



## **RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE**

### **DCI: COMBINAȚII (BICTEGRAVIR+EMTRICITABINA+TENOFОВIR)**

**INDICAȚIA: tratarea adulților infectați cu virusul imunodeficienței umane de tip 1 (HIV-1) fără evidențe prezente sau anterioare de rezistență virală la clasa inhibitorilor integrazei, emtricitabină sau tenofovir**

Data depunerii dosarului

30.05.2019

Numărul dosarului

6762

**PUNCTAJ: 80**





## 1. DATE GENERALE

1.1. DCI: **Combinajii (Bictegravir+ Emtricitabina+ Tenofovir Alafenamida)**

1.2. DC: **Biktarvy comprimate filmate 50mg/200mg/25 mg**

1.3 Cod ATC: J05AR20

1.4 Data eliberării APP: 21 iunie 2018

1.5. Deținătorul de APP: Romastru Trading SRL reprezentant pentru Gilead Sciences Ireland UC

1.6. Tip DCI: nou, curativ care se adresează unor patologii infecțioase, transmisibile, cu impact major asupra sănătății

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

<b>Forma farmaceutică</b>	<b>comprimat filmat</b>
<b>Concentrația</b>	50mg/200mg/25 mg
<b>Calea de administrare</b>	orală
<b>Mărimea ambalajului</b>	Flacon x 30 compr. film.

1.8. Preț conform OMS 1468/2018 actualizat :

<b>Prețul cu amănuntul pe ambalaj</b>	<b>4,096.63 RON lei</b>
<b>Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică</b>	136,55 RON /cp.

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP-ului Biktarvy :

<b>Indicație terapeutică</b>	<b>Doza recomandată</b>	<b>Durata medie a tratamentului</b>
Biktarvy este indicat pentru tratarea adulților infectați cu virusul imunodeficienței umane de tip 1 (HIV-1) fără evidențe prezente sau anterioare de rezistență virală la clasa inhibitorilor integrezei, emtricitabină sau tenofovir	1 comprimat filmat o dată pe zi	Tratament cronic

### **Grupe speciale de pacienți**

#### **Vârstnici**

Datele privind utilizarea Biktarvy la pacienți cu vârsta de 65 ani și peste sunt limitate. Nu este necesară ajustarea dozei de Biktarvy la pacienții vârstnici.

#### **Insuficiență hepatică**

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



### **Insuficiență renală**

Nu este necesară ajustarea dozei de Biktarvy la pacienții cu o valoare estimată a clearance-ului creatininei (ClCr)  $\geq 30$  ml/min.

### **Copii și adolescenți**

Siguranța și eficacitatea Biktarvy la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

## **2. Infecția HIV-SIDA**

**SIDA** (sindromul imunodeficienței umane dobândite) este o afecțiune provocată de virusul imunodeficienței umane, **HIV**, care ataca și distruge progresiv sistemul imunitar al organismului. Virusul Imunodeficienței Umane (virusul HIV) este cel care, în urma infecției, declanșează Sindromul Imunodeficienței Umane (SIDA). Este important de reținut că nu toate persoanele infectate cu virusul HIV manifestă și SIDA. Această afecțiune apare în cazul persoanelor infectate cu HIV și conduce la o expunere mărită către infecții sau către anumite forme de cancer.

Infecția cu HIV progresează pe parcursul mai multor ani, trecând prin 4 stadii, perioadă în care se monitorizează diverși parametri:

- Clinic – nu este sugestiv;
- Imunologic – dat de încărcătura limfocitelor CD4+ și raportul CD4+/CD8+. Se consideră că orice valoare  $>500$  a LTH CD4+, este suficientă pentru a realiza un răspuns imun eficient;
- Virusologic – reprezintă numărul de ARN HIV din sânge.

Transmiterea virusului SIDA se face în trei modalități principale:

- pe cale sexuală (la nivelul mucoaselor genitale, fie ca este vorba de sperma, de lichid prostatic sau secreții vaginale);
- pe cale sangvină (transfuzia sângelui sau a produselor sanguine contaminate, utilizarea de seringi infectate);
- pe cale transplacentară (de la mama seropozitivă la copil, în timpul sarcinii) și în cursul alăptării materne.

