	10%
Absența datelor în intervalul de evaluare, în condițiile continuării tratamentului cu medicamentul de studiu	0%	0%	< 1%	< 1%



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

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

-
- ^a Intervalul de evaluare corespunzător săptămânii 48 este cuprins între zilele 309 și 378 (inclusiv)
- ^b Intervalul de evaluare corespunzător săptămânii 144 este cuprins între zilele 967 și 1050 (inclusiv)
- ^c Include subiecții care au avut ≥ 50 copii/ml în intervalul de evaluare pentru săptămâna 48 sau 144, subiecții care au întrerupt precoce tratamentul din cauza absenței sau pierderii eficacității, subiecții care au întrerupt tratamentul din alte motive decât apariția unui eveniment advers, deces sau absența sau pierderea eficacității și care la momentul întreruperii tratamentului aveau o încărcătură virală ≥ 50 copii/ml.
- ^d Include subiecții care au întrerupt tratamentul din cauza unui eveniment advers (EA) sau a decesului în orice moment din cadrul intervalului de evaluare începând din ziua 1 în condițiile absenței datelor virusologice privind efectul tratamentului din intervalul de evaluare specificat.
- ^e Include subiecții care au întrerupt tratamentul din alte motive decât un eveniment advers, deces, absența sau pierderea eficacității, de exemplu retragerea consimțământului, pierderea din urmărire.
- ^f Plus schema terapeutică de bază conținând combinația cu doze fixe de emtricitabină 200 mg și fumarat de tenofovir disoproxil 300 mg

Rezultatele studiului au evidențiat că cele două terapii administrate sunt similare dpdv a semnificației statistice în privința încărcăturii virale ARN HIV-1 obținute la sfârșitul perioadei de tratament (nu s-a dovedit că una dintre terapii este inferioară celeilalte).

În studiul GS-US-216-0114, valoare medie a creșterii a numărului de celule CD4+ în săptămânile 48 și 144 față de momentul inițial a fost de 213 și 310 celule/mm³ la pacienții tratați cu atazanavir potențat cu cobicistat și respectiv, de 219 și 332 celule/mm³ la pacienții tratați cu atazanavir potențat cu ritonavir.

Profilul de siguranță a Combinației (Atazanavirum+Cobicistatum)

În studiul GS-US-216-0114,

- evenimentele adverse cel mai frecvent raportate în grupul tratat cu atazanavir potențat cu cobicistat, timp de 144 săptămâni au fost asociate cu creșterea concentrațiilor plasmatice ale bilirubinei
- reducerile clearance-ului estimat al creatininei au apărut precoce în cursul tratamentului cu cobicistat, după care s-au stabilizat
- după 144 săptămâni de tratament, modificarea medie ($\pm$ DS) a ratei estimate de filtrare glomerulară (RFG_e), calculată prin formula Cockcroft-Gault, a fost de $-15,1 \pm 16,5$ ml/min în grupul tratat cu doze fixe de atazanavir potențat cu cobicistat asociat cu doze fixe de emtricitabină și fumarat de tenofovir disoproxil și de $-8,0 \pm 16,8$ ml/min în grupul tratat cu doze fixe de atazanavir potențat cu ritonavir asociat cu doze fixe de emtricitabină și fumarat de tenofovir disoproxil
- pe parcursul celor 144 săptămâni de tratament, hiperbilirubinemia ($> 1 \times$ LSVN) a fost frecventă: 97,7% dintre pacienții din grupul tratat cu atazanavir potențat cu cobicistat cu doze fixe asocierea cu doze fixe de emtricitabină și fumarat de tenofovir disoproxil și 97,4% dintre pacienții din grupul



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

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

tratat cu atazanavir potențat cu ritonavir cu doze fixe, asociat cu doze fixe de emtricitabină și fumarat de tenofovir disoproxil

