



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**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"**

Raport nr: OT.4320.23.2018

Data ukończenia: 09.01.2019 r.

## Wykaz skrótów

<b>/c /COBI</b>	cobicistat
<b>/r /RTV</b>	rytonawir
<b>3TC</b>	lamiwudyna
<b>ABC</b>	abakawir
<b>AIDS</b>	zespół nabytego niedoboru/upośledzenia odporności, (ang. Acquired Immune Deficiency Syndrome)
<b>AOTMiT, Agencja</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>APV</b>	amprenawir
<b>ARV</b>	leczenie antyretrowirusowe
<b>ATV</b>	atazanawir
<b>AZT</b>	zydowudyna
<b>CCR5</b>	inhibitory koreceptora
<b>CDC</b>	Centrum Kontroli Chorób (Centers for Disease Control),
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>d4T</b>	stawudyna
<b>D4T</b>	stawudyna
<b>ddC</b>	zalcytabina
<b>ddl</b>	dydanozyna
<b>DRV</b>	darunawir
<b>EAN</b>	Europejski Kod Towarowy (ang. <i>European Article Number</i> )
<b>E/C/F/TAF</b>	Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide
<b>EFV</b>	efawirenz
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>ENF</b>	enfuwirtyd
<b>ETV</b>	etrawiryna
<b>EVG</b>	elwitegrawir
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków ( <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>FI</b>	inhibitory fuzji - grupa leków antyretrowirusowych
<b>F / FTC/ EMT</b>	emtrycytabina
<b>FVP</b>	fosamprenawir
<b>HAART</b>	skojarzone leczenie antyretrowirusowe, tzw. wysoce aktywna terapia antyretrowirusowa (Highly Active Antiretroviral Therapy)
<b>HIV</b>	ludzki wirus niedoboru/upośledzenia odporności (ang. Human Immunodeficiency Virus)
<b>HIV RNA</b>	badanie ładunku – liczby kopii wirusa HIV
<b>IDV</b>	indynawir
<b>INSTI/ II/ InI</b>	Inhibitor integrazy transferu nici (z ang. integrase strand transfer inhibitor)
<b>KC ds. AIDS</b>	Krajowe Centrum ds. AIDS
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
<b>Limfocyt CD4</b>	jest to komórka - biała krwinka z cząsteczkami CD4 na powierzchni. Limfocyty CD4 modulują odpowiedź immunologiczną na zakażenie. Limfocyt CD4 (komórka CD4) jest również określana jako limfocyt T - pomocniczy lub komórka T –pomocnicza. Liczba limfocytów CD4 w milimetrze sześciennym służy do oceny stanu układu immunologicznego osoby zakażonej HIV. Liczba limfocytów CD4 często wskazuje na fazę zakażenia HIV. Wraz ze spadkiem liczby limfocytów CD4 rośnie ryzyko zakażeń oportunistycznych. Prawidłowa liczba limfocytów CD4 waha się pomiędzy 500 a 1500 w milimetrze sześciennym krwi. (wg „Słownika AIDS – The AIDS Dictionary” Sarah Barbara Watstein & Karen Chandler, M.D.),
<b>Limfocyt CD8</b>	jest to komórka - biała krwinka z cząsteczkami CD8 na powierzchni. Limfocyty CD8 modulują odpowiedź immunologiczną na zakażenie łącznie z limfocytami CD4. Oznaczany przy ocenie profilu immunologicznego CD4/CD8 i obserwacji spadku poziomu limfocytów CD4. (wg „Słownika AIDS – The AIDS Dictionary” Sarah Barbara Watstein & Karen Chandler, M.D.),
<b>LPV</b>	lopinawir
<b>MVC</b>	marawirok
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>Nef</b>	z ang. Negative Regulatory Factor – białko syntetyzowane we wczesnej fazie zakażenia. Pomimo małych rozmiarów posiada kilka różnych funkcji. Nazwa czynnik negatywny była związana z obserwacją, z której wynikało, że replikacja wirusów pozbawionych Nef przebiegała wydajniej niż dzikiego typu HIV-1. Obecnie uważa się, że cząstki wirusa zawierające Nef są bardziej infekcyjne niż pozbawione tego białka. Nef reguluje ekspresję receptora CD4 i antygenów HLA klasy I na powierzchni zakażonej komórki, uniemożliwiając w ten sposób jej zabicie przez limfocyty T-cytotoksyczne.

<b>NFV</b>	nelfinawir
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NNRTIs</b>	nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (z ang. Non-Nucleoside reverse transcriptase inhibitors)
<b>NRTIs</b>	nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (z ang. Nucleoside reverse transcriptase inhibitors) - grupa leków antyretrowirusowych
<b>NVP</b>	newirapina
<b>p24</b>	badanie antygenu p24 wirusa HIV
<b>PIs</b>	inhibitory proteazy (z ang. Protease inhibitors)
<b>PPZ</b>	Program polityki zdrowotnej
<b>RAL</b>	raltegrawir
<b>Rev</b>	z ang. Regulator of Virion protein expression – wiąże się z fragmentem mRNA odpowiedzialnym za syntezę białek strukturalnych (Gag/Pol/Env). Reguluje również postępy w badaniach nad patogenezą zakażenia HIV oraz AIDS, równowagę między syntezą białek strukturalnych i niestrukturalnych. Wysokie stężenie Rev wpływa na wzrost syntezę białek strukturalnych HIV i spadek syntezę białek regulatorowych (Tat/Rev). W ten sposób REV hamuje syntezę samego siebie i Tat. Ułatwia też transport mRNA z jądra do cytoplazmy i w ten sposób – proces translacji.
<b>RPV</b>	rilpiwiryna
<b>SQV</b>	sakwinawir
<b>TAF</b>	alafenamid tenofowiru
<b>Tat</b>	z ang. Trans-Activator of Transcription – ma zasadnicze znaczenie w procesie replikacji HIV. Produkty genu tat wiążą się z sekwencjami genów HIV i aktywują proces transkrypcji. Dlatego są pozytywnym regulatorem syntezy białek, w tym również samych siebie. Białko Tat zlokalizowane w jądrze i pozakomórkowo działa we wczesnej fazie zakażenia HIV, wiąże się z HIV RNA. Aktywuje ekspresję wielu genów komórkowych, np. kodujących czynnik martwicy nowotworów TNF-alfa i czynnik wzrostu nowotworów TGF-alfa 1. Interakcja Tat i cykliny T (ko faktora komórkowego) prowadzi do rozpoznania miejsca wiązania Tat do HIV RNA (TAR). Białko Tat zwiększa również aktywność LTR. Brak ekspresji Tat powoduje syntezę krótszych odcinków nukleotydowych, co upośledza tworzenie cząsteczki wirusa,
<b>TDF</b>	dizoproksyl tenofowiru
<b>TPV</b>	typranawir
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
<b>Vif</b>	z ang. Viral Infectivity Factor – regulatorowe białko wirusowe) – ma zasadnicze znaczenie w zakażeniu HIV i jest ważnym czynnikiem hamującym oporność komórki gospodarza na zakażenie HIV. Wydaje się, że jego rola polega na hamowaniu odporności nieswoistej w LT i makrofagach. Jego brak uniemożliwia zakażność HIV.
<b>Vpr</b>	z ang. Viral Protein R) – ma istotny wpływ na patogenezę zakażenia HIV i podstawowe znaczenie w procesie zakażenia makrofagów oraz w mniejszym stopniu innych komórek. Występuje w obrębie wirionów, komórek, w surowicy i w płynie mózgowo-rdzeniowym osób zakażonych HIV, co świadczy, że istnieje wiele różnych możliwości jego działania. Odgrywa rolę w prawidłowym przebiegu odwrotnej transkrypcji, jako składnik kompleksu przedintegracyjnego, bierze udział w jego transporcie przez pory błony jądrowej i aktywuje transkrypcję przez wpływ na HIV-1 LTR. Wpływa na zahamowanie cyklu komórki w fazie G2 i apoptozę zakażonej komórki. Ma także znaczenie w długotrwałym zakażeniu HIV, albowiem może indukować zakażenie spoczynkowych monocytów i makrofagów,
<b>Vpu</b>	z ang. Viral Protein U – również posiada wiele funkcji. Między innymi zapobiega połączeniu receptora CD4 i Gp120, zanim białka te zostaną przetransportowane na powierzchnię komórki, ponieważ mogą być syntetyzowane w tym samym czasie. Vpu powoduje proteolizę CD4, uniemożliwiając niszczenie komórki przez mechanizmy immunologiczne. Ułatwia również uwalnianie wirusów z komórki gospodarza.

---

## *Spis treści*

<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Problem decyzyjny .....</b>	<b>6</b>
<b>3. Problem zdrowotny .....</b>	<b>7</b>
<b>4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne .....</b>	<b>14</b>
4.1. Informacje podstawowe o ocenianej interwencji.....	14
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą .....	14
4.3. Alternatywne technologie medyczne .....	14
<b>5. Opinie ekspertów.....</b>	<b>15</b>
<b>6. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej.....</b>	<b>17</b>
6.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....	17
6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych .....	27
<b>7. Wskazanie dowodów naukowych.....</b>	<b>28</b>
7.1. Analiza kliniczna.....	28
7.1.1. Metodologia analizy klinicznej .....	28
7.1.2. Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa .....	29
<b>8. Zestawienie kosztów .....</b>	<b>51</b>
<b>9. Podsumowanie .....</b>	<b>53</b>
<b>10. Piśmiennictwo .....</b>	<b>56</b>
<b>11. Załączniki .....</b>	<b>58</b>

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

---

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RRRR-MM-DD) i znak pisma zlecającego	2018-12-13 PZA.404.19.2018
---	-------------------------------

---

### Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej:

Alafenamid tenofowiru (TAF) oraz 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"

### Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

zgodnie z kryteriami włączenia do programu polityki zdrowotnej „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HV w Polsce na lata 2017-2021”

### Typ zlecenia:

Art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.)

### Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

### Oceniana technologia medyczna:

- **Descovy** (200 mg/10 mg tabletki powlekane, emtrycytabina/alafenamid tenofowiru);
- **Descovy** (200 mg/25 mg tabletki powlekane, emtrycytabina/alafenamid tenofowiru);

### Podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlandia

**Źródło:** ChPL Descovy

---

## 2. 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:

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

Zgodnie z pismem skierowanym przez Agencję do Ministra Zdrowia, znak OT.4320.23.2018.JC\_PK.9 z dnia 27.12.2018 r., zakres prac związanych z niniejszym raportem został ograniczony. W ramach analizy klinicznej przedstawiony zostanie jedynie skrótowy opis wyników odnalezionych i włączonych badań, bez następujących elementów:

- szczegółowej charakterystyki włączonych badań;
- oceny jakości włączonych badań;
- opisu badań pierwotnych uwzględnionych we włączonych opracowaniach wtórnych;

Analiza ekonomiczna zostanie ograniczona do zestawienia kosztów miesięcznej terapii wyszczególnionym w zleceniu lekiem DESCOVY oraz lekiem TRUVADA (wraz z lekami generycznymi). Natomiast opis rekomendacji zostanie ograniczony do krótkiego podsumowania polskich, europejskich i światowych (WHO) rekomendacji klinicznych w zakresie stosowania TAF oraz rekomendacji refundacyjnych dla leku DESCOVY.

W toku niniejszej sprawy wystąpiono o opinie do 3 ekspertów klinicznych. Do dnia ukończenia niniejszego raportu nie otrzymano żadnej opinii eksperckiej.

### 3. Problem zdrowotny

#### Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Zespół nabytego upośledzenia odporności (Acquired Immunodeficiency Syndrome, AIDS) jest wywołany przez wirus HIV (Human Immunodeficiency Virus), który wykazuje powinowactwo do komórek układu odpornościowego, zwłaszcza do limfocytów CD4 (limfocyty T pomocnicze, mające na błonie komórkowej cząsteczkę CD4), jak również do monocytów i komórek nabłonkowych Langerhansa. Wirus namnaża się w ww. komórkach, następnie niszczy je, co prowadzi do stopniowego upośledzenia odporności komórkowej, a w konsekwencji do zespołu nabytego upośledzenia odporności, charakteryzującego się występowaniem wielu zakażeń oportunistycznych oraz nowotworów. AIDS nie jest samodzielną jednostką chorobową. Stanowi zespół objawów wielu chorób pojawiających się w wyniku upośledzenia odporności. Jest końcowym stadium zakażenia HIV, występującym zazwyczaj po wielu latach trwania infekcji.

Materiałem zakaźnym są:

- krew,
- sperma,
- płyn preejakulacyjny,
- wydzielina z pochwy,
- płyny ustrojowe (płyn mózgowo-rdzeniowy, z jamy opłucnowej, otrzewnowej, maziowy, osierdziowy, owodniowy), oraz każdy materiał biologiczny zawierający widoczną ilość krwi.

Wirus przenosi się poprzez:

- kontakt zakażonej krwi z krwią lub błoną śluzową osoby niezakażonej, np. używanie tej samej igły, niewysterylizowanych narzędzi dentystycznych itp.,
- kontakt seksualny (sperma, preejakulat, śluz szyjkowy),
- zakażenie dziecka od matki podczas ciąży, porodu lub karmienia piersią.

#### Obraz kliniczny

Wykładniki kliniczne zakażenia HIV (fazy zakażenia) to:

- pierwotne zakażenie HIV, ostra choroba retrowirusowa – występuje w pierwszych tygodniach zakażenia; wysokiemu stężeniu wirusa HIV w surowicy krwi towarzyszy brak swoistych przeciwciał oraz zmniejszanie się liczby limfocytów CD4,
- faza zakażenia utajonego – okres trwający lata, w którym mechanizmy odpornościowe, mimo stopniowej systematycznej degradacji, skutecznie kontrolują stężenie wirusa HIV,
- faza zakażenia objawowego – okres, w którym dochodzi do przełamania sił obronnych organizmu i pojawiania się objawów zakażenia HIV, do których w okresie zaawansowanym należą zakażenia oportunistyczne i inne wykładniki AIDS.