### **Diagnosticarea infecției cu SIDA**

Inițial, se efectuează un test ELISA. Dacă testul este pozitiv, se efectuează un test Western Blot de confirmare. Dacă ELISA este negativ însă există suspiciune clinică sau epidemiologică de infecție HIV recentă, fie se efectuează încărcătură virală, fie se repetă testul ELISA.



Testele ELISA și Western Blot pot fi negative în primele luni (maxim 6 luni), cât timp organismul nu a început să producă anticorpi (fereastra serologică), motiv pentru care o serologie negativă trebuie repetată la 6 luni.

Diagnosticarea HIV este foarte importantă deoarece începerea unui tratament înainte de instalarea complicațiilor crește speranța de viață.

În ceea ce privește HIV/SIDA, există două provocări majore la nivel național și internațional:

- În Europa, două treimi din persoanele cu HIV în vârstă de peste 50 ani sunt diagnosticate tardiv;
- Perfecționarea testării HIV trebuie urgentată.

Diagnosticul precoce al infecției HIV conduce la creșterea speranței de viață și la prevenirea transmiterii virusului. Diagnosticul precoce este important deoarece permite persoanelor să înceapă mai devreme tratamentul antiHIV, cu șansa de a trăi o viață mai lungă și mai sănătoasă.

În acest sens, la nivel european există preocupări în trei domenii principale:

1. acordarea de prioritate măsurilor de prevenire, cum ar fi: promovarea sexului protejat prin folosirea prezervativelor, terapia de substituție cu opioide și programele privind utilizarea seringilor de unică folosință pentru consumatorii de droguri injectabile, profilaxia pre-expunere pentru HIV;
2. furnizarea de servicii de consiliere și testare HIV, inclusiv servicii de diagnostic rapid, testare HIV în comunitate (contacti etc.) și auto-testare HIV;
3. asigurarea accesului rapid la tratament și îngrijire de calitate pentru cei diagnosticați.

### **3. Statistici globale despre HIV și SIDA**

#### **Statistici globale HIV**

- 37,9 milioane [32,7 milioane – 44,0 milioane] de persoane trăiau cu HIV (la sfârșitul anului 2018).
- 1,7 milioane [1,4 milioane – 2,3 milioane] de persoane au devenit recent infectate cu HIV (sfârșitul anului 2018).
- 770 000 [570 000–1,1 milioane] de oameni au murit din cauza bolilor legate de SIDA (sfârșitul anului 2018).
- 74,9 milioane [58,3 milioane – 98,1 milioane] de persoane s-au infectat cu HIV de la începutul epidemiei (sfârșitul anului 2018).
- 32,0 milioane [23,6 milioane – 43,8 milioane] de persoane au decedat din cauza bolilor legate de SIDA de la începutul epidemiei (sfârșitul anului 2018).

#### **Persoanele care trăiesc cu HIV**

În 2018, au fost 37,9 milioane [32,7 milioane – 44,0 milioane] de persoane care trăiau cu HIV.

- 36,2 milioane [31,3 milioane – 42,0 milioane] adulți.



- 1,7 milioane [1,3 milioane – 2,2 milioane] de copii (<15 ani).
- 79% [67–92%] dintre toți oamenii care trăiesc cu HIV știau statutul lor HIV.

Aproximativ 8,1 milioane de oameni nu știau că trăiesc cu HIV.

### Noi infecții cu HIV

Noile infecții cu HIV au fost reduse cu 40% de la apogeul din 1997.

- În 2018, aproximativ 1,7 milioane [1,4 milioane – 2,3 milioane] au fost infectați cu HIV, comparativ cu 2,9 milioane [2,3 milioane – 3,8 milioane] în 1997.

- Din 2010, noile infecții cu HIV au scăzut cu 16%, de la 2,1 milioane [1,6 milioane – 2,7 milioane] la 1,7 milioane [1,4 milioane – 2,3 milioane] în 2018.

- Începând cu 2010, noile infecții cu HIV în rândul copiilor au scăzut cu 41%, de la 280 000 [190 000–430 000] în 2010 la 160 000 [110 000-260 000] în 2018.

