



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: BICTEGRAVIRUM+EMTRICITABINUM+TENOFVIRUM

INDICAȚIE: *tratarea infecției cu virusul imunodeficienței umane de tip 1 (HIV-1) la pacienți adulți, copii și adolescenți cu vârsta minimă de 2 ani și cu o greutate minimă de 14 kg fără evidențe prezente sau anterioare de rezistență virală la clasa inhibitorilor integrazei, emtricitabină sau tenofovir*

Data depunerii dosarului

30.10.2023

Numărul dosarului

33987

Recomandare de actualizare a protocolului terapeutic prin includerea unui segment populațional



1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Bictegravirum+Emtricitabinum+Tenofovirum
1.2. DC: Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg comprimate filmate
1.3. Cod ATC: J05AR20
1.4. Data eliberării APP: 21.06.2018
1.5. Deținătorul de APP: Gilead Sciences Ireland Uc - Irlanda
1.6. Tip DCI: DCI cunoscut
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului: *comprimate filmate, 30 mg/120 mg/15 mg, orală, cutie cu 1 flac din PEID, prevăzută cu capac din PP și sistem de închidere securizat pentru copii x 30 compr. film.*

Forma farmaceutică	comprimat filmat
Concentrație	30 mg/120 mg/15 mg
Calea de administrare	Orală
Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flac din PEID, prevăzută cu capac din PP și sistem de închidere securizat pentru copii x 30 compr. film.

- 1.8. Preț conform O.M.S. nr. 2.408 din 19 iulie 2023, pentru Biktarvy:

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	3.193,08 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	106,43 lei

- 1.9. Indicația terapeutică, doza de administrare și durata medie a tratamentului conform RCP Biktarvy ⁽¹⁾

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Biktarvy este indicat pentru tratarea infecției cu virusul imunodeficienței umane de tip 1 (HIV-1) la pacienți adulți, copii și adolescenți cu vârsta minimă de 2 ani și cu o greutate minimă de 14 kg fără evidențe prezente sau anterioare de rezistență virală la clasa inhibitorilor integrazei, emtricitabină sau tenofovir.	1 comprimat filmat o dată pe zi	Tratament cronic

Grupe speciale de pacienți

Vârșnici

Nu este necesară ajustarea dozei de Biktarvy la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani



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 greutate ≥ 35 kg cu o valoare estimată a clearance-ului creatininei (ClCr) ≥ 30 ml/minut.

Nu este necesară ajustarea dozei de Biktarvy la pacienții adulți cu boală renală în stadiu final (valoarea estimată a clearance-ului creatininei < 15 ml/minut) hemodializați cronic. Cu toate acestea, Biktarvy trebuie evitat în general și trebuie folosit la acești pacienți numai dacă se consideră că beneficiile potențiale depășesc riscurile potențiale. În ziua hemodializei, Biktarvy trebuie administrat după încheierea tratamentului cu hemodializă.

Inițierea administrării de Biktarvy trebuie evitată la pacienții cu o valoare estimată a clearance-ului creatininei ≥ 15 ml/minut și < 30 ml/minut sau < 15 ml/minut care nu sunt hemodializați cronic, deoarece siguranța Biktarvy nu a fost determinată la această populație.

Nu există date disponibile pentru recomandări de doză pentru pacienții cu greutate < 35 kg cu insuficiență renală sau la copii și adolescenți cu vârstă sub 18 ani cu boală renală în stadiu final.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Biktarvy la copii cu vârsta sub 2 ani sau cu greutatea sub 14 kg nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

1.10. Compensarea actuală

Conform Hotărârii de Guvern (H.G.) nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând 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, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI BICTEGRAVIRUM+EMTRICITABINUM+TENOFVIRUM este menționat în SUBLISTA C aferentă DCI-urilor corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100% la SECȚIUNEA C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, în **P1: Programul național de boli transmisibile, A. Subprogramul de tratament și monitorizare a persoanelor cu infecție HIV/SIDA și tratamentul postexpunere, Medicație specifică antiretrovirală** la poziția 30³.⁽²⁾



2. PRECIZARI DETM

Reprezentantul deținătorului de autorizației de punere pe piață, respectiv Gilead Sciences (GLS) SRL România, a solicitat evaluarea documentatiei depuse privind adăugarea unui segment/grup populațional nou pentru DCI BICTEGRAVIRUM+EMTRICITABINUM+TENOFVIRUM (Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg comprimate filmate), conform criteriilor incluse în Ordinul MS Nr. 861/2014. Noul segment populațional pentru care a fost solicitată evaluarea de către aplicant este reprezentat de *copii și adolescenți cu vârsta minimă de 2 ani și cu greutatea minimă de 14 kg*.

