



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 83/2018 z dnia 16 kwietnia 2018 roku

w sprawie porównania skuteczności i bezpieczeństwa leku SYMTUZA (darunawir/cobicistat/ emtricitabine/tenofovir alafenamide) w porównaniu z terapiami opartymi o leki dotychczas finansowanych w ramach programu polityki zdrowotnej „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce na lata 2017-2021”

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadną refundację leku SYMTUZA (darunawir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide) w całym zakresie wskazań i przeznaczeń w ramach programu polityki zdrowotnej – „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce na lata 2017-2021”, pod warunkiem większego obniżenia ceny.*

#### Uzasadnienie

##### Problem decyzyjny

*Wirus HIV (Human Immunodeficiency Virus) namnaża się w komórkach układu odpornościowego, zwłaszcza w limfocytach T, powodując ich niszczenie i w konsekwencji prowadzi do rozwoju zespołu nabytego upośledzenia odporności (AIDS), charakteryzującego się występowaniem wielu zakażeń oportunistycznych oraz nowotworów. Rozwojowi AIDS u nosicieli HIV można skutecznie zapobiec przez stosowanie kombinacji różnie działających leków antyretrowirusowych, których efektywność kontroluje się liczbą limfocytów CD4 we krwi. Jeżeli jedna kombinacja leków przestaje działać, należy ją zmienić. Dużym problemem jest adherencja pacjenta, którą można poprawić kombinacją leków w jednej tabletkce.*

*Produkt leczniczy Symtuza, to połączenie czterech substancji czynnych: darunawiru, kobicystatu, emtrycytabiny i alafenamidu tenofowiru (DRV/c/FTC/TAF). Darunawir (DRV) należy do inhibitorów proteazy (PI); kobicystat (COBI/c) jest inhibitorem cytochromu P450, wzmacniającym działanie darunawiru, emtrycytabina (FTC) i alafenamid tenofowiru (TAF) należą do nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NRTI).*



### Dowody naukowe

Skuteczność połączenia darunawiru (DRV) z kobicystatem (COBI), emtrycytabiną (FTC) i alafenamidem tenofowiru (TAF) w postaci pojedynczej tabletki, stosowanej raz na dobę, w leczeniu zakażenia wirusem HIV-1, wykazały 3 wieloośrodkowe, randomizowane i porównawcze badania typu non-inferiority: Mills 2015, EMERALD (Orkin 2018) oraz AMBER (konferencyjny abstrakt Eron 2017). W badaniach tych grupę kontrolną dla produktu Symtuza stanowiły:

- DRV wzmocniony c (osobne produkty) + TDF/FTC (produkt złożony w jednej tabletkie) w badaniu Mills 2015 (GS-US-299-0102),
- inhibitory proteazy (DRV, atazanawir, lopinawir) wzmocniony c/r (osobne produkty) + FTC/TDF (produkt złożony) w badaniu EMERALD (Orkin 2018),
- DRV/COBI (produkt złożony) + FTC/TDF (produkt złożony) w badaniu AMBER (Eron 2017).

W dokumencie rejestracyjnym EMA z 2017 r wskazano, że pomimo braku badań dedykowanych ocenie skuteczności i bezpieczeństwa schematu DRV/COBI/FTC/TAF w populacji pacjentów 12-18 lat, to poszczególne komponenty wnioskowanej technologii są zatwierdzone (w różnych kombinacjach lekowych) w analizowanej subpopulacji. EMA przedstawiła 2 badania potwierdzające zastosowanie substancji czynnych wchodzących w skład produktu leczniczego Symtuza u wcześniej nieleczonej młodzieży z zakażeniem HIV-1 od 12 lat do 18 lat i masie ciała co najmniej 40 kg:

- DIONE, TMC114-C230 (Flynn 2014), w którym oceniano schemat darunawir/ritonawir + zydowudyna/ lamiwudyna lub abakawir/lamiwudyna,.
- GS-US-292-0106 (Gaur 2016), w którym oceniano schemat elvitegravir + emtrycytabina + kobicystat + alafenamid tenofowiru.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi leków wchodzących w skład Symtuzy były: biegunka (28%), nudności (23%), zmęczenie (14%), ból głowy (12%) i wysypka (16%).