### 4. Tratamentul infecției cu SIDA

Tratamentul constă în administrarea de medicamente antiretrovirale care acționează în diferite etape ale replicării virale. Tratamentul infecției HIV este întotdeauna combinat (bazat pe asocieri medicamentoase), administrându-se mai multe antiretrovirale pentru a se asigura blocarea mai multor mecanisme de replicare virală.

Odată început, tratamentul trebuie continuat pe viață deoarece întreruperea tratamentului duce la pierderea avantajelor obținute în cursul terapiei (creșterea sau menținerea celulelor CD4) și este asociat cu un risc crescut de dezvoltare a rezistenței la medicamentele utilizate.

În absența tratamentului, speranța la viață în infecția HIV este mult mai redusă, mortalitatea fiind în principal pusă pe seama progresiei SIDA și asocierii infecțiilor oportuniste. Sub tratament eficace speranța de viață crește, ajungând la valori similare cu ale populației fără HIV.

Asigurarea accesului universal la tratament ARV pentru persoanele diagnosticate cu HIV/SIDA a demonstrat eficiența acestuia și în prevenirea transmiterii HIV. Includerea în tratament HIV indiferent de nivelul CD4 conduce la o scădere a încărcăturii virale ce contribuie la reducerea transmiterii HIV la partenerii neinfecțați și în consecință în comunitate.

Intervențiile de tip medical care vizează tratamentul și îngrijirile persoanelor care trăiesc cu HIV sunt completate, conform legislației în vigoare, de acordarea de beneficii și servicii sociale cum ar fi:

- programe nutriționale (alocații zilnice de hrană/indemnizații lunare de hrană);
- drepturi conferințe de gradul de handicap (asistent personal, indemnizație lunară etc.);



- accesul la servicii sociale – inclusiv servicii specializate pentru persoanele cu HIV/SIDA și consumatorii de droguri, în funcție de nevoi;
- planificarea serviciilor necesare și asigurarea managementului de caz.

## 5. INFORMAȚII PRIVIND RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Conform declarației pe propria răspundere a companiei deținătoare a autorizației de punere pe piață, medicamentul cu DCI Combinații (Bictegravir + Emtricitabina + Tenofovir Alafenamida) este rambursat în **15** state membre ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Croația, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Luxemburg, Malta, Marea Britanie (Scotia, Tara Galilor), Olanda, Slovenia, Spania și Suedia.

## 6. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

La data întocmirii acestui raport,

**HAS:** Raportul de evaluare a combinației (Bictegravir + Emtricitabina + Tenofovir Alafenamida) utilizată pentru tratarea infecției cu HIV tipul 1, întocmit de autoritatea de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Franța a fost publicat pe site-ul instituției la data de 5 septembrie 2019, cu decizia CT-1704 și a concluzionat ca:

- beneficiul terapeutic estimat (SMR) prezentat de combinația mai sus menționată este **important**.

Biktarvy 50mg/200mg/25mg nu aduce o îmbunătățire a serviciului medical (ASMRV) față de terapia cu Triumeq (combinație fixă dolutegravir + lamivudina + abacavir) pentru tratarea adulților infectați cu virusul imunodeficienței umane de tip 1 (HIV-1). Comisia a acordat aviz favorabil pentru obținerea rambursării.

Evaluarea dosarului a luat în considerare rezultate din:

- 2 studii care au demonstrat non-inferioritatea Biktarvy față de comparatori (Triumeq sau Tivicay + Descovy) la adulții care nu au primit tratament antiretroviral cu o rată de filtrare glomerulară estimată  $\geq 50$  ml/min și  $\geq 30$  ml/min.
- 3 studii care au demonstrat non-inferioritatea Biktarvy comparativ cu tripla terapie, la adulții controlați virusologic cu o rată de filtrare glomerulară estimată  $\geq 50$  ml/min, inclusiv un studiu realizat exclusiv pe femei.

Eficacitatea, siguranța (în special renală și osoasă) și profilul de rezistență au fost favorabile și comparabile cu datele obținute în terapia cu Triumeq.

Biktarvy este o nouă opțiune de prima linie pentru pacienții naivi sau tratați anterior fără evidențe prezente sau anterioare de rezistență virală la clasa inhibitorilor integrazei, emtricitabina sau tenofovir.