Comisia Europeană, în conformitate cu Decizia de punere în aplicare a comisiei C(2022)8576 (final) din 21.11.2022 consemnează modificarea Deciziei C(2018)4019(final), cu inlocuirea anexelor I, II, și III din decizie. Astfel, indicația terapeutică pentru Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg comprimate filmate devine: *"Biktarvy este indicat pentru tratamentul infecției cu virusul imunodeficienței umane de tip 1 (HIV-1) la pacienți adulți, copii și adolescenți cu vârsta minimă de 2 ani și cu o greutate minimă de 14 kg fără evidențe prezente sau anterioare de rezistență virală la clasa inhibitorilor integrazei, emtricitabină sau tenofovir"*.

Segmentul populațional adăugat prin prezentul raport de evaluare este aferent raportului de evaluare de la următorul [link](https://www.anm.ro/EVALUARE%20TEHNOLOGII%20MEDICALE/6762_2019_Biktarvy_Bictegravir_Emtricitabina_Tenofovir.pdf)
https://www.anm.ro/EVALUARE%20TEHNOLOGII%20MEDICALE/6762_2019_Biktarvy_Bictegravir_Emtricitabina_Tenofovir.pdf cu decizia nr. 298/04.03.2020.

3. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA UNEI DCI COMPENSATE

În vederea emiterii deciziei de adăugare în Listă de către ANMDMR, pentru un segment sau grup populațional nou/pentru modificarea liniei de tratament/includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, trebuie îndeplinite cumulativ criteriile prevăzute la nr. crt. 1 și 2 din tabelul nr. 1. la OMS 861/2014⁽⁵⁾.

3.1. Creare adresabilitate pacienți

Adăugarea unui nou segment populațional pentru DCI BICTEGRAVIRUM+EMTRICITABINUM+TENOFVIRUM (Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg comprimate filmate), **reprezentat de copiii și adolescenții cu vârsta minimă de 2 ani și cu greutatea minimă de 14 kg** la indicațiile deja compensate răspunde unei nevoi medicale majore și neacoperite în prezent.

Prin estimeare se arată că 1,8 milioane de copii cu vârsta între 0 și 14 ani trăiau cu HIV la sfârșitul anului 2019, 150000 de copii au fost nou infectați iar 100 000 de copii au murit din cauza bolilor legate de SIDA. Pentru a reduce mortalitatea și morbiditatea legate de HIV în rândul acestei populații extrem de vulnerabile, testarea și tratamentul timpurii sunt esențiale. Fără acces la testare și tratament, 50% dintre copiii cu HIV vor muri până la vârsta de 2 ani, iar 80% nu vor trăi până la a cincea aniversare.



În România, conform Hotărârii Guvernului 1440/29.11.2022 privind aprobarea Strategiei naționale pentru supravegherea, controlul și prevenirea cazurilor de infecție cu HIV/SIDA în perioada 2022- 2030 și a Raportului Compartimentului pentru Monitorizarea și Evaluarea Infecției HIV/SIDA în România din cadrul INBI "Prof. Dr. Matei Balș", începând cu anul 1985 și până la sfârșitul lunii decembrie 2021, la nivel național au fost înregistrate 26.171 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 „cohortă”. Cele mai recente estimări realizate de UNAIDS plasează numărul estimat al persoanelor care trăiesc cu HIV/SIDA în România în jurul cifrei de 19.000. Numărul persoanelor înregistrate ca trăind cu HIV/SIDA la sfârșitul lui 2021 era de 17.271, din care aproximativ 5.500 provin din cohorta copiilor cu an de naștere 1988-1990 (32% din total cazuri în viață). Datele din raportul Compartimentului pentru Monitorizarea și Evaluarea Infecției HIV/SIDA arată că 13.769 persoane seropozitive aveau la sfârșitul anului 2021 acces la îngrijiri de specialitate și erau monitorizate într-unul din cele nouă centre regionale de tratament de la nivel național⁽⁶⁾.

