



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: COMBINATIE (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

20.10.2016

Numărul dosarului

32897

PUNCTAJ: 60



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. DATE GENERALE

1.1. DCI: COMBINAȚIE (ELVITEGRAVIR+COBICISTAT+EMTRICITABINĂ+TENOFVIR ALAFENAMIDĂ)

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. Detinatorul 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. Pret (RON) *

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe <u>ambalaj</u> (lei)	4502.99 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe <u>unitatea terapeutică</u> (lei)	150.1 lei

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Genvoya (19.11.2015)[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 cpr. film./zi cu alimente		-	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 să respecte schema de administrare obișnuită.

Vârșnici 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



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

- *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.*

Insuficiența 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. INFECȚIA HIV ÎN ROMÂNIA

Conform Strategiei Naționale de Sănătate 2014-2020 (Sănătate pentru prosperitate) aprobate printr-o hotărâre a Guvernului României se precizează că 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 [2].

La finele anului 2011, dintre cele 17435 de cazuri HIV/SIDA înregistrate în România trăiau 10903 persoane. 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 țări ale Uniunii Europene unde evoluția a fost similară (de la 2,5%00 la 2,9/%00). Calea predominantă de transmitere în România este cea heterosexuale (peste 60% din cazuri noi din 2011).

Creșterea incidenței HIV observată în anii recenti a fost asociată transmiterii de tip epidemic în rândul consumatorilor de droguri (0.8% din cazurile noi în 2007 la 18.4% în 2011) fiind influențată de:

- modificări în practica utilizatorilor de droguri,
- reducerea intensității activităților de schimb de seringi,
- transmiterea pe cale homosexuală.

În anul 2011 au fost înregistrate 11 cazuri de nou-născuți infectați prin transmitere verticală materno-fetală. Gradul de acoperire cu tratament antiretroviral (ARV) pentru reducerea 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, teste voluntare anonime, monitorizarea sarcinii și testarea la gravide.



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

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 cu diagnosticați cu HIV/SIDA se impune și asigurarea continuum-ului de îngrijiri și tratament ARV necesare conform ghidurilor de practică.

Principalele direcții strategice propuse în prezenta Strategie vizează următoarele obiective:

- optimizarea politicilor/cadrului de reglementare, sprijinirea mecanismelor eficiente de colaborare și coordonare intersectorială (reînființarea Comisiei naționale multisectoriale HIV/SIDA) sau interinstituțională în cadrul Ministerului Sănătății (în supravegherea epidemiologică HIV);
- eficientizarea capacității de management programatic și intervenție prin
 - optimizarea structurală și funcțională a managementului de program, inclusiv prin susținerea unei unități de management a programului și achiziție centralizată a tratamentului anti-retroviral,
 - 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 țintirea indivizilor sau a grupurilor de risc, vulnerabile sau dezavantajate 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 auto-referirii 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 prin ghidurile în uz; 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 programele nutriționale, conform ghidurilor naționale în uz,
- minimizarea riscului biologic ocupațional la personalul din sistemul medical și din sistemul de asistență social.

3. TRATAMENTUL MEDICAMENTOS ANTIRETROVIRAL GRATUIT ÎN ROMÂNIA

Medicamentele antiretrovirale eliberate în regim gratuit, care au fost incluse în Lista *care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau*



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

fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate aprobate prin Hotărârea Guvernului României nr. 720/2008, în vigoare la data realizării prezentului raport sunt încadrate în Sublista C DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, secțiunea C2 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P1: Programul național de boli transmisibile, Subprogramul de tratament și monitorizare a persoanelor cu infecție HIV/SIDA și tratamentul postexpunere, medicația specifică antiretrovirală.

În HG au fost incluse 23 DCI-uri și combinații antiretrovirale: 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, Zidovudinum + lamivudinum, Abacavirum + lamivudinum, Combinații (abacavirum + lamivudinum + zidovudinum), Enfuvirtidum, Dolutegravirum.

4. EVALUĂRI INTERNAȚIONALE

Medicamentul a fost evaluat tehnic de autoritățile competente din Franța (HAS), Scoția (NHS) și Germania (IQWiG, GBA).

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 [3].

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.



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

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 6 studii clinice:

- 2 studii de fază III, versus Stribild, la pacienți adulți naivi la tratament care prezintă funcție renală normală,
- 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,
- 3 studii de siguranță pentru populații specifice.

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 vârsta 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-infectați 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 disproxil, component al terapiilor actuale (Viread, Truvada, Atripla, Eviplera).