#### Pierwotne zakażenie HIV

Pierwotne zakażenie HIV obejmuje okres od ekspozycji do pojawienia się przeciwciał anti-HIV. W tym czasie występuje wysoka replikacja HIV (do ponad 100 mln kopii/ml) oraz obniża się liczba limfocytów CD4. Występujące wówczas objawy, mimo że dotyczą ponad połowy przypadków, rzadko są związane z zakażeniem HIV. Pierwsza manifestacja kliniczna zakażenia pojawia się po trwającym 2–4 tygodni okresie utajenia. Jej objawy są różnorodne i mało swoiste. Należą do nich głównie gorączka, powiększenie węzłów chłonnych, zapalenie gardła, plamisto-grudkowa wysypka na twarzy i tułowi, owrzodzenia w jamie ustnej, przelyku i okolicach narządów płciowych, bóle głowy, mięśni i stawów. Rzadziej obserwuje się biegunki, nudności, wymioty. Wyjątkowo występują w tym okresie takie choroby układu nerwowego, jak: zapalenie mózgu, aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, obwodowa polineuropatia, w tym zespół Guillaina-Barré. Niekiedy dochodzi do wystąpienia zakażeń oportunistycznych.

Ze względu na dominujące objawy ostrą chorobę retrowirusową określa się często zespołem mononukleozopodobnym. U większości chorych ustępuje on po okresie 2 tygodni. W krwi obwodowej wykrywa się wówczas leukopenię z limfocytozą i obecnością limfocytów atypowych. Obniżonej liczbie limfocytów T CD4 (zwłaszcza o fenotypie CD4+45RA+) towarzyszy wzrost liczby limfocytów CD8 oraz niekiedy podwyższona aktywność aminotransferaz. W okresie ostrego zakażenia HIV obserwuje się również wysokie stężenie antygeny p24 w surowicy krwi.

Wykrycie swoistych anti-HIV jest możliwe po mniej więcej 6–12 tygodniach od zakażenia, tylko w niespełna 2% przypadków okres ten przekracza 6 miesięcy. Wraz z narastaniem miana przeciwciał dochodzi do ustalenia równowagi między nimi a szybkością replikacji HIV; poziom wirusa obniża się, a liczba



limfocytów CD4 wzrasta, sięgając prawie wartości wyjściowej.

Rozpoznanie fazy pierwotnego zakażenia HIV jest niezwykle ważne, gdyż leki antyretrowirusowe są wówczas najbardziej skuteczne ze względu na niewielką liczbę zakażonych komórek, małą liczbę zmutowanych wariantów HIV oraz sprawne mechanizmy immunologiczne. Co więcej, w tym okresie ryzyko transmisji zakażenia jest szczególnie wysokie.

#### Faza utajonego zakażenia

Okres ten jest wynikiem hamującego działania mechanizmów odpornościowych na szybkość replikacji HIV. Niskie stężenia wirerii, różne osobniczo, nawet u pacjentów nieleczonych antyretrowirusowo mogą się utrzymywać przez lata. W tym czasie systematycznie postępuje degradacja układu odpornościowego.

Głównym rezerwuarem HIV staje się utkanie chłonne, gdyż komórki dendrytyczne węzłów zatrzymują zakażone limfocyty CD4 i wolne wirusy HIV. W konsekwencji częstym objawem tego okresu jest przetrwała, uogólniona limfadenopatia (PGL – persistent generalized lymphadenopathy). Podstawą jej rozpoznania jest powiększenie węzłów chłonnych przekraczające 1 cm, utrzymujące się ponad 3 miesiące, w co najmniej dwóch różnych miejscach poza pachwinami. Pod koniec fazy zakażenia utajonego mogą pojawiać się wykładniki skórne (półpasiec, zapalenie mieszków włosowych, łojotokowe zapalenie skóry, pleśniawki i leukoplakia włochata), hematologiczne (cytopenie) czy neurologiczne oraz ogólne, jak: gorączka, nocne poty, biegunka, spadek masy ciała. Występowanie tych objawów przesądza o zbliżającej się kolejnej, wczesnej fazie objawowej choroby.

#### Faza zakażenia objawowego

Wczesne kliniczne wykładniki tej fazy zaliczano dawniej do „kompleksu chorób związanych z AIDS” (ARC – AIDS related complex). Ujęte są one w grupie B klasyfikacji klinicznej CDC z 1993 roku (tabela 1.). Obserwowane we wcześniejszym okresie choroby występują częściej, mają cięższy, nawrotowy przebieg. Nierzadko występuje w tym okresie dysplazja szyjki macicy, trombocytopenia, neuropatia obwodowa oraz zakażenia bakteryjne w postaci zapaleń zatok, przyzębia i płuc; opisano również przypadki listeriozy. Wraz z obniżaniem liczby limfocytów T CD4 poniżej 200/μl wzrasta ryzyko pojawiania się zakażeń oportunistycznych i innych chorób wskaźnikowych wyznaczających AIDS.

Szacuje się, że średni okres do wystąpienia AIDS u nieleczonych wynosi około 10 lat. Jest krótszy, gdy do zakażenia HIV doszło w wyniku przetoczenia krwi. Nasiloną manifestacją kliniczną zakażenia pierwotnego HIV, podobnie jak starszy wiek, skracają okres przeżycia chorych na AIDS.

Podstawą obecnie obowiązującej klasyfikacji zakażeń HIV jest obraz kliniczny oraz wynik badania liczby limfocytów CD4/μl. Na podstawie liczby limfocytów CD4 wyznaczono trzy grupy zakażeń HIV (z liczbą limfocytów CD4 >500/μl, z liczbą 200–499/μl oraz <200/μl; oznaczając je cyframi 1, 2 i 3). Podobnie – na trzy grupy – podzielono obraz kliniczny zakażenia HIV, oznaczając je literami A, B, C. Pozwoliło to na stworzenie dziewięciu grup (kategorii) zakażenia HIV.

Do grupy A (zakażenie wczesne) kwalifikuje się pacjentów zakażonych HIV, u których wystąpiła ostra choroba retrowirusowa, którzy są zakażeni bezobjawowo lub u których jedynym wykładnikiem klinicznym infekcji jest przetrwała, uogólniona powiększenie węzłów chłonnych (PGL).

Do grupy B należą objawowe zakażenia HIV niekwalifikujące się do kategorii C. Są to choroby wcześniej oznaczane terminem ARC, najczęściej kandydoza, leukoplakia włochata, dysplazja i rak szyjki macicy in situ, nawracający półpasiec, plamica małopłytkowa itd.

Do grupy C zaliczani są chorzy na AIDS.

Kryteriami rozpoznania AIDS w Europie jest wyłącznie wystąpienie którejś z chorób wskaźnikowych, czyli grupa C. W Stanach Zjednoczonych do tego rozpoznania upoważnia także obniżenie się liczby limfocytów CD4 <200/μl, nawet bez żadnych objawów zakażenia HIV (kategoria A3 i B3).

Zgodnie z klasyfikacją *Centers for Disease Control and Prevention* z 1993 r. w Polsce AIDS rozpoznać można, u osób z laboratoryjnie potwierdzonym zakażeniem HIV (dwukrotnie dodatni test EIA i dodatni wynik testu Western blot), u których wystąpią objawy przynajmniej jednej choroby znajdującej się na liście chorób wskaźnikowych, to znaczy mieszczących się w kategorii klinicznej C.

**Tabela 1. Klasyfikacja stadiów infekcji HIV w/g Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 1992 r.**

Kryteria laboratoryjne (komórki CD4 <sup>+</sup> )	Kryteria kliniczne		
	A bezobjawowa, ostra (pierwotna) infekcja HIV lub PGL*	B choroba objawowa, stany nie należące do A lub C	C choroby wskaźnikowe AIDS
1. > 500/μl (> 29%)	A1	B1	C1
2. 200 - 499/μl (14- 28%)	A2	B2	C2



3. < 200/μl (< 14%)	A3	B3	C3
Kategoria kliniczna A	Kategoria kliniczna B	Kategoria kliniczna C	
1. bezobjawowe zakażenie HIV, 2. przetrwała uogólniona limfadenopatia, 3. ostra (pierwotna) infekcja HIV (ostra choroba retrowirusowa) z towarzyszącymi objawami lub ostra infekcja HIV w wywiadzie.	1. objawy ogólne, jeśli nie mogą zostać przypisane żadnej określonej chorobie i utrzymują się przynajmniej przez miesiąc, jak gorączka > 38,5°C lub biegunka utrzymująca się ≥ 1 miesiąc, 2. choroby zapalne miednicy, szczególnie gdy powikłane są ropniami jajników lub jajowodów, 3. <i>angiomatosis bacillaris</i> , 4. kandydoza jamy ustnej lub pochwy (przewlekłe nawracająca lub źle reagująca na leczenie), 5. dysplazja, rak szyjki macicy ( <i>in situ</i> ), 6. infekcja <i>Herpes zoster</i> (> 2 dermatomy, > 2 epizody), 7. idiopatyczna czerwienica trombocytopeniczna, 8. listerioza, 9. leukoplakia włoścucha jamy ustnej, 10. neuropatie obwodowe, 11. inne choroby, które nie definiują AIDS, przypisywane infekcji HIV i wskazujące na znaczne upośledzenie odporności komórkowej.	1. bakteryjne, powtarzające się zapalenia płuc (2 lub więcej epizodów w czasie 12 miesięcy) *, 2. posocznica salmonellozowa, nawracająca, 3. zakażenie <i>M. tbc</i> - płuc * lub pozapłucne, 4. zakażenie innymi gatunkami lub niezidentyfikowanymi dotąd mykobakteriami, 5. kandydoza przełyku, 6. kandydoza oskrzeli, tchawicy lub płuc, 7. zapalenie płuc spowodowane <i>P. carinii</i> , 8. histoplazmoza (pozapłucna lub rozsiana) 9. kokcydiodomykoza (pozapłucna lub rozsiana), 10. isosporiaza (biegunka utrzymująca się ≥ 1 miesiąc), 11. kryptosporidioza (biegunka utrzymująca się ≥ 1 miesiąc), 12. toksoplazmoza mózgu, 13. zakażenie wirusem cytomegalii: przewlekłe owrzodzenia (utrzymujące się ≥ 1 miesiąc), zapalenia płuc, przełyku, 14. postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia, 15. zakażenie wirusem cytomegalii: zapalenie siatkówki z utratą widzenia lub inne lokalizacje (poza wątrobą, śledzioną, węzłami chłonnyymi), 16. encefalopatia związana z zakażeniem HIV, 17. zespół wyniszczenia spowodowany HIV, 18. mięsak Kaposiego, 19. chłoniak immunoblastyczny lub Burkitta, lub pierwotny mózgu, 20. inwazyjny rak szyjki macicy*.	

\* jednostki dodane do klasyfikacji w roku 1992.

Źródło: Krajowe centrum ds. AIDS; <http://www.aids.gov.pl/pi/drogi.php>; M. Pawłowska, W. Halota, *Historia naturalna zakażenia HIV, HIV/AIDS: podręcznik dla lekarzy i studentów. Pod red. Waldemara Haloty i J. Juszczyka. Poznań: Wydaw. Termedia, 2006.*

## Epidemiologia

Według raportu ONZ, na świecie żyje ok. 33 miliony osób zakażonych wirusem HIV. Każdego dnia przybywa 7 tysięcy nowych zakażeń. Szacuje się, że dotychczas na AIDS zmarło 25 mln. osób. Aż 67% wszystkich zakażonych wirusem żyje w Afryce Subsaharyjskiej, z tego aż 90% to pacjenci pediatryczni.

Porównując lata 2001 i 2015 można zauważyć, że liczba zakażeń HIV na świecie spadła o 25%. Dzięki zastosowaniu terapii antyretrowirusowych u kobiet w ciąży, zmniejszeniu uległa również liczba noworodków zakażonych wertykalnie.

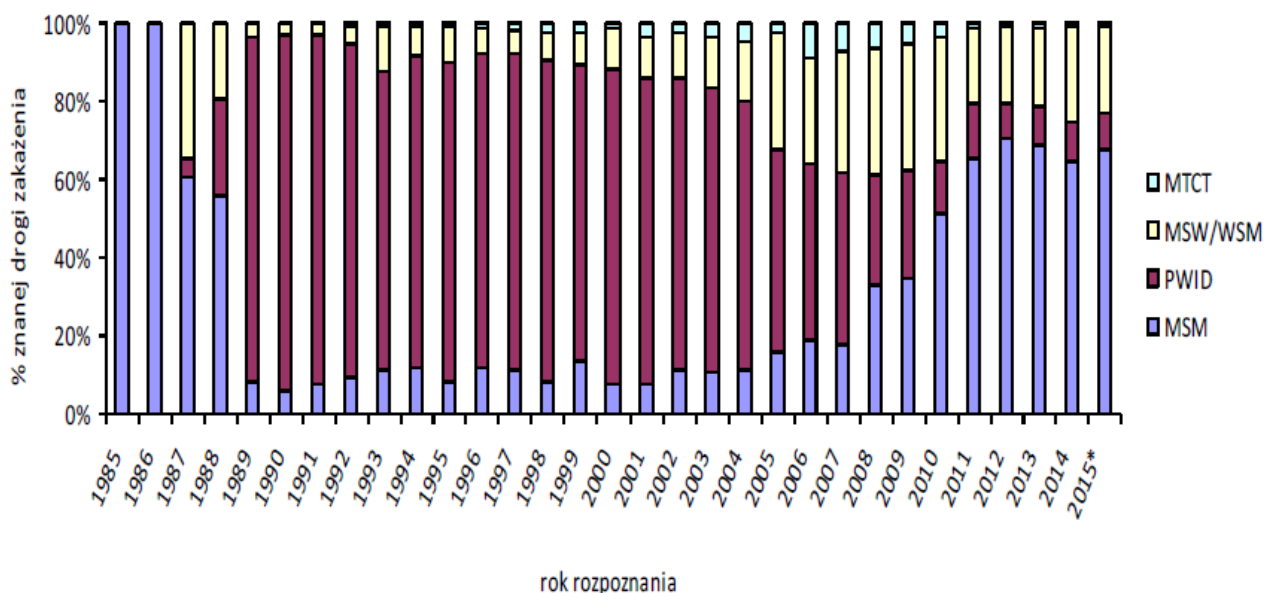
Pierwszy przypadek zakażenia HIV w Polsce odnotowano w 1985 roku, a zachorowania na AIDS w 1986. Jak wynika z danych skumulowanych Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny (NIZP - PZH), w Polsce od początku epidemii, tj. od 1985 r. do dnia 31 października 2015 r. stwierdzono zakażenia HIV u 20 973 osób. Ogółem odnotowano 3425 zachorowań na AIDS - zmarło 1354 pacjentów. Szacuje się jednak, że w Polsce ogólna liczba żyjących osób zakażonych HIV lub chorych na AIDS wynosi około 20 - 35 tysięcy. Na przestrzeni ostatnich lat jest notowany stały wzrost liczby osób zakażonych, w tym od 2011 roku jest to ponad 1 000 nowo rozpoznawanych zakażeń HIV rocznie. W roku 2006 rozpoznawano jeszcze tylko 810 zakażeń HIV, a w roku 2015 aż 1 280.