Din raportul Unității de Asistență Tehnică și Management (UATM) 13.634 erau raportate ca primind tratament specific antiretroviral (ARV). Raportându-ne la țintele 90-90-90 propuse de UNAIDS, la sfârșitul anului 2020, din 18.000 de persoane estimat a trăi cu HIV/SIDA în România, la sfârșitul anului 2021 (în dinamică 1985-2021), 17.271 (96%) erau înregistrate în Baza de date națională HIV/SIDA, 13.769 erau în evidență medicală activă și circa 97% dintre acestea (13.634) primeau tratament ARV conform UATM, din care 79,6% aveau o încărcătură virală nedetectabilă. În perioada 2007-2021, numărul de cazuri HIV/SIDA nou diagnosticate a crescut în rândul tuturor grupurilor populaționale (total 11.175 cazuri noi, în medie 745 cazuri/an), creșteri importante înregistrându-se la nivelul grupurilor vulnerabile. Astfel, în această perioadă s-au înregistrat un număr de 6.909 cazuri noi HIV/SIDA cu transmitere heterosexuale, 1.837 cazuri în rândul CDI și 1.843 în rândul BSB. În tot acest interval de timp (2007-2021) transmiterea heterosexuale s-a menținut ca principală cale de transmitere, cu o medie de circa 59% din total cazuri noi înregistrate.

La 31 decembrie 2022, conform Raportului Compartimentului pentru Monitorizarea și Evaluarea Infecției HIV/SIDA în România din cadrul INBI "Prof. Dr. Matei Balș", (total cumulativ 1985-2022), existau un număr de 153 pacienți cu vârste cuprinse între 0-14 ani și 133 pacienți între 15-19 ani.

BIKTARVY include o schemă terapeutică cu 3 componente într-un singur comprimat (STR) care combină activitatea antiretrovirală a trei medicamente: inhibitorul de integrază, bictegravir (BIC) și inhibitorii nucleozidici/nucleotidici ai revers transcriptazei, emtricitabină (FTC) și tenofovir alafenamidă (TAF). Aceste antiretrovirale (ARV) împreună inhibă eficient replicarea HIV prin prevenirea transcripției acidului ribonucleic viral (ARN) în acid dezoxiribonucleic (ADN; FTC și TAF) și inhibând integrarea ADN-ului viral în genomul gazdei (BIC).

Eficacitatea și siguranța BIKTARVY în cazul copiilor și adolescenților cu HIV au fost investigate într-un studiu deschis, multicentric, multi-cohortă, cu un singur braț GS-US-380-1474 (N=122). Studiul GS-US-380-1474 și-a



Îndeplinit obiectivele primare, în ceea ce privește expunerea la BIKTARVY, în rândul tuturor participanților la studiu. Expunerea la BIC, FTC și TAF în cohortele 1, 2 și 3 a fost în intervalul de eficacitate, așa cum este indicat de parametrii PK. În săptămâna 48, 98, 0% dintre indivizii din cohortele 1 și 2 și 90,9% dintre indivizii din cohorta 3 aveau ARN HIV <50 de copii/ml, indicând un nivel ridicat de supresie virusologică în rândul participanților. Numărul de celule T CD4 și CD4% au fost, de asemenea, menținute până în săptămâna 48 în toate cele trei cohorte. În ceea ce privește siguranța, deși majoritatea participanților din cohortele 1-3 au prezentat cel puțin un eveniment advers (EA), majoritatea acestora au fost de gradul 1 sau 2 ca severitate și nu sunt considerate ca având legătură cu BIKTARVY. În mod similar, în timp ce majoritatea indivizilor în cohortele 1-3 au prezentat o modificare a analizelor de laborator apărută în urma tratamentului, acestea nu au fost mai mari decât gradul 2 ca severitate și au fost considerate fără legătură cu BIKTARVY.