- o proporție mai mare a pacienților din grupul tratat cu atazanavir potențat cu cobicistat a prezentat creșteri ale concentrației plasmatice de bilirubină totală ($> 2 \times \text{LSVN}$) comparativ cu cei din grupul tratat cu atazanavir potențat cu ritonavir (88,0% față de 80,9%)
- ratele întreruperii administrării medicamentului de studiu din cauza evenimentelor adverse legate de bilirubină au fost scăzute și similare în ambele grupuri (4,9% în grupul de tratament potențat cu cobicistat și 4,0% în grupul de tratament potențat cu ritonavir)
- a fost înregistrată o creștere de $> 3 \times \text{LSVN}$ a valorilor alanin aminotransferazei sau a aspartat aminotransferazei la 12,8% dintre pacienții din grupul de tratament potențat cu cobicistat și la 9,0% dintre cei din grupul de tratament potențat cu ritonavir
- în general, pacienții cu anomalii semnificative ale testelor funcției hepatice au avut transaminazele inițiale anormale (AST sau ALT), determinate fiind de coinfectia cronică sau acută cu virus hepatitic B sau C, de medicația hepatotoxică concomitentă (de exemplu: izoniazidă), sau de istoricul medical de alcoolism sau de abuz de alcool.

Reacții adverse raportate în urma administrării Combinației (Atazanavirum+Cobicistatum), clasificate în funcție de frecvență

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

- ✓ icter ocular
- ✓ greață
- ✓ icter.

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

- ✓ creșterea apetitului alimentar
- ✓ insomnia, vise neobișnuite
- ✓ cefalee
- ✓ amețeli
- ✓ somnolență
- ✓ disgeuzie
- ✓ vărsături
- ✓ diaree
- ✓ dispepsie
- ✓ durere abdominală
- ✓ distensie abdominală



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

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

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

- ✓ flatulență
- ✓ xerostomia
- ✓ hiperbilirubinemie
- ✓ erupție cutanată tranzitorie
- ✓ fatigabilitate.

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

- ✓ hipersensibilitate
- ✓ scădere ponderală
- ✓ creștere ponderală
- ✓ anorexie
- ✓ neuropatie periferică
- ✓ sincopă
- ✓ amnezie
- ✓ torsada vârfurilor
- ✓ hipertensiune arterială
- ✓ dispnee
- ✓ pancreatită
- ✓ gastrită
- ✓ stomatită aftoasă
- ✓ hepatită
- ✓ colelitiază
- ✓ colestază
- ✓ prurit
- ✓ eritem polimorf
- ✓ erupții cutanate toxice
- ✓ erupții cutanate medicamentoase cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS)
- ✓ angioedem
- ✓ urticarie
- ✓ alopecie
- ✓ mialgii
- ✓ atrofie musculară
- ✓ artralгии
- ✓ ginecomastie
- ✓ nefrolitiază
- ✓ hematuria



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

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

- ✓ proteinuria
- ✓ polakiurie
- ✓ nefrită interstițială
- ✓ febră
- ✓ astenie
- ✓ durere toracică.

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

- ✓ prelungirea intervalului QT
- ✓ edeme
- ✓ palpitații
- ✓ hepatosplenomegalie
- ✓ colecistită
- ✓ sindrom Stevens-Johnson
- ✓ erupție cutanată veziculo-buloasă
- ✓ eczeme
- ✓ vasodilatație
- ✓ miopatie
- ✓ durere renală
- ✓ tulburări de mers.

Contraindicații de administrare a Combinației (Atazanavirum+Cobicistatum)