Polska jest krajem o stabilnej sytuacji epidemiologicznej w zakresie zakażeń HIV (niska prevalencja zakażeń). Szacuje się jednak, że w Polsce ogólna liczba osób zakażonych HIV lub chorych na AIDS wynosi około 35 tysięcy, co znaczy, że blisko połowa nie wie o swoim zakażeniu. HIV/AIDS pozostaje w dalszym ciągu jednym z najważniejszych problemów współczesnego świata, a zmieniające się warunki i style życia, w tym wzrost poziomu migracji, mogą sprzyjać rozprzestrzenianiu się zakażeń.

Tak jak w większości krajów, również w Polsce HIV jest problemem głównie ludzi młodych. Aż 76% zakażonych HIV nie ukończyło jeszcze 39 roku życia, 49% – 29 roku życia, z czego blisko 9% w momencie zakażenia nie miało jeszcze dwudziestu lat.

Wraz ze zmianą głównych dróg zakażenia zmienił się również rozkład wieku w momencie rozpoznania. W latach 2000 – 2004 szczyt wśród mężczyzn przypadł na 25 – 28 lat, a w późniejszym okresie około 30 - 32 lata. Wśród kobiet w latach 2000 - 2004 szczyt odnotowano dla wieku 22-25 lat. W latach 2005 – 2009

przesunął się on do wieku ok. 30 lat, a w latach 2010 – 2014 do 32 lat. Zwraca uwagę szczególnie duży procentowy udział zakażeń HIV w latach 2010 – 2014 rozpoznanych wśród kobiet w wieku 40 lat i powyżej – 29%. Analogiczny wskaźnik wśród mężczyzn w tym okresie wyniósł 24%. Podobne tendencje można zaobserwować wśród kobiet. Na początku lat 2000. nowo wykrywane zakażenia przypisywane były najczęściej drodze narkotykowej (PWID, ang. people who inject drugs), podczas, gdy w latach 2011 - 2014 75% zakażeń stanowiły zakażenia heteroseksualne (WSM, ang. women having sex with men). Zmiana ta jest wynikiem 9-krotnego spadku rocznej liczby zakażeń na drodze narkotykowej odnotowanych w tym okresie i czterokrotnego wzrostu liczby zakażeń WSM.

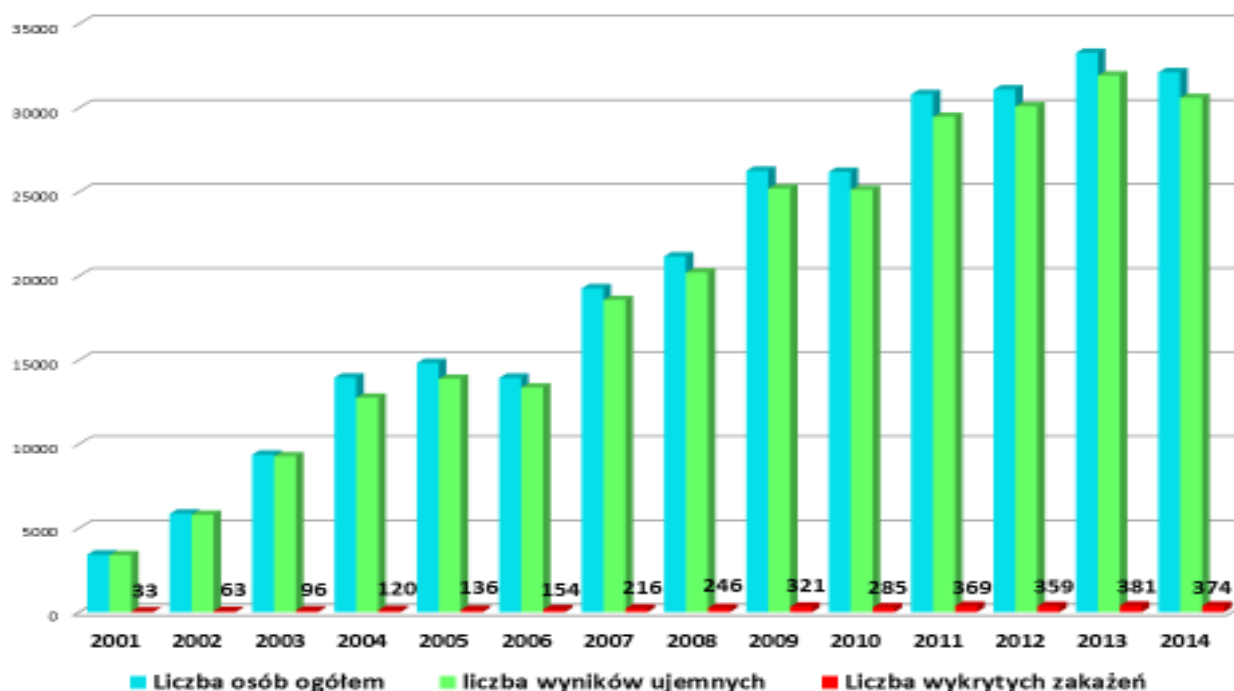


**Rysunek 1. Prawdopodobne drogi zakażenia HIV w latach 1990-2015 wśród osób ze znaną drogą zakażenia; zastosowane skróty:** MTCT – zakażenia wertykalne, MSW/WSM – kontakty heteroseksualne; MSM – seks z mężczyzną; PWID – narkotyk w iniekcji; (źródło: **PPZ** - „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce na lata 2017 – 2021”)

Z prowadzonych analiz i obserwacji epidemiologicznych, a także na podstawie danych z punktów konsultacyjno-diagnostycznych (PKD) wynika systematyczny wzrost liczby osób testujących się w kierunku HIV. Testy potwierdzenia dla punktów konsultacyjno–diagnostycznych w r. 2015 wykonywano w Wielospecjalistycznej Przychodni Lekarskiej Fundacji Akademii Medycznej we Wrocławiu oraz w laboratorium Wojewódzkiego Szpitala Zakaźnego, Centralne Laboratorium Analityczne w Warszawie.

Od 1 stycznia 2015 r. do 31 grudnia 2015 r. w kierunku zakażenia HIV w PKD wykonano 28 602 testy, z tego zakażenie HIV wykryto w przypadku 421 oznaczeń. Najczęściej zakażenia HIV wykrywano wśród mężczyzn mających kontakty seksualne z mężczyznami i wśród osób w przedziale wiekowym 20 - 29 lat.

### Liczba klientów PKD w podziale na lata 2001-2014



Rysunek 2. Liczba osób wykonujących testy w kierunku HIV na podstawie danych z punktów konsultacyjno-diagnostycznych (PKD) w latach 2001 - 2014

Źródło: SPRAWOZDANIE MERYTORYCZNE Z REALIZACJI W 2015 r. PROGRAMU POLITYKI ZDROWOTNEJ pt.: „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce na lata 2012 - 2016”

### Diagnostyka

Badanie serologiczne w kierunku zakażenia HIV można wykonywać używając następujących testów:

- III generacji – umożliwia wykrycie przeciwciał anti-HIV po 4-12 tygodniach od zakażenia,
- IV generacji – umożliwia wykrycie antygenu p24 HIV już po 2-3 tygodniach od zakażenia i przeciwciał anti-HIV po 4-12 tygodniach.

Ujemny wynik dowolnego z wyżej wymienionych testów po upływie 12 tygodni od ekspozycji wyklucza zakażenie HIV. W wyjątkowych sytuacjach (m.in. lekowa profilaktyka poekspozycyjna HIV, jednoczasowa koinfekcja HIV z HCV, EBV lub CMV) okres ten może ulec wydłużeniu do 6 miesięcy.

Każdy wynik dodatni testu przesiewowego, ze względu na możliwość uzyskania wyniku fałszywie dodatniego, wymaga potwierdzenia testem Western blot/LIA lub ewentualnie za pomocą testu molekularnego. Należy pamiętać, że dodatnia wartość predykcyjna (prawdopodobieństwo, że dodatni wynik jest rzeczywiście dodatni) pojedynczego testu przesiewowego w kraju o prevalencji HIV takiej jak w Polsce wynosi mniej niż 50%.

W przypadku dwukrotnie dodatniego wyniku testu przesiewowego (drugie badanie należy wykonać z nowego pobrania krwi) należy wykonać badanie Western blot/LIA czyli test potwierdzenia. Jedynie na podstawie dodatniego wyniku testu potwierdzenia można rozpoznać zakażenie HIV. W wyjątkowych sytuacjach klinicznych zakażenie HIV można rozpoznać w oparciu o wynik badania HIV-RNA, zawsze jednak pod nadzorem lekarza specjalisty.

Pacjentowi można wydać jedynie wynik ostateczny czyli ujemny testu przesiewowego (podkreślając 12-tygodniowy okres okna serologicznego) lub testu potwierdzenia (Western blot lub LIA). W przypadku podejrzenia ostrej choroby retrowirusowej należy niezwłocznie skierować pacjenta do Poradni Profilaktyczno-Lecznicznej w celu jak najszybszego wyjaśnienia stanu klinicznego i ewentualnie wdrożenia leczenia.

Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS zaleca stosowanie również szybkich testów diagnostycznych HIV (tzw. rapid tests). Stosowane testy powinny posiadać certyfikat CE, charakteryzować się zbliżoną do standardowych badań czułością i specyficznością, a placówki je wykonujące powinny bezwzględnie poddawać się okresowo kontroli specjalistycznej i uczestniczyć w szkoleniach.

Szybkie testy do wykrywania przeciwciał anti-HIV nie są alternatywą dla testów laboratoryjnych – wskazania do wykonania szybkich są węższe i nie zawsze jest możliwe zastąpienie testu laboratoryjnego testem szybkim. Bez względu na czas jaki upłynął od ostatniego ryzykownego zachowania, szybkie testy nie powinny być stosowane w diagnostyce zakażenia HIV u kobiet ciężarnych, z wyjątkiem sytuacji kiedy w chwili wykonania badania czas do planowanego rozwiązania jest krótszy niż czas potrzebny na otrzymanie wyniku testu laboratoryjnego. W przypadku wyniku dodatniego (reaktywnego) szybkiego testu należy wykonać testy laboratoryjne zgodnie z procedurą opisaną powyżej.

Źródło: ZASADY OPIEKI NAD OSOBAMI ZAKAŻONYMI HIV. Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS 2015.

## Leczenie i cele leczenia

Przełomem w leczeniu pacjentów zakażonych wirusem HIV było wprowadzenie w 1996 r. skojarzonej terapii antyretrowirusowej tzw. HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy), która zawierała w zestawie leków inhibitory proteazy. Współczesne leki antyretrowirusowe (ARV) poprawiły znacznie rokowanie osób z zakażeniem HIV i spowolniły rozwój AIDS. Niemniej jednak terapia HAART musi być stosowana codziennie, od momentu rozpoczęcia leczenia do końca życia. Ze względu na potencjalne działania niepożądane wymaga ona stałego monitorowania. Każdego roku w zaleceniach Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) są opisywane nowe schematy leczenia antyretrowirusowego, uwzględniające nowe leki ARV, które następnie są rejestrowane w Unii Europejskiej (EMA - Centralny rejestr leków).

Specyfika leczenia antyretrowirusowego wymaga zachowania ciągłości. Leczenie ARV jest leczeniem wieloletnim, a terapia antyretrowirusowa raz rozpoczęta nie może być przerwana i powinna trwać przez całe życie pacjenta. Przerwy w dostawie i podawaniu leków antyretrowirusowych stanowią zagrożenie życia i zdrowia pacjentów HIV/AIDS i mogą być traktowane jako błąd w sztuce lekarskiej.

Zasady opieki medycznej w Polsce nad pacjentami zakażonymi HIV, w tym leczenia antyretrowirusowego, opracowane zostały w formie Rekomendacji (zaktualizowanych w 2017 r.) przez Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS. Rekomendacje są opracowywane przez grupę ekspertów z różnych ośrodków referencyjnych – realizatorów Programu leczenia ARV w Polsce, w oparciu o rekomendacje europejskie (European AIDS Clinical Society – EACS). Informacje dotyczące rekomendowanych opcji terapeutycznych w leczeniu HIV/AIDS zawartych w najnowszych wytycznych PTN AIDS oraz organizacji zagranicznych przedstawione zostały w rozdziale 6.1. niniejszego raportu.

Leczenie pacjentów z HIV/AIDS w Polsce odbywa się w ramach programu polityki zdrowotnej Ministerstwa Zdrowia pt: „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce na lata 2017 - 2021”, którego celem jest ograniczenie skutków epidemii HIV/AIDS, poprzez zapewnienie leczenia. Szczegółowy opis programu profilaktyki zdrowotnej znajduje się w rozdziale „8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce”.

Pacjenci leczeni w ramach programu „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce na lata 2012 – 2016”

Na dzień 31 grudnia 2015 r. objętych leczeniem ARV było 8606 pacjentów, w tym 113 dzieci (do 18 roku życia) zakażonych HIV i chorych na AIDS (według sprawozdań z ośrodków leczących). Liczba ta obejmuje również nowych pacjentów, którzy wymagali pilnego wprowadzenia do leczenia ze względu na pogarszający się stan kliniczny, zwykle ze wskazań życiowych - i nie byli leczeni ARV w ubiegłych latach.