Według odnalezionych rekomendacji klinicznych (PTN 2017, EACS 2017, BHVIA 2015/2016, IAS-USA 2016 oraz WHO 2016) wybór schematu leczenia HIV powinien być zawsze zindywidualizowany. Nadrzędnym celem terapii antyretrowirusowej jest osiągnięcie supresji wirusologicznej, dodatkowo wybór optymalnej terapii powinien uwzględniać choroby współistniejące, możliwe interakcje między lekami oraz styl życia pacjenta. Jako pierwszą linię leczenia u dorosłych pacjentów dotychczas nieleczonych antyretrowirusowo najczęściej rekomendowane są schematy złożone z 2 NRTI + dodatkowego leku innej klasy (m.in. PI).

Odnaleziono trzy rekomendacje refundacyjne w tym dwie pozytywne (szkockiego SMC 2017 i walijskiego AWMSG 2018) i jedną rekomendację

negatywną (niemieckiego IQWiG 2017). W rekomendacji pozytywnej SMC i AWMSG zwraca uwagę, że Symtuza stanowi jednotabletkową i bezkosztową alternatywę dla zaakceptowanych wcześniej produktów Rezolsta i Descovy, natomiast rekomendacja IQWiG wskazuje na brak dodatkowej korzyści związanej z zastosowaniem produktu Symtuza, w porównaniu do odpowiedniej terapii alternatywnej.

#### Problem ekonomiczny

Włączenie leku Symtuza do programu polityki zdrowotnej „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce” na lata 2017 – 2021” wygeneruje oszczędności w wysokości ok. 2,99 mln zł w 2018 roku, o ok. 3,29 mln zł w 2019 roku, o ok. 3,61 mln zł w 2020 roku oraz o ok. 3,98 mln zł (3,86 mln zł; 4,09 mln zł) w roku 2021. Oszczędności wynikają z zastąpienia terapii składającej się z dwóch produktów leczniczych Descovy (TAF/FTC) i Rezolsta (DRV/c) terapią jednotabletkową oparta na produkcie leczniczym Symtuza (TAF/FTC/DRV/c). Koszt miesięcznej terapii dla jednego pacjenta opartej na produktach Descovy i Rezolsta wynosi 3 278,12 zł, natomiast oparty na produkcie leczniczym Symtuza [REDACTED].

Prawdopodobna liczba leczonych pacjentów wyniesie [REDACTED] do [REDACTED] odpowiednio od 2018 do 2021. Populację docelową dla Symtuzy stanowić będzie ok 1000 pacjentów, którzy są obecnie leczeni preparatami Rezolista/Truvada, Darunavir/Cobicistat, Tenofovir Disoproxil/Emtricitabine (DRV/c + TDF/FTC), obejmującym 30 pacjentów lub Rezolista/Descovy, Darunavir/Cobicistat, Tenofovir alafenamide/Emtricitabine (DRV/c + TAF/FTC), obejmującym [REDACTED] pacjentów. Przewiduje się, że liczba ta wzrośnie do [REDACTED] w 2021 r.

#### Główne argumenty decyzji

Udowodniona skuteczność kliniczna, jednak porównywalna do komparatorów, przy braku dowodów na lepsze przestrzeganie przyjmowania leków/adherencję, uzasadnia, zdaniem Rady, większe obniżenie ceny. Lek zmniejszy koszty stosowania poszczególnych substancji czynnych oddzielnie. Symtuza jest rekomendowana przez większość towarzystw naukowych i zalecana do refundacji przez SMC i AWMSG.

#### **Przedmiot zlecenia**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), w nawiązaniu do zlecenia Ministra Zdrowia, zawartego w piśmie PZA.404.13.2017 z dnia 05.01.2018 r.

**Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności dalszej refundacji, braku podstaw do dalszej refundacji bądź zmiany zakresu refundacji, nr OT.4320.1.2018, „Raport dotyczący oceny zasadności refundacji leku Symtuza w ramach programu profilaktyki zdrowotnej – leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce na lata 2017-2021”, data ukończenia: 11.04.2018 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.)

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.