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții pe care îi conține
- Administrarea concomitentă cu următoarele medicamente care sunt inductori puternici ai izoformei CYP3A4 a citocromului P450 (din cauza riscului de pierdere a efectului terapeutic): ♣ carbamazepină, fenobarbital, fenitoină (antiepileptice) ♣ sunătoare (*Hypericum perforatum*) (preparat pe bază de plante) ♣ rifampicină (antimicrobian)
- Administrarea concomitentă cu următoarele medicamente (din cauza riscului de reacții adverse grave și/sau care pun viața în pericol): ♣ colchicină, atunci când este utilizată la pacienții cu insuficiență renală și/sau hepatică (medicament pentru tratamentul gutei) ♣ sildenafil - atunci când este utilizat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare, avanafil (inhibitori ai enzimei PDE5) ♣ simvastatină și lovastatină (inhibitori ai HMG-CoA reductazei) ♣ substraturi ale CYP3A4 sau ale izoformei UGT1A1 a UDP-glucuronil transferazei care au un indice terapeutic mic: ♣ alfuzosin (antagonist al receptorului adrenergic alfa 1) ♣ amiodaronă, bepridil, dronedaronă, chinidină, lidocaină administrată sistemic (antiaritmice/antianginoase) ♣ astemizol, terfenadină (antihistaminice) ♣ cisapridă (medicament pentru motilitatea gastro-intestinală) ♣ derivați de ergot (de exemplu, dihidroergotamină, ergometrină, ergotamină, metilergonovină) ♣ pimozidă, quetiapină



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

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

(antipsihotice/neuroleptice) ♣ ticagrelor (inhibitor al agregării plachetare) ♣ triazolam, midazolam administrate pe cale orală (sedative/hipnotice)

4. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

La data întocmirii acestui raport,

HAS: Autoritatea de reglementare franceză nu a publicat pe site-ul oficial raportul de evaluare a Combinației (Atazanavirum+Cobicistatum) utilizată ca tratament al infecției cu HIV.

SMC: Consoțiul Scoțian al Medicamentului a publicat avizul pozitiv de rambursare a Combinației (Atazanavirum+Cobicistatum) pentru tratamentul infecției cu HIV (SMC nr. 1098/15)

NICE: Institutul Național de Excelență în Sănătate și Îngrijiri Medicale din Marea Britanie nu a publicat raportul de evaluare a Combinației (Atazanavirum+Cobicistatum).

IQWiG: Institutul pentru Evaluarea Calității și Eficienței în Asistența Medicală nu a publicat evaluarea Combinației (Atazanavirum+Cobicistatum) ca tratament al infecției cu HIV.

G-BA: Pe site-ul Comitetului Federal Comun nu a fost publicată rezoluția pentru Combinația (Atazanavirum+Cobicistatum).

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 23 octombrie 2015, 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.





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

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

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 [3].

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 riscului 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:



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

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

- 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 [4] 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



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

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

- 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. 2: Scheme terapeutice recomandate*, **

Schemă	Dozaj	Precauții
2 NRTIs + INSTI		
ABC/3TC/DTG (i, ii)	ABC/3TC/DTG 600/300/50 mg, 1 comprimat qd	Antiacidele ce conțin Al/Ca/Mg sau suplimente cu multivitamine trebuie administrate la minim 2 ore după sau la 6 ore înainte de terapia antiretrovirală. DTG 50 mg bid cu rifampicină
TAF/FTC(iii) sau TDF/FTC (iv, v) + DTG	TAF/FTC 25/200 mg, 1 comprimat qd sau TDF/FTC 300/200 mg, 1 comprimat qd + DTG 50 mg, 1 comprimat qd	Antiacidele ce conțin Al/Ca/Mg sau suplimente cu multivitamine trebuie administrate la minim 2 ore după sau la 6 ore înainte de terapia antiretrovirală.
TAF/FTC/EVG/c (iii) sau TDF/FTC/EVG/c (iv, vi)	TAF/FTC/EVG/c 10/200/150/150 mg, 1 comprimat qd sau TDF/FTC/EVG/c 300/200/150/150 mg, 1 comprimat qd	Nu se recomandă coadministrarea de antiacide ce cuprind Al sau Mg. RAL 400 sau 800 mg bid cu rifampicin.
TAF/FTC(iii) or TDF/FTC (iv, v) + RAL	TAF/FTC 25/200 mg, 1 comprimat qd sau TDF/FTC 300/200 mg, 1 comprimat qd + RAL 400 mg, 1comprimat bid	
2 NRTIs + NNRTI		
TAF/FTC/RPV(iii) sau TDF/FTC/RPV(iv)	TAF/FTC/RPV 25/200/25 mg, 1 comprimat qd sau TDF/FTC/RPV 300/200/25 mg, 1 comprimat qd	Se recomandă numai dacă nr. celulelor CD4 > 200 celule/μL și nivelul viremiei HIV < 100,000 copii/mL. Inhibitorii de pompa de protoni sunt contraindicați. Antagoniștii H2 trebuie administrați înainte cu 12 ore sau după 4 ore de la administrarea RPV.
2 NRTIs + PI/r or PI/c		
TAF/FTC(iii) sau TDF/FTC (iv, v) + DRV/c or + DRV/r	TAF/FTC 10/200 mg, 1 comprimat qd sau TDF/FTC 300/200 mg, 1 comprimat qd DRV/c 800/150 mg, 1 comprimat qd sau + DRV 800 mg, 1 comprimat qd + RTV 100 mg, 1 comprimat qd	Se recomandă monitorizarea tratamentului antiretroviral la persoanele cu antecedente de alergie la sulfonamide.