4.2. SMC – Se recomandă utilizarea medicamentului Genvoya

Medicamentul Genvoya a fost evaluat tehnic de autoritățile competente din Scoția, raportul de evaluare a fost publicat pe site-ul autorității competente în 8 aprilie 2016 [4]. 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 și un studiu clinic deschis, randomizat, de fază III (în care au fost înrolați pacienți diagnosticați cu HIV-1 experimentați).

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.



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

4.3. IQWIG – Nu a fost demonstrat un beneficiu suplimentar pentru combinația (eltegravir/cobicistat/emtricitabin/tenofovir alafenamid) față de terapiile de comparație adecvate

Beneficiul terapeutic al combinației eltegravir/cobicistat/emtricitabin/tenofovir alafenamid a fost evaluat la 4 grupe de pacienți (conform raportului A15-61 publicat în martie 2016 și completat în mai 2016 [5]:

- I – pacienți naivi la tratament, versus Efavirenz în asociere cu 2 analogi de nucleozide sau nucleotide/ Tenofovir disoproxil/Emtricitabin sau Abacavir/Lamivudin,
- II - pacienți naivi la tratament cu vârsta de cel puțin 12 ani și greutate corporală de cel puțin 35 kg, comparativ cu Efavirenz/Abacavir/Lamivudin,
- III–pacienți adulți (care nu au prezentat indicație pentru schimbarea tratamentului), versus tratament antiretroviral anterior individual care a putut fi modificat dacă s-a înregistrat eșec terapeutic indicat prin viremie, dezvoltarea rezistenței și/sau datorat efectelor adverse- (în subgrupul populațional femei, a fost demonstrat un indiciu de beneficiu adițional),
- IV- pacienți adulți (care aveau indicație pentru schimbarea tratamentului), versus tratament antiretroviral anterior individual care a putut fi modificat dacă s-a înregistrat eșec terapeutic indicat prin viremie, dezvoltarea rezistenței și/sau datorat efectelor adverse,
- V-pacienți adolescenți, comparativ cu tratamentul antiretroviral anterior individual care a putut fi modificat dacă s-a înregistrat eșec terapeutic indicat prin viremie, dezvoltarea rezistenței și/sau datorat efectelor adverse.

5. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI GENVOYA ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Medicamentul Genvoya este compensat în procent de 100% în 13 state membre ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Republica Cehă, Danemarca, Finlanda, Germania, Irlanda, Luxemburg, Marea Britanie (Scoția), Olanda, Slovacia, Spania, Suedia.

6. RECOMANDĂRILE GHIDURILOR CLINICE PRIVIND TRATAMENTUL INFECTIEI HIV

Recomandările ghidului Societății Clinice Europene pentru SIDA publicat în octombrie 2016 [6] pentru inițierea tratamentului antiretroviral (TARV) la persoanele HIV pozitive fără expunere anterioară la tratamentul ARV sunt stratificate în funcție de gradul de progresie al infecției HIV, de prezența sau riscul ridicat de dezvoltare a diferitelor tipuri de afecțiuni.

Schemele inițiale de tratament recomandate pentru pacienții HIV pozitivi, naivi la tratamentul ARV sunt prezentate în tabelele de mai jos, în care, un medicament din coloana A ar trebui să se combine cu medicamentele listate în coloana 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

A	B	Comentarii
INNRT	INRT	
EFV(ii) RPV(ii)	ABC/3TC(vii) sau TDF/FTC	ABC/3TC co-formulate TDF/FTC co-formulate EFV/TDF/FTC co-formulate RPV/TDF/FTC co-formulate
IP/r		
ATV/r(iv) DRV/r(iv)	ABC/3TC(vii) sau TDF/FTC	ATV/r: 300/100 mg qd DRV/r: 800/100 mg qd
INSTI		
EVG + COBI	TDF/FTC	TDF/FTC/EVG/COBI co-formulate(ix)
DTG	ABC/3TC sau TDF/FTC	DTG 50 mg qd TDF/FTC co-formulate ABC/3TC/DTG co-formulate
RAL	ABC/3TC sau TDF/FTC	RAL: 400 mg bd

qd= administrare o dată pe zi; bd= administrare de două ori pe zi

Componentele din schema alternativă

INNRT	Comentarii
NVP(iii)	
IP/r	
LPV/r(v)	
INRT	
TDF/3TC ZDV/3TC	ZDV/3TC co-formulate
Inhibitor CCR5	
MVC(vi)	Numai dacă testul de tropism CCR5 este pozitiv(viii) Neaprobat în Europa pentru persoanele naive HIV pozitive
Combinatii alternative	
DRV/r + RAL LPV/r + 3TC	Numai dacă numărul CD4 > 200 celule/ μ L și ARN HIV < 100,000 copii/mL Un singur studiu randomizat disponibil