La aceasta populație, Biktarvy este o alternativă la tripla terapie pe bază de dolutegravir (Triumeq sau tivicy + 2 NRTIs), datorită eficacității și profilului de siguranță comparabil și pentru că asigură o barieră genetică mai mare a rezistenței față de cea a INI de prima generație (raltegravir și elvitegravir).

**NICE:** Institutul Național de Excelență în Sănătate și Îngrijiri Medicale din Anglia nu a publicat raportul de evaluare a combinației Bictegravir + Emtricitabina + Tenofovir Alafenamida.

**SMC:** Consorțiul Scoțian al Medicamentului a publicat pe site-ul oficial raportul de evaluare a combinației (Bictegravir + Emtricitabina + Tenofovir Alafenamida) utilizată ca terapie pentru infecția cu HIV-1, (SMC nr. 2093 din data de 10 august 2018). Comisia a evaluat Biktarvy pentru indicația de la punctul 1.9 iar concluzia raportului a fost aceea ca tripla combinație nu a demonstrat un profil inferior comparativ cu regimurile antiretrovirale care cuprind un inhibitor de integrază plus un inhibitor de transcriptază inversă (NRTI) pentru controlul infecției cu HIV-1 la adulții cărora nu li s-a administrat anterior tratament. Tripla combinație Bictegravir + Emtricitabina + Tenofovir Alafenamida nu a fost inferioară regimurilor antiretrovirale care conțin o structură dublă NRTI plus un inhibitor de integrază sau un inhibitor de protează în menținerea supresiei virologice la adulții suprimați virologic. Experții clinici reprezentând autoritatea de reglementare au subliniat că este prima formulă în doză fixă a unui inhibitor de integrază și poate avea avantaje în ceea ce privește interacțiunile medicamentoase. De asemenea, au constatat că Bictegravir + Emtricitabina + Tenofovir AF (Biktarvy) poate fi administrat pacienților cu insuficiență renală modestă cu clearance-ul creatininei  $\geq 30$  ml/min) care poate fi un avantaj față de formulările cu doză fixă care nu pot fi utilizate la pacienții cu insuficiență renală, de exemplu cele care conțin Tenofovir DF.

**IQWiG/G-BA:** Institutul pentru Evaluarea Calității și Eficienței în Asistența Medicală din Germania a evaluat beneficiul triplei combinații în indicația: "tratarea adulților infectați cu virusul imunodeficienței umane de tip 1 (HIV-1) fără evidențe prezente sau anterioare de rezistență virală la clasa inhibitorilor integrazei, emtricitabină sau tenofovir" iar raportul A18-43/01/10/2018 a prezentat beneficiul Biktarvy versus terapia comparatoare adecvata în tratamentul pacienților infectați cu virusul imunodeficienței umane de tip 1.

Recomandarea raportului este pozitivă fără restricții față de indicația din rezumatul caracteristicilor produsului.

## 7. CONTEXTUL EPIDEMIOLOGIC

Conform raportului compartimentului pentru monitorizarea și evaluarea infecției HIV/SIDA în România din cadrul INBI Matei Balș, începând cu anul 1985 și până la sfârșitul lunii decembrie 2016, la nivel național au fost înregistrate 22.095 de cazuri cumulate de HIV/SIDA (care includ și persoanele decedate în acest interval). Dintre acestea, circa 9.287 dintre cazuri au fost înregistrate la începutul anilor '90 la copii (sub 14 ani la data diagnosticării) și reprezintă așa numita „cohorta”.



Cele mai recente estimări realizate de UNAIDS plasează numărul persoanelor care trăiesc cu HIV/SIDA în România în intervalul 14.000 – 18.000. Numărul persoanelor înregistrate ca trăind cu HIV/SIDA la sfârșitul lui 2016 este de 14.349 (38% mai multe decât în 2010), din care circa 5.297 provenite din cohortă (37% din total cazuri în viață).

Prevalența HIV/SIDA în rândul adulților în România este estimată ca fiind sub 0,1%, dar există grupuri populaționale cum ar fi bărbații care fac sex cu alți bărbați (BSB), consumatorii de droguri injectabile (CDI) și persoanele care practică sexul comercial (PPSC) pentru care studiile realizate estimează prevalențe de circa 18%, 11,2% și respectiv 1%. În penitenciare, la nivel național, în 2016 erau înregistrate 321 persoane infectate HIV/SIDA.