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

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

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. 3: 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	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.



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

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

ii A se utiliza această asociere numai în cazul în care AgHBs este negativ

iii În unele țări TDF este etichetat având concentrația de 245 mg în loc de 300mg, pentru a reflecta concentrația metabolitului activ (tenofovir disoproxil). Când este disponibilă combinația care conține TAF, se preferă înlocuirea combinației care cuprinde TDF, în special la persoanele vârstnice cu HIV, sau la persoanele care prezintă osteoporoză sau au risc crescut de osteoporoză sau prezintă boală renală. TAF de 10mg se utilizează când este necesară coadministrarea de inhibitori de P-gp, iar TAF de 25 mg se utilizează când este necesară coadministrarea de medicamente care nu inhibă P-gp.

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

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

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

vii EFV: nerecomandat a fi inițiat persoanelor cu intenție suicidară sau cu boli psihiatrice; nu este activ împotriva tulpinilor HIV-1 grup 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



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

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

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





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

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

- ✓ 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 [5], 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+).



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

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

Tabel nr. 4: 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	Se recomandă utilizarea prezervativelor
	Metadonă și buprenorfină	Ajustarea dozei de metadonă și buprenorfină
EFV (efavirenz)	Metadonă	Ajustarea dozei de metadonă
	Hormoni estrogeni contraceptivi	Se recomandă utilizarea prezervativelor
NVP (nevirapina)	Rifampicina	Substituirea NVP cu EFV
	Hormoni estrogeni contraceptivi	Se recomandă utilizarea prezervativelor

În ghidul clinic publicat de Asociația Britanică HIV (BHIVA) [6] 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,



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

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

- ❖ 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. PUNCTAJ

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

9. CONCLUZII

Conform O.M.S. 387/2015 ce modifică și completează O.M.S. 861/2014, medicamentul cu DCI **Combinații (Atazanavirum+Cobicistatum)** întrunește **punctajul de admitere condiționată** în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate*.

10. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI **Combinații (Atazanavirum+Cobicistatum)** cu indicația: „*în asociere cu alte medicamente antiretrovirale pentru tratamentul infecției cu virusul de tip 1 al imunodeficienței umane dobândite la adulți fără mutații cunoscute asociate rezistenței la atazanavir*„.

REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. Rezumatul Caracteristicilor Produsului Evotaz 300 mg/150 mg comprimate filmate, [http://www.ema.europa.eu/docs/ro_RO/document_library/EPAR -
Product_Information/human/003904/WC500191782.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/ro_RO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003904/WC500191782.pdf)
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



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

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

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

-
3. 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
 4. European AIDS Clinical Society Guidelines 2016 version 8.1, October 2016
 5. World Health Organization Guidelines on HIV/AIDS 2016
 6. British HIV Association, *Treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy*, 2016 interim update

Șef DETM

Dr. Vlad Negulescu