**Tabela 2. Roczny przyrost procentowy liczby pacjentów objętych terapią ARV w latach 2001 – 2015 względem roku poprzedzającego**

Data	Liczba pacjentów leczonych ARV	Roczny przyrost procentowy liczby pacjentów leczonych ARV, względem roku ubiegłego
Grudzień 2001*	1375	-
Grudzień 2002	1626	18,25 %
Grudzień 2003	2100	29,15 %
Grudzień 2004	2247	7,00 %
Grudzień 2005	2652	18,02 %
31 grudnia 2006	3071	15,80 %
31 grudnia 2007	3358	9,35 %
31 grudnia 2008	3822	13,82%
31 grudnia 2009	4434	16,01 %

<b>31 grudnia 2010</b>	4897	10,44 %
<b>31 grudnia 2011</b>	5606	14,47 %
<b>31 grudnia 2012</b>	6297	12,33 %
<b>31 grudnia 2013</b>	7110	12,91%
<b>31 grudnia 2014</b>	7881	9,78 %
<b>31 grudnia 2015</b>	8606	9,20 %

\* Od 2001 r. koordynatorem Programu leczenia jest Krajowe Centrum ds. AIDS

\*\*Dane według sprawozdań ośrodków

Natomiast z danych Z danych dostępnych na koniec października 2016 r. wynika, że leczeniem antyretrowirusowym objętych było około 9 403 pacjentów (w tym 113 dzieci).

**Tabela 3. Liczba osób objętych profilaktyką ARV w latach 2007 – 2015**

<b>Rok</b>	<b>Profilaktyka ekspozycji zawodowej</b>	<b>Profilaktyka ekspozycji pozazawodowej</b>	<b>Profilaktyka całość</b>
<b>2007</b>	1328	409	1737
<b>2008</b>	1329	363	1668
<b>2009</b>	0*	850	850
<b>2010</b>	0*	247	247
<b>2011</b>	0*	282	282
<b>2012</b>	0*	253	253
<b>2013</b>	0*	273	273
<b>2014</b>	0*	242	242
<b>2015</b>	0*	232	232

\* Zmiana finansowania ekspozycji zawodowych zgodnie z Ustawą z dnia 5 grudnia 2008r. o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi (Dz. U. z 2008 r. Nr 234, poz. 1570)

\*\* do dnia 31 stycznia 2015 r. nie zgłoszono żadnego zakażenia HIV po ekspozycji w 2015 r.

Źródło: SPRAWOZDANIE MERYTORYCZNE Z REALIZACJI W 2015 r. PROGRAMU POLITYKI ZDROWOTNEJ pt.: „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce na lata 2012 - 2016”

Program Polityki Zdrowotnej „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce na lata 2017 – 2021” listopad 2017

Raport nr: OT.434.7.2016; Produkty antyretrowirusowe stosowane w poszczególnych schematach leczenia pacjentów zakażonych wirusem HIV i chorych na AIDS. Opracowanie dotyczące dostępnych dowodów naukowych. 26 sierpnia 2016



## 4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne

### 4.1. Informacje podstawowe o ocenianej interwencji

Tabela 4. Charakterystyka ocenianej interwencji - produktu leczniczego zawierającego brentuksymab vedotin

<b>Nazwa, postać farmaceutyczna, dawka</b>	Descovy 200 mg/10 mg tabletki powlekane; Descovy 200 mg/25 mg tabletki powlekane
<b>Substancja czynna</b>	Każda tabletki zawiera 200 mg emtrycytabiny oraz fumaran alafenamidu tenofowiru, co odpowiada 10 lub 25 mg alafenamidu tenofowiru.
<b>Kod ATC</b>	J05AR17
<b>Droga podania</b>	doustna
<b>Oceniane wskazanie</b>	zgodnie z kryteriami włączenia do programu polityki zdrowotnej – leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce na lata 2017-2021
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Produkt Descovy jest wskazany w skojarzeniu z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi do stosowania w leczeniu dorosłych i młodzieży (w wieku 12 lat i starszych, o masie ciała co najmniej 35 kg) zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1).
<b>Mechanizm działania</b>	<b>Emtrycytabina</b> jest nukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy (ang. nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NRTI) oraz nukleozydowym analogiem 2'-deoksytydyny. Emtrycytabina ulega fosforylacji przez enzymy komórkowe, tworząc trójfosforan emtrycytabiny. Trójfosforan emtrycytabiny hamuje replikację HIV poprzez włączenie do wirusowego kwasu deoksyrybonukleinowego (ang. deoxyribonucleic acid, DNA) za pomocą odwrotnej transkryptazy (ang. reverse transcriptase, RT) HIV, co powoduje zakończenie łańcucha DNA. Emtrycytabina wykazuje aktywność przeciw HIV-1, HIV-2 i HBV. <b>Alafenamid tenofowiru</b> jest nukleotydom inhibitorem odwrotnej transkryptazy (ang. nucleotide reverse transcriptase inhibitor, NtRTI) i amidofosfonianem proleku tenofowiru (analogu monofosforanu 2'-deoksyadenozyny). Alafenamid tenofowiru przenika do komórek i ze względu na zwiększoną trwałość w osoczu i wewnątrzkomórkową aktywność w wyniku hydrolizy przez katepsynę A, alafenamid tenofowiru jest bardziej skuteczny niż fumaran dizoproksylu tenofowiru w gromadzeniu tenofowiru w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej (ang. peripheral blood mononuclear cells, PBMC) lub w komórkach docelowych HIV, w tym w limfocytach i w makrofagach. Następnie wewnątrzkomórkowy tenofowir ulega fosforylacji do farmakologicznie aktywnego metabolitu difosforanu tenofowiru. Difosforan tenofowiru hamuje replikację HIV przez włączenie do wirusowego DNA za pośrednictwem RT HIV, co powoduje zakończenie łańcucha DNA. Tenofowir wykazuje aktywność przeciw HIV-1, HIV-2 i HBV.
<b>Dawkowanie</b>	Descovy 200/10 mg raz na dobę, w skojarzeniu z: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atazanawir z rytonawirem lub kobicystatem,</li> <li>• Darunawir z rytonawirem lub kobicystatem (Descovy 200/10 mg w skojarzeniu z darunawirem 800 mg i kobicystatem 150 mg, podawanymi w postaci jednej tabletki, badano u dotychczas nieleczonych pacjentów)</li> <li>• Lopinawir z rytonawirem</li> </ul> Descovy 200/25 mg raz na dobę, w skojarzeniu z: Dolutegrawir, efawirenz, marawirok, newirapina, ryłpiwiryna, raltegrawir
<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 kwietnia 2016 roku. EU/1/16/1099/001, EU/1/16/1099/002, EU/1/16/1099/003, EU/1/16/1099/004
<b>Status leku sierocego</b>	nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania. Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

Źródło: ChPL Descovy

### 4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Produkt leczniczy Descovy nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT, nie podlegały ocenie również inne schematy leczenia antyretrowirusowego zawierające alafenamid tenofowiru (TAF).

### 4.3. Alternatywne technologie medyczne

Na potrzeby niniejszego raportu, zgodnie z sugestią zawartą w zleceniu MZ, jako komparator dla schematów zawierających alafenamid tenofowiru (TAF) uwzględniano schematy zawierające dizoproksyl tenofowiru (TDF).

## 5. Opinie ekspertów

W toku niniejszej sprawy wystąpiono o opinie do 3 ekspertów klinicznych. Do dnia ukończenia niniejszego raportu nie otrzymano żadnej opinii eksperckiej.

Agencja otrzymała opinię Konsultanta Krajowego w dziedzinie farmakologii klinicznej – prof. dr hab. n. med. Bogusław Okopień – jako załącznik do pisma przekazującego dane kosztowe Krajowego Centrum ds. AIDS. Przekazaną opinię przedstawiono poniżej.

**Prof. dr hab. n. med. Bogusław Okopień** – Konsultant Krajowy w dziedzinie Farmakologii Klinicznej

Porównanie TDF (fumaran disoproksylo tenofowiru) oraz TAF (fumaran alafenamidu tenofowiru)

„TDF po procesie wchłaniania ulega przemianie do wolnego tenofowiru, którego czynnym metabolitem jest difosforan tenofowiru. Metabolit ten działa w jednojądrowych komórkach krwi obwodowej (ang. PBMC). Difosforan tenofowiru hamuje odwrotną transkryptazę HIV-1 i polimerazę HBV bezpośrednio konkurując o miejsce wiązania z naturalnym substratem dezoksyrybonukleotydowym, a po wbudowaniu do DNA poprzez zakończenie łańcucha DNA.

U niektórych chorych wyselekcjonowano szczepy HIV-1 o obniżonej wrażliwości na tenofowir z mutacją K65R w odwrotnej transkrypcji.

Przykładowy preparat Viread dopuszczono do obrotu na terenie UE w lutym 2002 roku.

TAF ma identyczny mechanizm działania farmakodynamicznego. Czynnym metabolitem jest jak poprzednio difosforan tenofowiru. Natomiast TAF posiada większą trwałość w osoczu i lepiej gromadzi się w docelowych komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej (PBMC). Przykładowo  $EC_{50}$  (stężenie tenofowiru konieczne do zahamowania 50% szczepu HIV-1 podtypu B) dla TDF wynosi 1-6  $\mu\text{mol/l}$  w liniach komórek limfoidalnych. Natomiast  $EC_{50}$  dla TAF to tylko 2,0-14,7 nM.

Preparat Descovy (z emtrycytabiną) zarejestrowano w Unii Europejskiej w kwietniu 2016 r.

To krótkie porównanie wskazuje, że nowa postać tenofowiru (TAF) osiąga łatwiej efekt w komórkach docelowych niż starsza o kilkanaście lat postać TDF.

W badaniach klinicznych dawka doustna 10 mg TAF prowadziła do stężenia difosforan tenofowiru ponad czterokrotnie większego w komórkach PBMC i ponad 90% mniejszego stężenia tenofowiru w osoczu w porównaniu z dawką doustną 245 mg TDF.

Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie wskazują, że kości i nerki to główne narządy na które tenofowir może toksycznie działać. W badaniach klinicznych z TDF zaobserwowano zmniejszenie masy kostnej u chorych oraz pogorszenie filtracji nerkowej.

Wspomniane parametry ulegały mniejszemu spadkowi po podaniu TAF.

Warto zauważyć, że TAF nie jest rekomendowany przez WHO HIV Department w zestawie leków podstawowych do leczenia HIV z 2017 roku.

To ostatnie stanowisko wynika z braku danych co do pacjentów, u których współistnieje gruźlica, a leczenie ryfampicyną może prowadzić do potencjalnych interakcji z TAF ( w przypadku TDF takich interakcji nie opisano).

Podnosi się również kwestię populacji kobiet w ciąży. Pięciokrotnie wyższe stężenie wewnątrzkomórkowe TAF niż TDF obniża wprawdzie ryzyko transmisji HIV matka-płód, ale może zwiększać ryzyko uszkodzenia płodu. Brak też danych co do przenikania TAF do mleka matek karmiących.

Metaanaliza 10 prób klinicznych z zastosowaniem TDF i TAF nie wykazała istotnych statystycznie różnic w śmiertelności, efektywności przeciwwirusowej, zdarzeniach niepożądanych, odchyleniach laboratoryjnych innych porównywalnych punktach. Różnice wystąpiły jedynie w przytoczonych już parametrach kostnych i nerkowych.

Wreszcie brak na razie większej ilości danych stosowania TAF z prób dotyczących dzieci i młodzieży, chorych ze znacznym deficytem odporności i innych specyficznych populacji.



---

## Wnioski końcowe

Odpowiadając na pismo z sierpnia 2018 r. stwierdzam, że cząsteczki TAF i TDF dostarczają do organizmu tę samą substancję aktywną, tj. tenofowir po zajściu nieco innych przemian biochemicznych. Metabolitem aktywnym tenofowiru jest po fosforylacji jego difosforan, co zachodzi finalnie po podaniu zarówno TDF, jak i TAF.

Różnice w budowie cząsteczek powodują, że po podaniu TAF osiągamy w komórkach docelowych (jednojądrzaste komórki krwi obwodowej, PBMC) kilkukrotnie większe stężenie difosforanu tenofowiru, a zatem osiągamy większą aktywność przeciwwirusową. Dzieje się to przy jednocześnie mniejszym stężeniu tenofowiru we krwi, co może skutkować mniejszym zaawansowaniem działań niepożądanych.

Nie można zatem udzielić prostej odpowiedzi czy są to związki (TAF i TDF) równoważne, bo są to proleki, które dopiero w ustroju są aktywne. Niemniej jednak z punktu widzenia farmakologii klinicznej TAF to ewidentny postęp w stosunku do TDF.

Z drugiej strony jednak ze względu na małą ilość badań i małą ich liczebność w przypadku TAF, WHO zaleca szczególną ostrożność w stosowaniu tej substancji w specyficznych populacjach.

Należy również zauważyć, że współczesną tendencją farmakoterapii jest stosowanie w jednej tabletkie (polypill) substancji wykazujących synergizm działania. Zapewnia to spotęgowanie efektu farmakodynamicznego, jak i ograniczenie potencjalnych działań niepożądanych poprzez zmniejszenie dawek poszczególnych składników preparatu złożonego (np. TAF + emtrycytabina). Tendencja ta dotyczy prawie wszystkich wytycznych farmakoterapii, czego dowodem mogą być wytyczne Europejskiego Towarzystwa Leczenia Nadciśnienia Tętniczego, zalecające rozpoczynanie terapii od małych dawek dwóch substancji hipotensyjnych.”

## 6. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

### 6.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego Descovy w leczeniu HIV / AIDS, Agencja przeprowadziła wyszukiwanie na następujących stronach:

- Pubmed - [www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov);
- GIN - <http://www.g-i-n.net/>;
- National Guideline Clearinghouse - [www.guideline.gov](http://www.guideline.gov);
- TRIP Database - [www.tripdatabase.com](http://www.tripdatabase.com);
- AHRQ - <http://www.ahrq.gov/clinic/epcix.htm>;
- WHO – Światowa Organizacja Zdrowia <http://www.who.int/en/>
- Francja - Prescrire International (ang) - <http://www.prescrire.org>;
- NICE - <http://guidance.nice.org.uk/CG>
- Szkocja SIGN - <http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>
- New Zealand Guidelines Group [http://www.nzgg.org.nz/index.cfm?fuseaction=fuseaction\\_10&fusesubaction=docs&documentid=22](http://www.nzgg.org.nz/index.cfm?fuseaction=fuseaction_10&fusesubaction=docs&documentid=22)
- Strony towarzystw naukowych odpowiednich dla danej specjalności
  - Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS,
  - European AIDS Clinical Society (EACS),
  - British HIV Association (BHIVA).

W niniejszym opracowaniu przeprowadzono aktualizację rekomendacji klinicznych z Raportu 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). W opracowaniu ograniczono się do aktualizacji rekomendacji polskich (PTN), europejskich (EACS) oraz międzynarodowych. Dodatkowo przedstawiono rekomendacje brytyjskie – BHIVA oraz skrótowo francuskie (HAS) i zalecenia NHS England.

W niniejszym raporcie opisano szczegółowo 4 rekomendacje kliniczne: PTN 2018, EACS 2018, BHIVA 2015/2016, oraz WHO 2016/2018, z czego wytycznych BHIVA 2015/2016 nie zaktualizowano oraz skrótowo rekomendacje HAS 2017. Wszystkie uwzględnione dokumenty podkreślają, że wybór schematu leczenia powinien być zawsze indywidualizowany, a nadrzędnym celem terapii antyretrowirusowej jest osiągnięcie supresji wirusologicznej.

Jako pierwsza linia leczenia u dorosłych pacjentów dotychczas nieleczonych antyretrowirusowo najczęściej rekomendowane są schematy złożone z 2 NRTI + dodatkowego leku innej klasy (PI, InI, NNRTI). 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. Jednak brak jest informacji o rekomendacji schematu TAF/FTC.

PTN 2018 rekomenduje rozpoczynanie leczenia połączeniem FTC/TAF lub ABC/3TC. W związku z rejestracją przez FDA oraz EMA preparatu FTC/TAF, połączenie to zastąpiło uprzednio rekomendowane połączenie TDF/FTC. W wytycznych PTN 2018 oraz EACS 2018 podkreślono związek ze stosowaniem TDF a nefrotoksycznością oraz odwapnieniem kości.

Rekomendacje PTN 2018, WHO 2016 oraz EACS 2018 podkreśliły fakt, iż istotnym postępowaniem 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. Wytyczne EACS 2018 wyszczególniają, iż TDF można zastąpić kombinacją zawierającą TAF, decyzja czy stosować TDF czy TAF zależy od indywidualnej charakterystyki pacjenta oraz dostępności danego leku. Zwrócono uwagę, że do czasu wydania rekomendacji dostępne są ograniczone dane dotyczące długoterminowego stosowania TAF. Jeżeli schemat nie zawiera wzmacniacza (booster) TAF i TDF mają podobne

krótkookresowe ryzyko przerwania terapii z powodu działań niepożądanych związanych z nerkami i złamaniami kości. TAF w stosunku do TDF powinien być rozpatrywany jako lek pierwszego wyboru u pacjentów z ryzykiem chronicznej choroby nerek, współleczonych lekami nefrotoksycznymi, z osteoporozą lub postępującą osteopenią i historią podatności na złamania kości oraz u pacjentów, którzy doświadczyli toksyczności związanej z TDF. Ze względu na ograniczone doświadczenie z TAF w ciąży nie jest on zalecany jako początkowa terapia. Rekomendacje BHIVA 2016 TAF i TDF stawiają na równi i decyzja o zastosowaniu danego leku jest indywidualna.

Dodatkowo warto zwrócić uwagę, że HAS w 2017 wydał opinię, iż TAF nie wykazuje korzyści klinicznych w ramach drugiej linii leczenia HIV. W przypadku dorosłych pacjentów Descovy stanowi alternatywę dla leku Truvada. U młodzieży i pacjentów z niewydolnością nerek (klirens kreatyniny  $\geq 30$  ml/min) Descovy stanowi opcję jedynie w przypadkach, w których nie jest możliwe stosowanie leczenia nie powodującego ryzyka uszkodzenia nerek i kości. Jego stosowanie musi iść z parze z monitorowaniem funkcji nerek, metabolizmu wapnia i fosforu oraz parametrów lipidowych.

Oprócz tego NHS England w 2017 roku, uwzględniając dane dla leczenia schematami E/C/F/TAF, rylpiwryna/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.

**Tabela 5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące stosowania ARV w leczeniu HIV / AIDS**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																																			
PTN 2018 Polska	<p><b>Pacjenci dotychczas nieleczeni antyretrowirusowo</b>  <u>Wybór schematu leczenia powinien być zawsze indywidualizowany</u>  <u>Wybór opcji terapeutycznej – pierwszy zestaw cART:</u>            Wszystkie zalecane pierwszorazowe (preferowane) schematy leczenia zawierają dwa NRTIs w połączeniu z NNRTI lub PI wzmocnianym (bustowanym) rytonawirem (RTV) lub inhibitorem integrazy (InI). Pod uwagę mogą być brane jedynie leki zatwierdzone przez EMEA.</p> <p>Preferowane schematy leczenia u pacjentów wcześniej nieleczonych:            Leki z kolumny A powinny być łączone z lekami wyszczególnionymi w kolumnie B</p> <table border="1" data-bbox="357 1200 1342 1653"> <thead> <tr> <th data-bbox="357 1200 687 1234">A</th> <th data-bbox="687 1200 1018 1234">B</th> <th data-bbox="1018 1200 1342 1234">Uwagi</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="357 1234 687 1267">NNRTI</td> <td data-bbox="687 1234 1018 1267">NRTI</td> <td data-bbox="1018 1234 1342 1267"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="357 1267 687 1346">RPV 1x dz.</td> <td data-bbox="687 1267 1018 1346">TAF/FTC 1x dz.</td> <td data-bbox="1018 1267 1342 1346">TAF/FTC 1x dz. 25 mg / 200 mg TAF/FTC/RPV 1x dz.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="357 1346 687 1379">PI</td> <td data-bbox="687 1346 1018 1379">NRTI</td> <td data-bbox="1018 1346 1342 1379"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="357 1379 687 1458">DRV(800 mg)+RTV(100 mg) 1x dz.* DRV/COBI*</td> <td data-bbox="687 1379 1018 1458">ABC/3CT 1x dz. lub TAF/FTC 1x dz.</td> <td data-bbox="1018 1379 1342 1458">TAF/FTC/DRV/COBI* (preparat złożony)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="357 1458 687 1491">II</td> <td data-bbox="687 1458 1018 1491">NRTI</td> <td data-bbox="1018 1458 1342 1491"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="357 1491 687 1653">DTG 1x dz. EVG 1x dz.* RAL 2x dz. 1 tabl a 400 mg RAL 1x dz. 2 tabl a 600 mg</td> <td data-bbox="687 1491 1018 1653">ABC/3TC 1x dz. lub TAF/FTC 1x dz.</td> <td data-bbox="1018 1491 1342 1653">TAF/FTC 1x dz. 25 mg/ 200 mg TAF/FTC/EVG/COBI (preparat złożony) ABC/3TC/DTG (preparat złożony)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*TAF/FTC w połączeniu z lekami zawierającymi RTV lub COBI stosować w dawce 1x dz 10 mg/200 mg</p> <p>Alternatywne schematy/Schematy leczenia u pacjentów uprzednio nieleczonych antyretrowirusowo zalecane jedynie w pewnych sytuacjach klinicznych</p> <table border="1" data-bbox="357 1789 1342 1991"> <thead> <tr> <th colspan="2" data-bbox="357 1789 1342 1823">PI/r</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" data-bbox="357 1823 1342 1856">Stosować w połączeniu z dwoma lekami z grupy NRTI</td> </tr> <tr> <td data-bbox="357 1856 852 1890">ATV/COBI 1x dz.</td> <td data-bbox="852 1856 1342 1890"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="357 1890 852 1924">LPV/RTV 1x dz. lub 2x dz.</td> <td data-bbox="852 1890 1342 1924">400/100 mg 2x dz. lub 800/200 mg 1x dz.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="357 1924 852 1957">ATV/RTV 1x dz.</td> <td data-bbox="852 1924 1342 1957">ATV/RTV: 300/100 mg 1x dz.</td> </tr> <tr> <th colspan="2" data-bbox="357 1957 1342 1991">NNRTI</th> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="357 1991 1342 2024">Stosować w połączeniu z dwoma lekami z grupy NRTI</td> </tr> </tbody> </table>	A	B	Uwagi	NNRTI	NRTI		RPV 1x dz.	TAF/FTC 1x dz.	TAF/FTC 1x dz. 25 mg / 200 mg TAF/FTC/RPV 1x dz.	PI	NRTI		DRV(800 mg)+RTV(100 mg) 1x dz.* DRV/COBI*	ABC/3CT 1x dz. lub TAF/FTC 1x dz.	TAF/FTC/DRV/COBI* (preparat złożony)	II	NRTI		DTG 1x dz. EVG 1x dz.* RAL 2x dz. 1 tabl a 400 mg RAL 1x dz. 2 tabl a 600 mg	ABC/3TC 1x dz. lub TAF/FTC 1x dz.	TAF/FTC 1x dz. 25 mg/ 200 mg TAF/FTC/EVG/COBI (preparat złożony) ABC/3TC/DTG (preparat złożony)	PI/r		Stosować w połączeniu z dwoma lekami z grupy NRTI		ATV/COBI 1x dz.		LPV/RTV 1x dz. lub 2x dz.	400/100 mg 2x dz. lub 800/200 mg 1x dz.	ATV/RTV 1x dz.	ATV/RTV: 300/100 mg 1x dz.	NNRTI		Stosować w połączeniu z dwoma lekami z grupy NRTI	
	A	B	Uwagi																																	
	NNRTI	NRTI																																		
	RPV 1x dz.	TAF/FTC 1x dz.	TAF/FTC 1x dz. 25 mg / 200 mg TAF/FTC/RPV 1x dz.																																	
	PI	NRTI																																		
	DRV(800 mg)+RTV(100 mg) 1x dz.* DRV/COBI*	ABC/3CT 1x dz. lub TAF/FTC 1x dz.	TAF/FTC/DRV/COBI* (preparat złożony)																																	
	II	NRTI																																		
	DTG 1x dz. EVG 1x dz.* RAL 2x dz. 1 tabl a 400 mg RAL 1x dz. 2 tabl a 600 mg	ABC/3TC 1x dz. lub TAF/FTC 1x dz.	TAF/FTC 1x dz. 25 mg/ 200 mg TAF/FTC/EVG/COBI (preparat złożony) ABC/3TC/DTG (preparat złożony)																																	
	PI/r																																			
	Stosować w połączeniu z dwoma lekami z grupy NRTI																																			
ATV/COBI 1x dz.																																				
LPV/RTV 1x dz. lub 2x dz.	400/100 mg 2x dz. lub 800/200 mg 1x dz.																																			
ATV/RTV 1x dz.	ATV/RTV: 300/100 mg 1x dz.																																			
NNRTI																																				
Stosować w połączeniu z dwoma lekami z grupy NRTI																																				