Situația este mai mult decât îngrijorătoare și necesită o intervenție urgentă în vederea prevenirii transmiterii infecției HIV de la nivelul acestor grupuri în populația generală.

Datele din raportul compartimentului pentru monitorizarea și evaluarea infecției HIV/HIV arată că 12.196 (o creștere de 36,7% fata de 2010) persoane seropozitive aveau la sfârșitul anului 2016 acces la îngrijiri de specialitate și erau monitorizate într-unul din cele nouă centre regionale de tratament de la nivel național.

Dintre acestea 10.942 (o creștere de aproximativ 50% față de anul 2010) erau raportate ca primind tratament antiretroviral (ARV).

Conform OMS, în România, în iulie 2018, existau 16.000 persoane infectate cu HIV (prevalență 0,1%). Au fost înregistrate 660 de noi infecții HIV (incidență 0,03‰00). Numărul cazurilor de coinfecție HIV-TBC a fost de 370 (cu o incidență de 1,9‰00), iar numărul persoanelor infectate care primesc ART a fost de 12.400 (acoperire de 76% . Mai puțin de 200 de decese au fost cauzate de HIV/SIDA.

Cu mai mult de 160.000 persoane nou diagnosticate cu HIV în întreaga regiune Europeană, la care se adaugă peste 29.000 cazuri noi din UE și din EEA, trendul ascendent a continuat în 2016.

La nivelul Comisiei Europene există o preocupare majoră pentru diagnosticarea precoce a HIV, în special la grupurile vulnerabile.

Conform planului național strategic pentru supravegherea, controlul și prevenirea cazurilor de infecție cu HIV/SIDA în perioada 2019-2021 elaborat de către Ministerul Sănătății, România va deveni o țară în care toate persoanele infectate cu HIV sau diagnosticate cu SIDA au acces egal, necondiționat și continuu la servicii de prevenire, tratament, îngrijire medicală și servicii sociale, fără discriminare pe criterii de sex, orientare sexuală, caracteristici genetice, vârsta, apartenența națională, rasă, culoare, etnie, religie, opțiune politică, opțiune socială, dizabilitate, situație sau responsabilitate familială, apartenență ori activitate sindicală, în conformitate cu standardele prevăzute de legislația în vigoare.

Obiectivul de sănătate prioritar pentru România cu privire la HIV/SIDA este menținerea profilului de țară cu incidență redusă a HIV și prevede în cadrul direcțiilor strategice și asigurarea accesului la serviciile de prevenire secundară, de monitorizare clinico-biologică, tratament și la standardele prevăzute de legislația în vigoare.





Conform obiectivelor UNAIDS, până în 2020, 90% din persoanele infectate cu HIV își vor cunoaște statusul de seropozitivitate (în urma testării și confirmării diagnosticului), 90% persoanele diagnosticate cu infecție HIV vor primi tratament ARV, respectiv 90% dintre persoanele care primesc tratament vor atinge nivelul de încărcătură virală nedetectabilă.

## 8. PUNCTAJ

Criteria de evaluare	Punctaj
<b>DCI noi curative care se adresează unei patologii infecțioase, transmisibile, cu impact major asupra sănătății publice</b>	55
<b>Numărul de state membre UE în care Biktarvy este compensat -15 state UE</b>	25
<b>TOTAL</b>	80

## 9. 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 **Biktarvy comprimate filmate 50mg/200mg/25 mg** cu **DCI Combinații (Bictegravir + Emtricitabina+ Tenofovir Alafenamida)** 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, sublista C-secțiunea C2, P1: A Programul Național de Boli Transmisibile – Subprogramul de Tratament și Monitorizare a Persoanelor cu Infecție HIV/SIDA și Tratamentul Postexpunere.*

## 10. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul **Biktarvy comprimate filmate 50mg/200mg/25 mg** cu **DCI Combinații (Bictegravir + Emtricitabina + Tenofovir Alafenamida)** cu indicația: „*tratarea adulților infectați cu virusul imunodeficienței umane de tip 1 (HIV-1) fără evidențe prezente sau anterioare de rezistență virală la clasa inhibitorilor integrazei, emtricitabină sau tenofovir*”.

Raport finalizat în data de: 04.03.2020

Director DETM  
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu