



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 18/2019 z dnia 14 stycznia 2019 roku

w sprawie porównania alafenamid tenofowiru (TAF) versus główny komparator jakim jest dizoproksyl tenofowiru (TDF) w leczeniu antyretrowirusowym realizowanym na podstawie programu polityki zdrowotnej „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce na lata 2017-2021”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadną dalszą refundację produktu leczniczego Descovy zgodnie z kryteriami włączenia do programu polityki zdrowotnej „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce na lata 2017-2021”, pod warunkiem obniżenia jego ceny i określenia populacji, w której terapia jest szczególnie zalecana.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Działając na podstawie art 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.), pismem z dnia 26.11.2018 r., znak PZA.404.19.2018, Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) prośbę o opinię Prezesa AOTMiT oraz Rady Przejrzystości w sprawie porównania alafenamidu tenofowiru (TAF) versus główny komparator jakim jest dizoproksyl tenofowiru (TDF) w leczeniu antyretrowirusowym realizowanym na podstawie programu polityki zdrowotnej "Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce na lata 2017-2021", z uwzględnieniem oceny wartości klinicznej nowej soli tj. tenofowiru alafenamidu, która to sól w leku Descovy (TAF – alafenamid tenofowiru) jest jedynym elementem różniącym go od leku Truvada i jego odpowiedników w zakresie:

- skuteczności klinicznej;
- bezpieczeństwa terapii – działań niepożądanych i powikłań;
- efektywności kosztowej lub zestawienia kosztów terapii.

Dowody naukowe

Polskie, brytyjskie oraz europejskie wytyczne (PTN 2018, BHIVA 2016, EACS 2018) wśród preferowanych schematów dla inicjacji leczenia ARV wymieniają



połączenie substancji, które wchodzi w skład leku Descovy: FTC/TAF. Wytyczne WHO z 2016 r. i 2018 r. nie wymieniają ocenianego schematu, ale należy mieć na uwadze, że wymieniają schemat TDF/FTC oraz podkreślają, iż przegląd systematyczny wykazał niższą śmiertelność, mniej przerw w leczeniu ogólnie oraz z powodu działań niepożądanych i znacznie wyższe eGFR w 48 tygodniu u pacjentów leczonych TAF w porównaniu do TDF. PTN AIDS rekomenduje do rozpoczynania leczenia połączenie TAF/FTC lub ABC/3TC. W związku z rejestracją przez FDA oraz EMA preparatu TAF/FTC, połączenie to zastąpiło uprzednio rekomendowane połączenie TDF/FTC. W wytycznych PTN 2018 oraz EACS 2018 podkreślono związek między stosowaniem TDF a nefrotoksycznością oraz odwapnieniem kości.

Rekomendacje PTN 2018, WHO 2016 oraz EACS 2018 podkreśliły fakt, iż istotnym postępem w rozwoju leczenia antyretrowirusowego było wprowadzenie do praktyki klinicznej alafenamidu tenofowiru (TAF). Na podstawie badania klinicznego wykazano niższy odsetek przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych w grupie stosującej TAF vs TDF oraz w zakresie poprawy mediany eGFR.

Badania kliniczne wykazały niższe ryzyko nerkowych i kostnych działań niepożądanych w przypadku TAF, w porównaniu do TDF. Stężenie TAF w surowicy wynosi około jedną dziesiątą dawki TDF, w związku z tym obserwuje się mniej działań niepożądanych. Dotyczy to również słabszego wychwytu TAF przez komórki kanalików nerkowych w porównaniu do TDF.

Badania kliniczne wykazały, że 25 mg TAF i 300 mg TDF mają podobnie silne działanie przeciwwirusowe. Na wysoką skuteczność alafenamidu tenofowiru (TAF) wskazują również wyniki badania AMBER porównującego połączenie lekowe TAF/FTC/DRV/COBI z TDF/FTC/DRV/COBI u pacjentów uprzednio nieleczonych antyretrowirusowo. Po 48 tygodniach od rozpoczęcia leczenia supresja replikacji HIV w grupie leczonej TAF/FTC/DRV/COBI wynosiła 91.4% w porównaniu do 88.4% w grupie TDF/FTC/DRV/COBI. Wykazano statystycznie istotną poprawę w zakresie eGFR w grupie badanej. Gęstość mineralna kości nie uległa zmianie w grupie badanej, natomiast uległa statystycznie istotnemu obniżeniu w grupie kontrolnej.

W badaniu EMERALD oceniano skuteczność i bezpieczeństwo połączenia TAF/FTC/DRV/COBI u pacjentów uprzednio leczonych połączeniem bustowanego inhibitora proteazy z TDF i FTC. Po 48 tygodniach od zmiany leczenia u 94,9% uzyskano supresję replikacji HIV-1, bez selekcji mutacji oporności, poprawę w zakresie BMD i parametrów nerkowych. TAF/FTC/DRV/COBI łączy skuteczność darunawiru, wysoką barierę genetyczną inhibitorów proteazy z korzyściami płynącymi z bezpieczeństwa stosowania TAF.

Skuteczność wykazano w randomizowanym 96 tyg. badaniu fazy 3, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupie 663 pacjentów. W 48 tygodniu obserwacji wykazano: utrzymanie wysokiego odsetka odpowiedzi wirusologicznej oraz „non-inferiority FTC/TAF vs FTC/TDF (94.3% vs 93.0%). Niski odsetek dyskontynuacji leczenia z powodu działań niepożądanych (2% vs 1%). Nie zanotowano przypadków proksymalnej tubulopatii kanalikowej w żadnej z badanych grup. Uzyskano znamiennej statystycznie poprawę na korzyść FTC/TAF vs FTC/TDF w zakresie:

- mediany eGFR – +8.4 mL/min w grupie FTC/TAF vs +2.8 mL/min w grupie FTC/TDF
- proteinurii – w grupie FTC/TAF nastąpiło zmniejszenie, podczas gdy w grupie FTC/TDF nastąpił wzrost proteinurii;
- wartości BMD (ang. bone mineral density) - mineralna gęstość kości:
 - biodro (średnia) +1.14% vs -0.15%;
 - kręgosłup +1.53% vs -0.21%.

Wyniki badań GS-US-292-0104 i GS-US-292-0111 uzyskane po 144 tygodniu stosowania TAF i TDF wykazały, że TAF był lepszy od TDF w skuteczności wirusologicznej, 84,2% vs 80,0%. TAF miał mniejszy wpływ niż TDF na gęstość mineralną kości i biomarkery nerkowe. Terapia, E / C / F / TAF jest skuteczniejsza niż E / C / F / TDF oraz bezpieczniejsza dla kości i nerek. Ponadto odnotowano różnice w częstości przerywania terapii z powodu toksyczności związanej z kośćmi lub nerkami.

NHS England w 2017 roku, uwzględniając dane dla leczenia schematami E/C/F/TAF, rylpiwiryne/F/TAF i F/TAF, stwierdziło, że ilość dowodów jest wystarczająca aby umożliwić leczenie TAF dla pacjentów z HIV, którzy: 1) nie mogą stosować zwykłych (usual) terapii pierwszej linii, 2) stosowali schematy zawierające TDF, 3) mają problemy z nerkami i/lub kośćmi lub mają medyczne przesłanki uniemożliwiające stosowanie innych leków.

Problem ekonomiczny

Na podstawie danych Krajowego Centrum ds. AIDS można stwierdzić, że cena leku Descovy (FTC/TAF) jest ponad 33 razy wyższa niż cena leku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan (FTC/TDF).

Miesięczne koszty schematów zawierających lek Descovy mieszczą się w zakresie od 1 989,91 PLN do 5 273,44 PLN, w zależności od leków skojarzonych, natomiast koszty schematów zawierających lek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan mieszczą się w zakresie od 53,38 PLN do 2 343,14 PLN.

Główne argumenty decyzji

Fumaran alafenamidu tenofowiru (TAF) jest nowym, celowanym pro-lekiem tenofowiru. Dawka TAF wynosi około jedną dziesiątą dawki TDF. Przyczynia się to do faktu niższego o 90% stężenia tenofowiru w osoczu. W związku z niższym stężeniem tenofowiru w osoczu, pojawia się mniej działań niepożądanych. Dotyczy to również mniejszego wychwytu TAF przez komórki kanalików nerkowych w porównaniu do TDF. TAF nie wykazuje cytotoksycznego efektu na pierwotne osteoblasty. Dłuższy okres półtrwania TAF w osoczu powoduje większą stabilność, co pozwala na wychwyt większej części leku przez komórki docelowe, w tym limfocyty, w których pro-lek jest aktywowany do dwufosforanu tenofowiru. Badania kliniczne wykazały niższe ryzyko nerkowych i kostnych działań niepożądanych w przypadku TAF, w porównaniu do TDF. Dodatkowo w publikacjach dotyczących badań pierwotnych – Arribas 2017 (wynik dla 144 tygodni terapii) i Dejesus 2018 (wyniki dla 96 tygodnia) wykazano IS przewagę TAF nad TDF pod względem supresji wirusologicznej. Ponadto terapia TAF jest rekomendowana przez towarzystwa naukowe.

Założeniem programu "Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce na lata 2017-2021" jest dostęp wszystkich pacjentów do najnowszych technologii lekowych, a schematy leczenia powinny być zgodne z najnowszymi wytycznymi towarzystw naukowych. Pozbawienie pacjentów możliwości terapii z użyciem TAF stoi w sprzeczności z założeniami programu.

W związku z pojawieniem się leków generycznych dla leku Truvada należy spodziewać się obniżenia kosztów leczenia schematami zawierającymi TDF/FTC. Powinno to wpłynąć na ograniczenie rozpiętości cen preparatów TDF i TAF.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, na podstawie pisma Ministra Zdrowia PZA.404.19.2018 z dnia 26.11.2018 r., dotyczyło wydania opinii Rady Przejrzystości w sprawie porównania alafenamid tenofowiru (TAF) versus główny komparator jakim jest dizoproksyl tenofowiru (TDF) w leczeniu antyretrowirusowym realizowanym na podstawie programu polityki zdrowotnej „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce na lata 2017-2021”, z uwzględnieniem oceny wartości klinicznej nowej soli tj. tenofowiru alafenamidu, która to sól w leku DESCOVY (TAF – alafenamid tenofowiru) jest jedynym elementem różniącym go od leku Truvada i jego odpowiedników w zakresie: skuteczności klinicznej; bezpieczeństwa terapii – działań niepożądanych i powikłań; efektywności kosztowej lub zestawienia kosztów terapii.

.....
Prof. dr n med. Michał Myśliwiec

Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości

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 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu nr:OT.4320.23.2018, „Raport dotyczący porównania alafenamidu tenofowiru (TAF) z dizoproksylem

tenofowiru (TDF), w leczeniu antyretrowirusowym realizowanym na podstawie programu polityki zdrowotnej «Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce na lata 2017-2021», data ukończenia: 09.01.2019 r.