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																																																																
	NVP	1x dz. (NVP XR) lub NVP 2x dz. dla postaci niebędących preparatem o przedłużonym działaniu																																																															
	EFV 1x dz.																																																																
	<b>NRTI</b>																																																																
	TDF/FTC 1x dz.																																																																
	TDF 1x dz. + 3TC 2x dz. 150 mg lub 1x dz. 300 mg																																																																
	ZDV 2x dz. + 3TC 2x dz. 150 mg	ZDV/3TC (w jednej tabletkce) 2x dz.																																																															
	<b>Inne połączenia</b>																																																																
	RAL 2x dz. 400 mg + DRV(800 mg) + RTV (100 mg) 1x dz. RPV 1x dz. lub DRV (800 mg) + RTV (100 mg) 1x dz. lub DRV/COBI lub DTG 1x dz. lub EVG/COBI 1x dz. lub RAL 2x dz. 400 mg + TDF/FTC 1x dz. LPV/RTV + 3TC 1x dz. 300 mg DRV(800 mg) + RTV(100mg) 1x dz. + TDF/FTC + RAL 2x dz. 400 mg	Leczenie czterolekowe w przypadku konieczności szybkiego obniżenia poziomu wirerii HIV Preparaty złożone: TDF/FTC/RPV, TDF/FTC/EVG/COBI																																																															
	<p><u>Wybór leków antyretrowirusowych do rozpoczęcia cART</u>            Podejmując decyzję, który schemat wybrać czy zawierający NNRTI, PI, INSTI lub inny zestaw należy uwzględnić ich zalety i wady poszczególnych leków.            Do rozpoczęcia leczenia zalecane jest:            NRTI: <b>TAF/FTC</b> lub ABC/3TC;            PI/RTV: DRV/RTV lub DRV/COBI, zarejestrowane jest jednotabletkowe połączenie 2 NRTI – <b>FTC/TAF</b> z DRV/COBI (korzystniejszy profil bezpieczeństwa w zakresie nefrotoksyczności i negatywnego wpływu na układ kostny)            NNRTI: RPV/FTC/TAF (alternatywa: RPV/FTC/TDF);            InI: schematy zalecane przez panel ekspertów DHHS i EACS to TAF/FTC/EVG/COBI.</p> <p>Preparaty zarejestrowane w Polsce:</p> <table border="1" data-bbox="355 1220 1337 1780"> <thead> <tr> <th>NRTI</th> <th>NNRTI</th> <th>PI</th> <th>FI</th> <th>InI</th> <th>Inhibitory CCR5</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Abakawir (ABC)</td> <td>Efawirenz (EFV)</td> <td>Atazanawir (ATV)</td> <td>Enfuwiryd (ENF)</td> <td>Raltegrawir (RAL)</td> <td>Marawirok (MVC)</td> </tr> <tr> <td>Emtrycytabina (FTC)</td> <td>Etrawiryna (ETV)</td> <td>Darunawir (DRV)</td> <td></td> <td>Elwitegrawir (EVG)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Lamiwudyna (3TC)</td> <td>Newirapina (NVP)</td> <td>Fosamprenawir (FVP)</td> <td></td> <td>Dolutegrawir (DTG)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Dizoproksyl tenofowiru (TDF)</td> <td>Rilpiwiryna (RPV)</td> <td>Indynawir (IDV)*</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Azydotymidyna (AZT)</td> <td></td> <td>Lopinawir (LPV/RTV)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td><b>Alafenamid tenofowiru (TAF)</b></td> <td></td> <td>Nelfinawir (NFV) *</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>Rytonawir (RTV)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>Sakwinawir (SQV)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>Typranawir (TPV)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>W celu poprawy właściwości farmakokinetycznych niektórych inhibitorów proteazy oraz inhibitorów integrazy, stosowane są rytonawir (RTV) oraz kobicystat (COBI). Zarejestrowane są również preparaty złożone składające się z dwóch NRTI: AZT/3TC, ABC/3TC, TDF/FTC, <b>TAF/FTC</b>. Dwóch NRTI i jednego NNRTI: TDF/FTC/EFV, TDF/FTC/RPV, TAF/FTC/RPV. Dwóch NRTI i jednego InI: ABC/3TC/DTG, TAF/FTC/EVG/COBI, TDF/FTC/EVG/COBI oraz dwóch NRTI z PI: TAF/FTC/DRV/COBI.</p> <p><b>Zmiana terapii ARV:</b>            Nowy schemat terapii powinien zawierać minimum 2, a najlepiej 3, aktywne leki ARV. Jeśli dostępne są mniej niż 2 aktywne leki ARV należy rozważyć odłożenie zmiany terapii, z wyjątkiem pacjentów z</p>					NRTI	NNRTI	PI	FI	InI	Inhibitory CCR5	Abakawir (ABC)	Efawirenz (EFV)	Atazanawir (ATV)	Enfuwiryd (ENF)	Raltegrawir (RAL)	Marawirok (MVC)	Emtrycytabina (FTC)	Etrawiryna (ETV)	Darunawir (DRV)		Elwitegrawir (EVG)		Lamiwudyna (3TC)	Newirapina (NVP)	Fosamprenawir (FVP)		Dolutegrawir (DTG)		Dizoproksyl tenofowiru (TDF)	Rilpiwiryna (RPV)	Indynawir (IDV)*				Azydotymidyna (AZT)		Lopinawir (LPV/RTV)				<b>Alafenamid tenofowiru (TAF)</b>		Nelfinawir (NFV) *						Rytonawir (RTV)						Sakwinawir (SQV)						Typranawir (TPV)			
NRTI	NNRTI	PI	FI	InI	Inhibitory CCR5																																																												
Abakawir (ABC)	Efawirenz (EFV)	Atazanawir (ATV)	Enfuwiryd (ENF)	Raltegrawir (RAL)	Marawirok (MVC)																																																												
Emtrycytabina (FTC)	Etrawiryna (ETV)	Darunawir (DRV)		Elwitegrawir (EVG)																																																													
Lamiwudyna (3TC)	Newirapina (NVP)	Fosamprenawir (FVP)		Dolutegrawir (DTG)																																																													
Dizoproksyl tenofowiru (TDF)	Rilpiwiryna (RPV)	Indynawir (IDV)*																																																															
Azydotymidyna (AZT)		Lopinawir (LPV/RTV)																																																															
<b>Alafenamid tenofowiru (TAF)</b>		Nelfinawir (NFV) *																																																															
		Rytonawir (RTV)																																																															
		Sakwinawir (SQV)																																																															
		Typranawir (TPV)																																																															

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>liczbą CD4&lt;100 komórek/<math>\mu</math>l lub z wysokim ryzykiem pogorszenia klinicznego. W tej grupie pacjentów celem terapii jest utrzymanie częściowej supresji HIV RNA (&gt;1 log).</p> <p><b>Monoterapia:</b> Nie jest zalecana zmiana stosowanego schematu ARV na monoterapię boostowanymi preparatami LPV lub DRV. Możliwe jest utrzymanie monoterapii u pacjentów, u których została ona rozpoczęta wcześniej i jest skuteczna wirusologicznie.</p> <p><b>Terapia dwulekowa:</b> Terapia dwulekowa nie powinna być stosowana u pacjentów, którzy wcześniej lub obecnie byli leczeni nieskutecznie. Dopuszcza się stosowanie następujących schematów w terapii dwulekowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3TC+LPV/RTV</li> <li>• 3TC+ATV/RTV lub 3TC+ATV/COBI</li> <li>• 3TC+DRV/RTV lub 3TC+DRV/ COBI</li> <li>• 3TC+DTG</li> <li>• DTG+RPV</li> <li>• RAL+DRV/RTV lub RAL+DRV/ COBI</li> </ul> <p><b>Terapie niezalecane:</b> - Terapia przerywana - Terapia 2-lekowa np.: 1 NRTI + 1 NNRTI, 2 PI/r - 1 NRTI + 1 PI - 1 NRTI + RAL - 2 NRTIs - 3 NRTIs - MVC + RAL - RAL + ATV/r lub ATV/c - Monoterapia: ATV/r i DTG</p> <p><b>Leczenia dzieci zakażonych HIV:</b> Zalecana podstawa terapii od urodzenia do ukończenia 12 lat to 2 NRTI : ZDV + 3TC lub FTC I schemat terapii w zależności od wieku rozpoznania HIV u dziecka przedstawiono poniżej</p> <p><b>Dla noworodków:</b> ZDV + 3TC + NVP, ZDV+3TC +LPV/r (możliwy u dzieci w wieku &gt; 14 dni (&gt; 42 tygodni od ostatniej miesiączki matki) do ukończenia 1 mies.</p> <p><b>Od 1-3 mies. ż.:</b> ZDV +3TC (lub FTC) + LPV/r lub ZDV+ABC+3TC+NVP - dzieci w pierwszych 3 latach życia z VL HIV &gt;100 000 kopii/ml lub z objawami ze strony ośrodkowego układu nerwowego</p> <p><b>Od 3 msc. życia do ukończenia 2 lat:</b> ABC (lub ZDV)+3TC (lub FTC) + LPV/r lub ZDV+ABC+3TC+NVP (wg PENTA)</p> <p><b>Od ukończenia 2 lat do 3 lat:</b> ABC (lub ZDV) + 3TC (lub FTC) + LPV/r lub ABC (lub ZDV) +3TC (lub FTC) + RAL</p> <p><b>W wieku 3-6 lat:</b> ABC (lub ZDV) + 3TC (lub FTC)+DRV/r lub ABC (lub ZDV) + 3TC (lub FTC) + EFV [AI] lub ABC (lub ZDV) + 3TC (lub FTC) + RAL</p> <p><b>≥ 6 lat do 12 lat</b> ABC (lub ZDV) +3TC (lub FTC)+DTG lub ABC (lub ZDV) +3TC (lub FTC) + ATV/r</p> <p><b>≥ 12 lat</b> ABC + 3TC + DTG (≥30 kg m.c.) lub ABC + 3TC + DTG (≥40 kg m.c.) (TRIUMEQ) (tabletkę można kruszyć) lub TAF + FTC + EVG/COBI (GENVOYA) (≥35 kg m.c.) (tabletkę można dzielić na 1/2) lub ABC + 3TC (FTC) + DRV/r (1× dz.) ABC + 3TC (FTC) + ATV/r (1× dz.)</p> <p>Schematy pierwszego wyboru i alternatywne w rozpoczynaniu ART u dzieci:</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																												
	<p>The chart displays recommended regimens for different age groups. The x-axis represents time points: Birth &gt;14 days, ≥4 weeks, &gt;3 months, &gt;2 years, &gt;3 years, &gt;6 years, and &gt;12 years. The y-axis lists regimens. Preferred regimens are shaded in a darker grey, while alternative regimens are in a lighter grey.</p>																												
EACS 2018 Europa	<p><b>Zalecenia ogólne dot. stosowania ARV:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ARV powinna być zawsze rekomendowana niezależnie od poziomu CD4, ale im niższy poziom CD4 tym większa potrzeba rozpoczęcia leczenia ARV.</li> <li>• Przeciwwskazaniem może być wysoki poziom CD4 i HIV-VL &lt;1000 kopii/ml, chociaż nawet u takich osób leczenie ARV wykazało wzrost CD4, złagodzenie stanów zapalnych i niższe ryzyko infekcji.</li> <li>• Genetyczne badanie oporności zaleca się przed rozpoczęciem ARV, najlepiej w momencie rozpoznania zakażenia; przed inicjacją ARV.</li> <li>• Jeżeli niezbędnym jest zastosowanie ARV jeszcze przed otrzymaniem wyników badania oporności, zaleca się podanie leku o wysokiej barierze genetycznej (np. PI/r, PI/c lub DTG) jako leczenie pierwszej linii</li> <li>• Przed rozpoczęciem ARV, badanie na poziom wirerii HIV oraz CD4 powinny być powtórzone.</li> <li>• Ponadto użycie ARV jest rekomendowane bez względu na poziom CD4 w przypadku zmniejszenia ryzyka transmisji HIV seksualnej oraz matki na dziecko (przed trzecim trymestrem ciąży).</li> </ul> <p><b>Tab. Wstępne (inicjujące) skojarzone leczenie HIV</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Schemat</th> <th>Dawkowanie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2"><b>A) Rekomendowane schematy</b></td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>2 NRTIs + INSTI</b></td> </tr> <tr> <td>ABC/3TC/DTG</td> <td>ABC/3TC/DTG 600/300/50 mg, 1 tabl. 1xdz</td> </tr> <tr> <td>TAF/FTC lub TDF/FTC + DTG</td> <td>TAF/FTC 25/200 mg 1 tabl. 1x dz. lub TDF/FTC 300/200 mg, 1 tabl. 1x dz. + DTG 50 mg, 1 tabl. 1xdz</td> </tr> <tr> <td>TAF/FTC/BIC</td> <td>TAF/FTC/BIC 25/200/50 mg 1 tabl. 1x dz.</td> </tr> <tr> <td>TAF/FTC lub TDF/FTC + RAL</td> <td>TAF/FTC 25/200 mg 1 tabl. 1x dz. lub TDF/FTC 300/200 mg, 1 tabl. 1x dz. + RAL 600 mg, 2 tabl. 1x dz. + RAL 400 mg, 1 tabl. 2x dz.</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>2 NRTIs + NNRTI</b></td> </tr> <tr> <td>TAF/FTC/RPV lub TDF/FTC/RPV</td> <td>TAF/FTC/RPV 25/200/25 mg 1 tabl. 1x dz. lub TDF/FTC/RPV 300/200/25 mg, 1 tabl. 1x dz.</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>2 NRTIs + PI/r lub PI/c</b></td> </tr> <tr> <td>TAF/FTC lub TDF/FTC + DRV/c lub + DRV/r</td> <td>TAF/FTC 10/200 mg 1 tabl. 1x dz. lub TDF/FTC 300/200 mg 1 tabl. 1x dz. + DRV/c 800/150 mg 1 tabl. 1x dz. lub + DRV 800 mg 1x dz + RTV 100 mg 1 tabl. 1x dz. lub TAF/FTC/DRV/c 10/200/800/150 mg 1 tabl. 1x dz.</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>B) Alternatywne schematy</b></td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>2 NRTIs + INSTI</b></td> </tr> <tr> <td>ABC/3TC + RAL</td> <td>ABC/3TC 600/300 mg, 1 tabl. 1x dz. + RAL 600 mg, 2 tabl. 1x dz. + RAL 400 mg, 1 tabl. 2x dz.</td> </tr> </tbody> </table>	Schemat	Dawkowanie	<b>A) Rekomendowane schematy</b>		<b>2 NRTIs + INSTI</b>		ABC/3TC/DTG	ABC/3TC/DTG 600/300/50 mg, 1 tabl. 1xdz	TAF/FTC lub TDF/FTC + DTG	TAF/FTC 25/200 mg 1 tabl. 1x dz. lub TDF/FTC 300/200 mg, 1 tabl. 1x dz. + DTG 50 mg, 1 tabl. 1xdz	TAF/FTC/BIC	TAF/FTC/BIC 25/200/50 mg 1 tabl. 1x dz.	TAF/FTC lub TDF/FTC + RAL	TAF/FTC 25/200 mg 1 tabl. 1x dz. lub TDF/FTC 300/200 mg, 1 tabl. 1x dz. + RAL 600 mg, 2 tabl. 1x dz. + RAL 400 mg, 1 tabl. 2x dz.	<b>2 NRTIs + NNRTI</b>		TAF/FTC/RPV lub TDF/FTC/RPV	TAF/FTC/RPV 25/200/25 mg 1 tabl. 1x dz. lub TDF/FTC/RPV 300/200/25 mg, 1 tabl. 1x dz.	<b>2 NRTIs + PI/r lub PI/c</b>		TAF/FTC lub TDF/FTC + DRV/c lub + DRV/r	TAF/FTC 10/200 mg 1 tabl. 1x dz. lub TDF/FTC 300/200 mg 1 tabl. 1x dz. + DRV/c 800/150 mg 1 tabl. 1x dz. lub + DRV 800 mg 1x dz + RTV 100 mg 1 tabl. 1x dz. lub TAF/FTC/DRV/c 10/200/800/150 mg 1 tabl. 1x dz.	<b>B) Alternatywne schematy</b>		<b>2 NRTIs + INSTI</b>		ABC/3TC + RAL	ABC/3TC 600/300 mg, 1 tabl. 1x dz. + RAL 600 mg, 2 tabl. 1x dz. + RAL 400 mg, 1 tabl. 2x dz.
Schemat	Dawkowanie																												
<b>A) Rekomendowane schematy</b>																													
<b>2 NRTIs + INSTI</b>																													
ABC/3TC/DTG	ABC/3TC/DTG 600/300/50 mg, 1 tabl. 1xdz																												
TAF/FTC lub TDF/FTC + DTG	TAF/FTC 25/200 mg 1 tabl. 1x dz. lub TDF/FTC 300/200 mg, 1 tabl. 1x dz. + DTG 50 mg, 1 tabl. 1xdz																												
TAF/FTC/BIC	TAF/FTC/BIC 25/200/50 mg 1 tabl. 1x dz.																												
TAF/FTC lub TDF/FTC + RAL	TAF/FTC 25/200 mg 1 tabl. 1x dz. lub TDF/FTC 300/200 mg, 1 tabl. 1x dz. + RAL 600 mg, 2 tabl. 1x dz. + RAL 400 mg, 1 tabl. 2x dz.																												
<b>2 NRTIs + NNRTI</b>																													
TAF/FTC/RPV lub TDF/FTC/RPV	TAF/FTC/RPV 25/200/25 mg 1 tabl. 1x dz. lub TDF/FTC/RPV 300/200/25 mg, 1 tabl. 1x dz.																												
<b>2 NRTIs + PI/r lub PI/c</b>																													
TAF/FTC lub TDF/FTC + DRV/c lub + DRV/r	TAF/FTC 10/200 mg 1 tabl. 1x dz. lub TDF/FTC 300/200 mg 1 tabl. 1x dz. + DRV/c 800/150 mg 1 tabl. 1x dz. lub + DRV 800 mg 1x dz + RTV 100 mg 1 tabl. 1x dz. lub TAF/FTC/DRV/c 10/200/800/150 mg 1 tabl. 1x dz.																												
<b>B) Alternatywne schematy</b>																													
<b>2 NRTIs + INSTI</b>																													
ABC/3TC + RAL	ABC/3TC 600/300 mg, 1 tabl. 1x dz. + RAL 600 mg, 2 tabl. 1x dz. + RAL 400 mg, 1 tabl. 2x dz.																												