Ghidul clinic face următoarele precizări:

- numai medicamentele aprobate în prezent pentru începerea terapiei de către EMA sunt luate în considerare (în ordine alfabetică),
- medicamentele generice anti-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,
- **EFV** este nerecomandat în cazul femeilor însărcinate sau al femeilor care nu folosesc contraceptive eficiente și coerente; continuarea este posibilă dacă EFV este deja administrat înainte de sarcină; nu este activ împotriva tulpinilor HIV-1 grup O și HIV-2,
- **RPV** se folosește numai dacă numărul CD4 > 200 celule/ μ L și ARN HIV < 100,000 copii/mL; IPP este contraindicat, antagoniștii H2 trebuie luați cu 12 ore înainte sau cu 5 ore după RPV,
- **NVP** a se folosește cu extremă prudență la femeile cu numărul CD4 > 250 celule/ μ L și la bărbații cu numărul CD4 > 400 celule/ μ L și numai dacă beneficiile depășesc riscurile; nu este activ împotriva tulpinilor HIV-2 și HIV-1 din grupul O,
- studiul Castel (LPV/r versus ATV/r) a demonstrat o mai bună tolerabilitate a ATV/r; administrarea concomitentă cu IPP este contraindicată persoanelor tratate anterior. În cazul în care administrarea concomitentă este considerată inevitabilă, se recomandă monitorizarea clinică atentă și dozele de IPP comparabile cu omeprazol 20 mg nu trebuie depășite și trebuie luate cu aproximativ 12 ore înainte de ATV/r. Studiul Artemis (LPV/r versus DRV/r) a demonstrat o mai bună eficacitate și tolerabilitate a DRV/r,



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

- studiul ACTG 5142 a demonstrat eficacitatea virusologică scăzută a LPV/r versus EFV. Nu au apărut mutații de rezistență la IP cu LPV/r plus 2 INRT în caz de eșec. Mutații IP au fost observate în cazul eșecului cu LPV/r + eșecuri EFV. A se folosi LPV în cazul în care absorbția orală este singura alternativă, mai ales în terapia intensivă,
- nu este aprobat în Europa pentru persoanele naive la tratament,
- ABC este contraindicat dacă HLA B*5701 este pozitiv. Chiar dacă HLA B*5701 este negativ, consilierea cu privire la riscul de HSR este încă obligatorie. ABC ar trebui să fie folosit cu precauție în cazul persoanelor cu un înalt risc BCV și/sau al persoanelor cu VL > 100,000 copii/ML,
- numai dacă nu există alte INRT disponibile sau în caz de intoleranță la alte INRT recomandate,
- nu ar trebui început la persoanele cu eGFR < 70 mL/min. Se recomandă ca EVG/COBI/TDF/FTC să nu fie început la persoanele cu eGFR < 90 mL/min, cu excepția cazului în care acesta este tratamentul preferat.

Situațiile în care se recomandă schimbarea tratamentului antiretroviral pacienților care prezintă viremii controlate (APN ARN HIV < 50 copii/ml confirmat) urmăresc prevenirea toxicității și simplificarea schemei de tratament:

1. toxicitate

- toxicitate documentată
- managementul potențialelor interacțiuni medicamentoase
- efecte secundare
- sarcină planificată

2. toxicitatea pe termen lung

- prevenirea toxicității pe termen lung (switch preventiv)
- îmbătrânirea și/sau comorbiditatea cu un posibil impact negativ al medicamentelor din schema curentă, de ex. riscul de BCV, parametrii metabolici.

3. pentru simplificare

- dorința de simplificare a schemei
- schema actuală nu mai este recomandată.

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

1. Un IP/r poate fi schimbat cu ATV neboostat, INNRT, RAL sau EVG + COBI pentru simplificarea tratamentului, prevenire sau ameliorare în cazul tulburărilor metabolice, ori îmbunătățirea aderenței numai dacă poate fi garantată activitatea totală a 2 INRT rămași în schemă.



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

2. Simplificarea unei scheme complexe la persoanele experimentate la antiretrovirale

- substituie de medicamente dificil de administrat (ENF) și / sau cu activitate slabă (INRT în caz de rezistență multiplă INRT) și / sau tolerabilitate bună și
- adaosul unuia sau mai multor agenți noi bine tolerați, ușor de administrat și activi.

3. Schimbarea INRT sau IP/r x 2 cu o dată pe zi pentru simplificare, prevenirea toxicității pe termen lung.

4. Înlocuirea cu un medicament din aceeași clasă în cazul apariției reacțiilor adverse.