BIKTARVY a fost bine tolerat în rândul participanților la studiu și nicio persoană din cohortele 1 și 2 nu a raportat nemulțumire legată de acceptabilitatea BIKTARVY în săptămâna 48. În mod similar, majoritatea participanților au avut o evaluare neutră a palatabilității în Săptămâna 24 și un răspuns neutru sau pozitiv de acceptabilitate în ceea ce privește ușurința de înghițire, dimensiunea și forma BIKTARVY în Cohorta 3.⁽⁷⁾ Aceste date demonstrează că BIKTARVY are un profil de siguranță favorabil și este bine tolerat și plăcut la gust în rândul copiilor și adolescenților cu HIV.⁽⁷⁾ Eficacitatea și tolerabilitatea ridicate a BIKTARVY în rândul populației de copii și adolescenți cu HIV se observă și prin nivelurile ridicate de aderență observate în timpul studiului (81,7% aderență medie în cohortele 1-3 la săptămâna 48).

În studiul GS-US-380-1474 au fost evaluate farmacocinetica, siguranța și eficacitatea B/F/TAF la copii și adolescenți cu supresie virală cu HIV, cu vârste între 12 și < 18 ani (> 35 kg) (n = 50), cu vârste între 6 și < 12 ani (> 25 kg) (n = 50) și > 2 ani (> 14 și < 25 kg) (n = 22).

Grupul 1: Adolescenți cu supresie virală (n = 50; 12 până la < 18 ani; > 35 kg)

Pacienții din Grupul 1 aveau o vârstă medie de 14 ani (interval: 12-17) și o greutate medie inițială de 51,7 kg (interval: 35-123), 64% au fost femei, 27% asiatici și 65% de rasă neagră. Numărul mediu al celulelor CD4+ la momentul inițial a fost de 750 celule/mm³ (interval 337-1207) și CD4+% median a fost 33% (interval 19%-45%). După ce au trecut pe B/F/TAF, 98% (49/50) dintre pacienții din Grupul 1 au rămas suprimați (ARN HIV-1 < 50 copii/ml) în săptămâna 48. Schimbarea medie a numărului de celule CD4+ față de momentul inițial în săptămâna 48 a fost -22 celule/mm³. Doi din cei 50 de subiecți au îndeplinit criteriile de includere în populația de analiză a rezistenței la săptămâna 48. Până în săptămâna 48 nu s-a detectat nicio rezistență emergentă la B/F/TAF.

Grupul 2: Copii cu supresie virală (n = 50; 6 până la < 12 ani; > 25 kg)

Pacienții din Grupul 2 aveau o vârstă medie de 10 ani (interval: 6-11) și o greutate medie inițială de 31,9 kg (interval: 25-69), 54% au fost femei, 22% asiatici și 72% de rasă neagră. Numărul mediu al celulelor CD4+ la momentul inițial a fost de 898 celule/mm³ (interval 390-1991) și CD4+% median a fost 37%



(interval 19%-53%). După ce au trecut pe B/F/TAF, 98% (49/50) dintre pacienții din Grupul 2 au rămas suprimați (ARN HTV-1 < 50 copii/ml) în săptămâna 48. Schimbarea medie a numărului de celule CD4+ față de momentul inițial în săptămâna 48 a fost -40 celule/mm³. Niciun pacient nu s-a calificat pentru analiza rezistenței la săptămâna 48.

Grupul 3: Copii cu supresie virală (n = 22; > 2 ani; > 14 kg și < 25 kg)

Pacienții din Grupul 3 aveau o vârstă medie de 5 ani (interval: 3-9) și o greutate medie inițială de 18,8 kg (interval: 14-24), 50% au fost femei, 23% asiatici și 73% de rasă neagră. Numărul mediu al celulelor CD4+ la momentul inițial a fost de 962 celule/mm³ (interval 365-1986) și CD4+% median a fost 32% (interval 24%-46%). După ce au trecut pe B/F/TAF, 91% (20/22) din pacienții din Grupul 3 au rămas suprimați (ARN HIV-1 < 50 copii/ml) în săptămâna 24. Schimbarea medie a numărului de celule CD4+ față de momentul inițial în săptămâna 24 a fost -126 celule/mm³ și schimbarea medie a numărului de celule CD4+% de la momentul inițial față de săptămâna 24 a fost 0,2% (interval -7,7% până la 7,5%). Niciun pacient nu s-a calificat pentru analiza rezistenței la săptămâna 24.