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje	
	<b>2 NRTIs + NNRTI</b>	
	ABC/3TC + EFV	ABC/3TC 600/300 mg 1 tabl. 1x dz. + EFV 600 mg 1 tabl. 1x dz.
	TDF/FTC/EFV	TDF/FTC/EFV 300/200/600 mg 1 tabl. 1x dz.
	<b>2 NRTIs + PI/r or PI/c</b>	
	TAF/FTC lub TDF/FTC + ATV/c lub + ATV/r	TAF/FTC 10/200 mg 1 tabl. 1x dz. lub TDF/FTC 300/200 mg 1 tabl. 1x dz. + ATV/c 300/150 mg 1 tabl. 1x dz. lub + ATV 300 mg 1 tabl. 1x dz. + RTV 100 mg 1 tabl. 1x dz.
	ABC/3TC + ATV/c lub +ATV/r	ABC/3TC 600/300 mg 1 tabl. 1x dz. + ATV/c 300/150 mg 1 tabl. 1x dz. lub + ATV 300 mg 1 tabl. 1x dz. + RTV 100 mg 1 tabl. 1x dz.
	ABC/3TC + DRV/c lub +DRV/r	ABC/3TC 600/300 mg 1 tabl. 1x dz. + DRV/c 800/150 mg 1 tabl. 1x dz. lub + DRV 800 mg 1 tabl. 1x dz. + RTV 100 mg 1 tabl. 1x dz.
	<b>Inne schematy</b>	
	DTG + 3TC	DTG 50 mg 1 tabl. 1x dz. + 3TC 300 mg 1 tabl. 1x dz.
	RAL + DRV/c + DRV/r	RAL 400 mg 1 tabl. 2x dz. + DRV/c 800/150 mg 1 tabl. 1x dz. lub + DRV 800 mg 1 tabl. 1x dz. + RTV 100 mg 1 tabl. 1x dz.
	<b>Schematy dwulekowe:</b>	
	DTG+RPV 3TC + (DRV/r lub DRV/c) lub 3TC + (ATV/r lub ATV/c)	
	W badaniach klinicznych takie strategie nie wiązały się z większym wzrostem wirerii (virological rebound) niż schematy trójlekowe.	
	<b>Monoterapia DRV/r:</b>	
	W badaniach klinicznych monoterapia DRV/r wiązała się z większym wzrostem wirerii niż terapia trójlekowa. Ten schemat może być opcją tylko dla pacjentów, którzy nie są kandydatami do terapii dwulekowej. Terapia dwulekowa 3TC+PI/r lub PI/c lub monoterapia DRV/r może być podana tylko osobom z supresją HIV-VL <50 kopii/ml w ciągu co najmniej ostatnich 6 mies., które: nie wykazały oporności oraz nie występuje u nich koinfekcja HBV.	
<b>Strategie nierekomendowane:</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monoterapia ATV/r</li> <li>• Monoterapia DTG</li> <li>• Terapia złożona z dwóch leków: 1 NRTI + 1 NNRTI, 1 NRTI + 1PI bez RTV , 1 NRTI + RAL, 2 NRTIs , MVC + RAL , PI/r lub PI/c + MVC, ATV/r lub ATV/c + RAL</li> <li>• Terapia złożona z trzech leków NRTIs</li> <li>• Przerwana terapia, sekwencyjne lub długotrwałe przerwy w leczeniu</li> </ul>		
<b>Zalecenia dot. stosowania ARV we współistniejącym zakażeniu HIV/TB :</b>		
Rekomendowany schemat I linii leczenia ARV: TDF/FTC + RAL lub TDF/FTC/EFV Schematy alternatywne, stosowane gdy leczenie skojarzone nie jest zalecane lub z powodu oporności / nietolerancji:		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• TDF/FTC + PI/r, przy stosowaniu rifabutyny zamiast ryfampicyny. Stosować ostrożnie.</li> <li>• TDF/FTC + DTG z ryfampicyną</li> </ul>		
<b>Pacientki w ciąży:</b>		
Pierwsza linia leczenia: TDF/FTC + RAL lub TDF/FTC/EFV ; Alternatywy: TDF/FTC + PI/r, użycie ryfabutyny w miejsce ryfampicyną – stosować z ostrożnością; TDF/FTC + DTG z ryfampicyną Interakcje lekowe TAF z ryfampicyną nie były dotąd w ramach prób klinicznych, zatem brak jest danych klinicznych (jedynie dane dotyczące farmakokinetyki).		
<b>Profilaktyka po ekspozycji (Post-exposure Prophylaxis, PEP)</b>		
Schematy PEP: <ul style="list-style-type: none"> <li>• TDF/FTC (alternatywnie: ZDV/3TC) + RAL 2x dz. lub + DRV/r 1x dz. lub + LPV/r 2x dz.</li> <li>• TDF/FTC + DTG 1x dz. również może być rozważany jako alternatywa.</li> </ul>		
Niezalecane jest stosowanie TAF w profilaktyce ekspozycji ze względu na brak doświadczenia klinicznego.		
<b>Profilaktyka przed ekspozycją (prep) Pre-exposure Prophylaxis (PrEP)</b>		
Schematy PrEP: <ul style="list-style-type: none"> <li>• TDF/FTC 300/200 mg 1 tabl. 1x dz. Dla osób z grupy wysokiego ryzyka seksualnego</li> </ul>		



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje														
	<p>(MSM) PrEP może być stosowana „na żądanie” (z ang. on demand). Podwójna dawka TDF/FTC 2-24 godziny przed każdym stosunkiem płciowym, a następnie dwie pojedyncze dawki leku, 24 i 48 godzin po pierwszym zażyciu leku). W przypadku leczenia "na żądanie", całkowita dawka tygodniowo nie powinien przekraczać 7 tabletek.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zalecane jest stosowanie leków generycznych TDF/FTC w ramach ich dostępności.</li> <li>• Aktualnie nie ma dostępnych badań klinicznych oceniających wykorzystanie 3TC lub TAF w profilaktyce przed ekspozycją.</li> </ul> <p><b>Pacjenci wcześniej nieleczeni</b></p> <p>Jeśli stosowane są schematy zawierające TDF mogą być zastępowane schematami zawierającymi TAF. Decyzja czy stosować TDF czy TAF zależy od indywidualnej charakterystyki pacjenta oraz dostępności danego leku.</p> <p>Do tej pory dostępne są ograniczone dane dotyczące długoterminowego stosowania TAF. Jeżeli schemat nie zawiera wzmacniacza (booster) TAF i TDF mają podobne krótkookresowe ryzyko przerwania terapii z powodu działań niepożądanych związanych z nerkami i złamaniami kości.</p> <p>TAF w stosunku do TDF powinien być rozpatrywany jako lek pierwszego wyboru u pacjentów z ryzykiem chronicznej choroby nerek, współleczonych lekami nefrotoksycznymi, z osteoporozą lub postępującą osteopenią i historią podatności na złamania kości oraz u pacjentów, którzy doświadczyli toksyczności związanej z TDF.</p>														
BHIVA 2015/2016 (Wielka Brytania)	<p>Tab. Siła rekomendacji stosowania ARV</p> <table border="1"> <tbody> <tr> <td data-bbox="351 880 1364 907">1A</td> <td data-bbox="351 907 1364 1048"><b>Silna rekomendacja;</b> wysokiej jakości dowody; korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko stosowania; dowody w postaci dobrze przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych próby klinicznych; silna rekomendacja może mieć zastosowanie do wszystkich pacjentów; lekarze klinicyści powinni stosować się do rekomendacji, chyba że istnieją inne przesłanki do zastosowania alternatywnych terapii.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="351 1048 1364 1075">1B</td> <td data-bbox="351 1075 1364 1243"><b>Silna rekomendacja;</b> średniej jakości dowody; korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko stosowania; dowody w postaci randomizowanych, kontrolowanych próby klinicznych z ograniczeniami (niespójność lub nieprecyzyjność wyników, metody) lub bardzo silnych innych dowodów naukowych; zalecenia dotyczą większości pacjentów; lekarze klinicyści powinni stosować się do rekomendacji, chyba że istnieją inne przesłanki do zastosowania alternatywnych terapii.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="351 1243 1364 1270">1C</td> <td data-bbox="351 1270 1364 1384"><b>Silna rekomendacja;</b> niskiej jakości dowody; korzyści wydają się przewyższać ryzyko stosowania; dowody w postaci badań obserwacyjnych, przeglądów niesystematycznych i badań randomizowanych z poważnymi ograniczeniami; zalecenia wydają się dotyczyć większości pacjentów.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="351 1384 1364 1411">1D</td> <td data-bbox="351 1411 1364 1496"><b>Silna rekomendacja;</b> bardzo niskiej jakości dowody; korzyści wydają się przewyższać ryzyko stosowania; dowody ograniczone do opisów przypadków; silna rekomendacja oparta głównie na opisach przypadków i opiniach ekspertów.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="351 1496 1364 1523">2A</td> <td data-bbox="351 1523 1364 1664"><b>Słaba rekomendacja;</b> wysokiej jakości dowody; korzyści są zbliżone w stosunku do ryzyka stosowania; dowody w postaci dobrze zaprojektowanych randomizowanych, kontrolowanych próby klinicznych; badania długookresowe prawdopodobnie nie wpłyną na zmianę stosunku korzyści do ryzyka; słaba rekomendacja może mieć zastosowanie u różnych pacjentów i w zależności od sytuacji.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="351 1664 1364 1691">2B</td> <td data-bbox="351 1691 1364 1888"><b>Słaba rekomendacja;</b> średniej jakości dowody; korzyści są zbliżone w stosunku do ryzyka stosowania; dowody w postaci randomizowanych, kontrolowanych próby klinicznych z ograniczeniami (niespójność lub nieprecyzyjność wyników, metody); badania długookresowe mogą wpłynąć na zmianę stosunku korzyści do ryzyka; słaba rekomendacja może mieć zastosowanie do alternatywnego sposobu leczenia u różnych pacjentów i w zależności od sytuacji.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="351 1888 1364 1915">2C</td> <td data-bbox="351 1915 1364 2049"><b>Słaba rekomendacja;</b> niskiej jakości dowody; niepewność w rozstrzygnięciu stosunku korzyści do ryzyka; korzyści są zbliżone w stosunku do ryzyka stosowania; dowody w postaci badań obserwacyjnych, przeglądów niesystematycznych i badań randomizowanych z poważnymi ograniczeniami; słaba rekomendacja, inne alternatywne metody mogą być rozsądniejsze</td> </tr> </tbody> </table>	1A	<b>Silna rekomendacja;</b> wysokiej jakości dowody; korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko stosowania; dowody w postaci dobrze przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych próby klinicznych; silna rekomendacja może mieć zastosowanie do wszystkich pacjentów; lekarze klinicyści powinni stosować się do rekomendacji, chyba że istnieją inne przesłanki do zastosowania alternatywnych terapii.	1B	<b>Silna rekomendacja;</b> średniej jakości dowody; korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko stosowania; dowody w postaci randomizowanych, kontrolowanych próby klinicznych z ograniczeniami (niespójność lub nieprecyzyjność wyników, metody) lub bardzo silnych innych dowodów naukowych; zalecenia dotyczą większości pacjentów; lekarze klinicyści powinni stosować się do rekomendacji, chyba że istnieją inne przesłanki do zastosowania alternatywnych terapii.	1C	<b>Silna rekomendacja;</b> niskiej jakości dowody; korzyści wydają się przewyższać ryzyko stosowania; dowody w postaci badań obserwacyjnych, przeglądów niesystematycznych i badań randomizowanych z poważnymi ograniczeniami; zalecenia wydają się dotyczyć większości pacjentów.	1D	<b>Silna rekomendacja;</b> bardzo niskiej jakości dowody; korzyści wydają się przewyższać ryzyko stosowania; dowody ograniczone do opisów przypadków; silna rekomendacja oparta głównie na opisach przypadków i opiniach ekspertów.	2A	<b>Słaba rekomendacja;</b> wysokiej jakości dowody; korzyści są zbliżone w stosunku do ryzyka stosowania; dowody w postaci dobrze zaprojektowanych randomizowanych, kontrolowanych próby klinicznych; badania długookresowe prawdopodobnie nie wpłyną na zmianę stosunku korzyści do ryzyka; słaba rekomendacja może mieć zastosowanie u różnych pacjentów i w zależności od sytuacji.	2B	<b>Słaba rekomendacja;</b> średniej jakości dowody; korzyści są zbliżone w stosunku do ryzyka stosowania; dowody w postaci randomizowanych, kontrolowanych próby klinicznych z ograniczeniami (niespójność lub nieprecyzyjność wyników, metody); badania długookresowe mogą wpłynąć na zmianę stosunku korzyści do ryzyka; słaba rekomendacja może mieć zastosowanie do alternatywnego sposobu leczenia u różnych pacjentów i w zależności od sytuacji.	2C	<b>Słaba rekomendacja;</b> niskiej jakości dowody; niepewność w rozstrzygnięciu stosunku korzyści do ryzyka; korzyści są zbliżone w stosunku do ryzyka stosowania; dowody w postaci badań obserwacyjnych, przeglądów niesystematycznych i badań randomizowanych z poważnymi ograniczeniami; słaba rekomendacja, inne alternatywne metody mogą być rozsądniejsze
1A	<b>Silna rekomendacja;</b> wysokiej jakości dowody; korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko stosowania; dowody w postaci dobrze przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych próby klinicznych; silna rekomendacja może mieć zastosowanie do wszystkich pacjentów; lekarze klinicyści powinni stosować się do rekomendacji, chyba że istnieją inne przesłanki do zastosowania alternatywnych terapii.														
1B	<b>Silna rekomendacja;</b> średniej jakości dowody; korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko stosowania; dowody w postaci randomizowanych, kontrolowanych próby klinicznych z ograniczeniami (niespójność lub nieprecyzyjność wyników, metody) lub bardzo silnych innych dowodów naukowych; zalecenia dotyczą większości pacjentów; lekarze klinicyści powinni stosować się do rekomendacji, chyba że istnieją inne przesłanki do zastosowania alternatywnych terapii.														
1C	<b>Silna rekomendacja;</b> niskiej jakości dowody; korzyści wydają się przewyższać ryzyko stosowania; dowody w postaci badań obserwacyjnych, przeglądów niesystematycznych i badań randomizowanych z poważnymi ograniczeniami; zalecenia wydają się dotyczyć większości pacjentów.														
1D	<b>Silna rekomendacja;</b> bardzo niskiej jakości dowody; korzyści wydają się przewyższać ryzyko stosowania; dowody ograniczone do opisów przypadków; silna rekomendacja oparta głównie na opisach przypadków i opiniach ekspertów.														
2A	<b>Słaba rekomendacja;</b> wysokiej jakości dowody; korzyści są zbliżone w stosunku do ryzyka stosowania; dowody w postaci dobrze zaprojektowanych randomizowanych, kontrolowanych próby klinicznych; badania długookresowe prawdopodobnie nie wpłyną na zmianę stosunku korzyści do ryzyka; słaba rekomendacja może mieć zastosowanie u różnych pacjentów i w zależności od sytuacji.														
2B	<b>Słaba rekomendacja;</b> średniej jakości dowody; korzyści są zbliżone w stosunku do ryzyka stosowania; dowody w postaci randomizowanych, kontrolowanych próby klinicznych z ograniczeniami (niespójność lub nieprecyzyjność wyników, metody); badania długookresowe mogą wpłynąć na zmianę stosunku korzyści do ryzyka; słaba rekomendacja może mieć zastosowanie do alternatywnego sposobu leczenia u różnych pacjentów i w zależności od sytuacji.														
2C	<b>Słaba rekomendacja;</b> niskiej jakości dowody; niepewność w rozstrzygnięciu stosunku korzyści do ryzyka; korzyści są zbliżone w stosunku do ryzyka stosowania; dowody w postaci badań obserwacyjnych, przeglądów niesystematycznych i badań randomizowanych z poważnymi ograniczeniami; słaba rekomendacja, inne alternatywne metody mogą być rozsądniejsze														