5. Revizuirea istoricului complet al TARV și a rezultatelor testelor de rezistență disponibile.

6. Evitarea trecerii la un medicament cu o barieră genetică scăzută dacă celelalte ARV ar putea fi compromise de rezistențe arhivate.

Strategii nerecomandate:

- Terapie intermitentă, întreruperi secvențiale sau prelungite de tratament.
- Combinația a 2 medicamente, de ex. 1 INRT + 1 INNRT sau 1 INRT + 1 IP fără RTV sau 1 INRT + RAL, sau 2 INRT
- Combinații triple INRT.

Alte strategii

Monoterapia IP/r cu DRV/r o dată pe zi sau LPV/r de două ori pe zi ar putea reprezenta o opțiune pentru persoanele cu intoleranță la INRT sau pentru simplificarea tratamentului sau la consumatorii de droguri ilicite, cu întreruperea frecventă documentată a cART. O astfel de strategie se aplică numai persoanelor fără antecedente de eșec terapeutic sub TARV cu IP și care au avut ARN HIV <50 copii / ml de cel puțin 6 luni anterior și care nu au infecție HVB cronică. LPV/r + 3TC sau ATV/r + 3TC pot fi opțiuni mai bune.

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 ARV. În funcție de performanțele laboratorului, această limită poate fi mai mare sau mai mică.

Recomandări privind tratamentul femeilor însărcinate HIV pozitive

Criterii de începere a tratamentului ARV la femeile însărcinate sunt identice ca cele pentru femeile neînsărcinate.

Femeile însărcinate ar trebui monitorizate în fiecare lună și cât mai aproape posibil de data preconizată a nașterii.

Obiectivul tratamentului la femeile însărcinate: supresia ARN HIV cel puțin în al treilea trimestru și în special la momentul nașterii.

Se recomandă efectuarea testului de rezistență înainte de a începe ART și în caz de eșec virusologic. Au fost analizate următoarele 5 situații:

1. pentru femeile care își planifică sarcina în timp ce sunt deja în tratament ARV



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

- dacă se află în tratament cu EFV se trece la un alt INNRT sau IP/r din cauza riscului de apariție a defectelor de tub neural la produsul de concepție
- 2. pentru femeile care devin însărcinate în timpul tratamentului ARV
 - menținerea ART cu excepția cazului în care se află pe EFV: trecerea la un alt agent (NVP sau IP/r) dacă se află înainte de 8 săptămâni (din cauza defectului de tub neural)
- 3. pentru femeile naive la TARV, care rămân însărcinate indiferent dacă îndeplinesc criteriile CD4 pentru inițierea TARV
 - începerea TARV la debutul celui de-al doilea trimestru este foarte recomandată
- 4. pentru femeile monitorizate după săptămâna 28 de sarcină
 - începerea imediată a TARV și considerarea adăugării RAL pentru a obține o scădere rapidă a viremiei în cazul unui nivel ARN HIV ridicat
- 5. pentru femeile a căror viremie HIV nu este nedetectabilă în al treilea trimestru
 - efectuarea testului de rezistență și luarea în considerare a RAL pentru a obține o scădere rapidă ARN HIV

Scheme antiretrovirale recomandate în timpul sarcinii este similară celei aplicate femeilor neînsărcinate.

Nu se recomandă administrarea NVP dar este posibilă continuarea acestui tratament dacă s-a inițiat înaintea sarcinii.

EFV se recomandă a fi evitat în timpul primului trimestru din cauza riscului crescut de apariție a defectelor tubului neural la făt.

Dintre IP/r se preferă LPV/r, SQV/r, sau ATV/r.

Dacă se administrează RAL DRV/r ar putea fi continuat.

Medicamentele contraindicate în perioada sarcinii sunt:

- combinații ddl+ d4T
- triplu INRT

În cazul ZDV în timpul travaliului, beneficiul este nesigur dacă viremia este <50 copii/ml.

În timpul sarcinii nu se recomandă o singură doză de NVP.

Ghidul Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) pentru Diagnosticul, Prevenția, Tratamentul și îngrijirea medicală a populației diagnosticate cu HIV, revizuit în anul 2016, prezintă următoarele recomandări [7]:

- terapia antiretrovirală trebuie inițiată la **toți pacienții**:
 - care prezintă HIV sever sau avansat (stadiul OMS 3 sau 4) și la persoanele cu număr al celulelor CD4 ≤ 350 celule/mm³,
 - diagnosticați cu HIV indiferent de stadiul OMS al bolii,



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

- 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 ART și să o continue tot timpul vieții (opțiunea B+).

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 (d4T)
IP	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	Se recomandă utilizarea prezervativelor
	Hormoni estrogeni contraceptivi	Ajustarea dozei de metadonă
NVP (Nevirapine)	Rifampicina	Substituirea NVP cu EFV
	Hormoni estrogeni contraceptivi	Se recomandă utilizarea prezervativelor



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

În ghidul clinic publicat de Asociația Britanică HIV (BHIVA) [8] se recomandă ca toți pacienții suspecți sau diagnosticați cu HIV primar trebuie 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-DP/emtricitabine/efavirenz (Atripla) – aprobat pentru utilizare la adulți și copii ≥ 12 ani care au o greutate corporală de cel puțin 40 kg,
- ✓ tenofovirDP/emtricitabine/rilpivirine (Eviplera) – care conține NNRTI,
- ✓ tenofovirAF/emtricitabine/rilpivirine (Odefsy) – autorizat pentru tratamentul pacienților adulți care nu prezintă mutații cunoscute asociate cu rezistența la NNRTI, tenofovir-DP sau emtricitabină și prezintă o încărcare virală $\leq 100,000$ HIV-1 RNA copii/mL,
- ✓ agenți INSTI (*Integrase strand transfer inhibitors*-inhibitori de integrază) tenofovirDP/emtricitabine/elvitegravir/c (Stribild), tenofovir-AF/emtricitabine/elvitegravir/c (Genvoya), abacavir/lamivudine/dolutegravir (Triumeq).

Schemele de tratament pentru pacienții naivi la tratamentul ARV prezentate în ghidul AIDSInfo[9]:

Recomandari

Schemele de tratament pentru pacienții naivi la TARV consistă în:

●doi inhibitori nucleozidici/tidici ai reverstranscriptazei (INRT) + unul dintre:

- inhibitor de integraza virală (INSTI) sau
- inhibitori non nucleozidici ai revers-transcriptazei (INNRT) sau
- inhibitor de proteaza (IP) împreună cu un potentator farmacocinetic

(cobicistat sau ritonavir)

Grupul de lucru la schemele terapeutice pentru adulți și adolescenți recomandă următoarele scheme pentru pacienții naivi TARV:



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

Scheme bazate pe inhibitori de integrazei virale

- Dolutegravir/abacavir/lamivudine--numai pentru pacientii HLA-B*5701 negativ **(AI)**
- Dolutegravir + unul dintre •tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine_a **(AI)** sau
•tenofovir alafenamide/emtricitabine **(AII)**
- Elvitegravir/cobicistat/tenofovir alafenamide/emtricitabine **(AI)**
- Elvitegravir/cobicistat/tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine **(AI)**
- Raltegravir + unul dintre •tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine (AI) sau
•tenofovir alafenamide/emtricitabine **(AII)**

*Lamivudina poate fi înlocuit cu emtricitabina.

Scheme bazate pe inhibitori de proteaza

- Darunavir/ritonavir + either unul dintre •tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine **(AI)** sau
•tenofovir alafenamide/emtricitabine **(AII)**

Ierahizarea recomandărilor: A = Înalt; B = Moderat; C = Optional

Ierahizarea evidentelor clinice:

I = Date clinice din studiile clinice randomizate;

II = Date clinice din studiile clinice bine structurate nerandomizate, studiile observationale de cohorta cu rezultate clinice de lunga durata, studiile de biodisponibilitate/ studiile de echivalenta, sau schemele comparative din studiile *cross over* randomizate

III = Opinia experților



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

7. PUNCTAJ

Conform Ord.M.S. 387/2015 Combinația (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovir alafenamid) obține 60 de puncte ceea ce îi permite **inclusiunea 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.

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

8. RECOMANDĂRI

Se recomandă elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Combinație (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovir alafenamid) 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”*.

7. REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. ANMDM, Rezumatul Caracteristicilor Produsului Genvoya, publicat în 19.11.2015,
2. 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,
3. 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, elvitegravir et ténofovir alafénamide GENVOYA 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg, comprimé pelliculé,
4. Scottish Medicines Consortium *Elvitegravir 150mg/Cobicistat 150mg/Emtricitabin 200mg/Tenofovir alafenamid 10mg film-coated tablet (Genvoya)*, SMC no. 1142/08 April 2016,
5. 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,
6. European AIDS Clinical Society Guidelines 2016 version 8.1, October 2016,
7. World Health Organization Guidelines on HIV/AIDS 2016,
8. British HIV Association, *Treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy*, 2016 interim update,
9. AIDSInfo *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents* 2 February 2017.

Șef DETM

Dr. Vlad Negulescu