BIKTARVY, formularea pediatrică, este recomandată de către Ghidul European PENTA (Paediatric European NetWork for Treatment of AIDS) privind utilizarea terapiilor ARV la copii (updated for 2022-2023) - Antiretroviral/HIV Drug Dosing for Children and Adolescents 2022-23 - Imperial College Healthcare NHS Trust.⁽⁸⁾

3.2. Nivel de compensare similar

În prezent, DCI BICTEGRAVIRUM+EMTRICITABINUM+TENOFVIRUM (Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg comprimate filmate) este menționat în *Lista cuprinzând 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, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate*, inclus în sublista C, la SECȚIUNEA C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, în P1: Programul național de boli transmisibile, A. Subprogramul de tratament și monitorizare a persoanelor cu infecție HIV/SIDA și tratamentul postexpunere, *Medicație specifică antiretrovirală*.

3.3. Dovada compensării în statele membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie

Solicitantul a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI BICTEGRAVIRUM+EMTRICITABINUM+TENOFVIRUM este rambursat pentru indicația de la punctul 1.9. în 10 state membre ale Uniunii Europene după cum urmează: Austria, Cehia, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Olanda, Polonia, Slovacia și Suedia.



4. CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 861/2014 modificat și completat prin O.M.S. nr.1353/30.07.2020, medicamentul **Biktarvy comprimate filmate 30 mg/120 mg/15 mg** cu DCI **BICTEGRAVIRUM+EMTRICITABINUM+TENOFVIRUM**, cu indicația „*tratarea infecției cu virusul imunodeficienței umane de tip 1 (HIV-1) la pacienți adulți, copii și adolescenți cu vârsta minimă de 2 ani și cu o greutate minimă de 14 kg fără evidențe prezente sau anterioare de rezistență virală la clasa inhibitorilor integrazei, emtricitabină sau tenofovir*” întrunește criteriile de **adăugare** 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.

Bibliografie:

1. European Commission, Union Register of medicinal products for human use, RCP BIKTARVY. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230110157867/anx_157867_ro.pdf, accesat ian. 2024;
2. HOTĂRÂRE nr. 720 Republicată*) din 9 iulie 2008 „pentru aprobarea Listei cuprinzând 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, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate,, Cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în: H.G. Nr. 406/25.03.2022 Publicată în M.Of. Nr. 294/25.03.2022;
3. ORDIN emis de Ministerul Sănătății Publice Nr. 564 din 04 mai 2021 și Casa Națională de Asigurări de Sănătate Nr. 499 din 04 mai 2021 „pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând 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, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, și a normelor metodologice privind implementarea acestora,, Publicat în M.Of. Nr. 242 bis/11.03.2022;
4. Comisia europeana, DECIZIE DE PUNERE ÎN APLICARE A COMISIEI/ 21.11.2022, de modificare a autorizației de comercializare a „Biktarvy - bictegravir/emtricitabină/tenofovir alafenamidă”, medicament de uz uman, acordată prin Decizia C(2018)4019(final), https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20221121157414/dec_157414_ro.pdf, accesat ian. 2024;
5. ORDIN Nr. 861*) din 23 iulie 2014 „pentru aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentației care trebuie depusă de solicitanți, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicațiilor, neinclusiunea sau exclusiunea medicamentelor în/din Lista cuprinzând 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, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, precum și a căilor de atac,, care cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în: O. Nr.1.353/30.07.2020 Publicat în M.Of. Nr. 687/31.07.2020;
6. Berhan Y. Age and CD4 count of vertically HIV-infected children at the time of diagnosis: what are independent predictors for being symptomatic and CD4 counls drop? Journal of Tropical Pediatrics Volume 57, Issue 1, February 2011, Pages 14–23, <https://doi.org/10.1093/tropej/fmq032>;



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

7. Aii JC, E., Turkova A, Le Coeur S, et al. *Long-term trends in mortality and AIDS-defining events after combination ART initiation among children and adolescents with perinatal HIV infection in 17 middle-and high-income countries in Europe and Thailand: a cohort study.* PLoS Medicine 2018;15:e1002491.

8. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA). <https://penta-id.org/hiv/treatment-guidelines/>

Coordonator
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu