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje									
	<p>2D</p> <p><b>Słaba rekomendacja;</b> bardzo niskiej jakości dowody; niepewność w rozstrzygnięciu stosunku korzyści do ryzyka; korzyści są zbliżone w stosunku do ryzyka stosowania; dowody ograniczone do opisów przypadków i opinii ekspertów; bardzo słaba rekomendacja inne alternatywne metody mogą być równie rozsądne.</p> <p><b>Terapia ARV I linii (inicjująca) – dorośli pacjenci uprzednio nieleczeni</b>  <b>Terapia rozpoczynająca powinna zawierać 2 NRTI + PI/r lub NNRTI lub INI (1A)</b>  Rekomendowane:</p> <table border="1" data-bbox="357 528 1362 752"> <thead> <tr> <th data-bbox="357 528 695 555"></th> <th data-bbox="695 528 1031 555">Preferowane</th> <th data-bbox="1031 528 1362 555">Alternatywne</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="357 555 695 582">NRTI (podstawa)</td> <td data-bbox="695 555 1031 582"><b>Tenofowir</b>, Emtrycytabina</td> <td data-bbox="1031 555 1362 582">Abakawir, Lamiwudyna <sup>a, b</sup></td> </tr> <tr> <td data-bbox="357 582 695 752">Trzeci lek</td> <td data-bbox="695 582 1031 752">Atazanawir / r Darunawir / r Dolutegrawir Elwitegrawir / c <sup>c</sup> Raltegrawir Rylpiwiryna <sup>d</sup></td> <td data-bbox="1031 582 1362 752">Efawirenz</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>a</sup> Abakawir nie wskazany u pacjentów z obecnością HLA-B*57:01  <sup>b</sup> Rekomendowane tylko jeśli bazowy VL &lt;100 000, jeśli stosowane w skojarzeniu z dolutegrawirem mogą być stosowane bez względu na poziom bazowy VL  <sup>c</sup> Skojarzenie tenofoviru DF/emtricitabina/elwitegrawir/c nie powinna być stosowana jeśli klirens kreatyniny CrCl&lt;70 ml/min; tenofovir AF/emtricitabina/elwitegrawir/c nie powinien być stosowany jeśli CrCl &lt;30 ml/min  <sup>d</sup> rekomendowany jeśli bazowy VL &lt;100 000 kopii/ml  / r: wzmocniony rytonawirem; / c: wzmocniony cobicistatem</p> <p><u>Rekomendacje dotyczące NRTI jako terapii bazowej:</u>  Dla pacjentów nieleczonych wcześniej rekomenduje się rozpoczęcie ARV składającego się tenofoviru- DF lub tenofoviru-AF i emtricitabiny (1A)  Sugeruje się abacavir i lamivudynę jako terapię alternatywną; jeśli HIV-VL &gt;100 000 – stosować z ostrożnością (2A)  <u>Rekomendacje dot. 3 leku:</u>  Zaleca się dodanie jako trzeciego leku: atazanawir/r, darunawir/r, dolutegrawir, elwitegrawir/c, raltegrawir lub rilpivirine  Efawirenz może być alternatywnym trzecim lekiem (1A)</p> <p><u>Nowe strategie ARV:</u>  Nie rekomenduje się stosowania u pacjentów nieleczonych jako terapii początkowej monoterapii PI (1C)  Sugeruje się stosowanie schematu darunawir/r + raltegrawir u pacjentów nieleczonych z CD &gt;200 i VL &lt;100 000 kopii/ml, jeśli nie można zastosować abacaviru - tenofovir DF i/lub tenofovir AF (2A)  Nie rekomenduje się schematu dwulekowego opartego na PI w skojarzeniu z NNRTI, NRTI lub antagonistą receptora CCR-5 u pacjentów nieleczonych (1B)  <u>Schematy jednotabletkowe (single-tablet regimens (STRs))</u>  W użyciu jest 6 leków ARV stosowanych w jednej tabletkę. Potencjalne korzyści wynikające ze stosowania STRs to poprawa przestrzegania zaleceń terapeutycznych, zmniejszenie częstości wybiórczego przyjmowania leku oraz poprawa jakości życia, aczkolwiek ostatnio przeprowadzona analiza Hill et al. 2015 wskazała na brak korzyści w poprawie jakości życia, wynikających z przejścia na STRs. RCT wskazujące na przewagę STRs należą do rzadkości, a badania kohortowe i obserwacyjne są zróżnicowane pod tym kątem. W jednej metaanalizie 4 badań z randomizacją zaprezentowano skutki wynikające z przejścia na STRs. W żadnym z tych badań nie porównywano leków head to head. Wykazano na brak istotnych różnic dla niepowodzenia wirusologicznego lub przerwania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych. W 2 z 4 badań oceniano jakość życia pacjentów, ale nie odnotowano różnic pomiędzy schematami jednotabletkowymi a wielotabletkowymi [Hill et al. 2015].  Niekorzystny efekt stosowania STRs to wzrost kosztów, ograniczona liczba preparatów oraz brak możliwości dostosowania dawki poszczególnej substancji do masy ciała i zaburzenia czynności nerek lub interakcje lek-lek. Ponadto w przypadku rozważenia zastosowania leku abacavir w STRs, należy zbadać ryzyko wystąpienia WZW B u pacjenta. Zjawisko pojawiającej się oporność będzie również ograniczało możliwość zastosowania STRs. Brak RCT, w których porównano by STRs do tych samych leków stosowanych w kilku tabletkach. W dostępnych badaniach nie odnotowano korzyści wynikających ze stosowania STRs, oprócz wzrostu kosztów. Jednakże istnieją potencjalne korzyści wynikające ze stosowania STRs. Obecnie brak danych dot. efektywności kosztowej dla porównani STRs vs. leki generyczne.</p>		Preferowane	Alternatywne	NRTI (podstawa)	<b>Tenofowir</b> , Emtrycytabina	Abakawir, Lamiwudyna <sup>a, b</sup>	Trzeci lek	Atazanawir / r Darunawir / r Dolutegrawir Elwitegrawir / c <sup>c</sup> Raltegrawir Rylpiwiryna <sup>d</sup>	Efawirenz
	Preferowane	Alternatywne								
NRTI (podstawa)	<b>Tenofowir</b> , Emtrycytabina	Abakawir, Lamiwudyna <sup>a, b</sup>								
Trzeci lek	Atazanawir / r Darunawir / r Dolutegrawir Elwitegrawir / c <sup>c</sup> Raltegrawir Rylpiwiryna <sup>d</sup>	Efawirenz								

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje			
WHO 2016 WHO 2018	Rekomendacja	Preferowane schematy	Alternatywne schematy	
	<b>I linia leczenia</b>			
	Dorośli	Pierwsza linia leczenia powinna zawierać dwa NRTIs plus NNRTI lub InSTI.  Powinno się zaprzestać stosowania d4T w I linii, ze względu na toksyczność metaboliczną.	TDF + 3TC (lub FTC) + EFV (silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów)	- AZT + 3TC + EFV (lub NVP) - TDF + 3TC (lub FTC) + NVP (silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów) - TDF + 3TC (lub FTC) + DTG - TDF + 3TC (lub FTC) + EFV400 (warunkowa rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów)
	Kobiety w ciąży i karmiące	j.w.	TDF + 3TC (lub FTC) + EFV	- AZT + 3TC + EFV (lub NVP) - TDF + 3TC (lub FTC) + NVP
	Młodzież	Pierwsza linia leczenia powinna zawierać dwa NRTIs plus NNRTI lub INSTI.	TDF + 3TC (lub FTC) + EFV (silna rekomendacja, dowody niskiej jakości)	- TDF+3TC (lub FTC)+DTG -TDF+3TC (lub FTC)+EFV400 (warunkowa rekomendacja, niska jakość dowodów) -ABC+3TC+EFV -ABC+3TC+NVP -AZT+3TC+EFV -AZT+3TC+NVP -TDF+3TC (lub FTC)+NVP
	Dzieci poniżej 3 roku życia	Leczenie powinno być oparte na LPV/r, jeśli zastosowanie LPV/r nie jest możliwe, leczenie należy rozpocząć stosując schematy oparte na NVP	ABC (lub AZT)+3TC+LPV/r (silna rekomendacja, umiarkowanej jakości dowody)	ABC (lub AZT) + 3TC + NVP W wyjątkowych okolicznościach: ABC (lub AZT)+3TC+RAL
	Dzieci w wieku 3 – 10 lat	EFV jest preferowanym NNRTI w leczeniu pierwszego rzutu, natomiast leczenie oparte na NVP jest alternatywą	ABC + 3TC + EFV (silna rekomendacja, niskiej jakości dowody)	-ABC + 3TC + NVP -AZT + 3TC + EFV (lub NVP) -TDF + 3TC (lub FTC) + EFV (lub NVP) (warunkowa rekomendacja, umiarkowanej jakości dowody)
	<b>II linia leczenia</b>			
	Dorośli, młodzież >10 lat, kobiety w ciąży i karmiące, dorośli z koinfekcją TB i HIV	Druga linia ART dla dorosłych powinna składać się z dwóch nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NRTIs) + PI/r	Jeśli w I linii stosowano d4T lub AZT: TDF+3TC (lub FTC)+ATV/r lub LPV/r Jeśli w I linii stosowano TDF: AZT+3TC+ATV/r lub LPV/r	-
		Dorośli z koinfekcją HIV i HBV	AZT + TDF + 3TC (or FTC) + (ATV/r or LPV/r)	-

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje			
	Dzieci	Jeśli terapia NNRTI była zastosowana jako leczenie I linii		AZT+3TC+ATV/r lub LPV/r ABC lub TDF+3TC (lub FTC)+ATV/r lub LPV/r -
		Jeśli terapia oparta na LPV/r była zastosowana jako leczenie I linii	< 3 lat	AZT lub ABC+3TC+RAL -
	> 3 lat		AZT+3TC+EFV lub RAL ABC lub TDF+3TC+EFV lub RAL -	
	<b>III linia leczenia</b>			
<p>Schematy trzeciej linii powinny obejmować leczenie nowymi lekami minimalizującymi ryzyko rozwoju oporności krzyżowej z poprzednio stosowanymi schematami leczenia, takimi jak inhibitory integrazy i drugiej generacji NNRTI i PI (warunkowa rekomendacja, dowody niskiej jakości).</p> <p>Strategie leczenia równoważące korzyści i zagrożenia wynikające ze stosowanych schematów dla dzieci powinny być rozważone zwłaszcza gdy leczenie drugiego rzutu nie powiedzie się. Dla starszych dzieci i młodzieży, dla których więcej opcji terapeutycznych jest dostępnych zastosowanie ARV schematów z użyciem nowych leków obecnie stosowanych w leczeniu dorosłych ( ETV, DRV czy RAL) powinno być rozważone.</p>				
<p>Przegląd systematyczny wykazał niższą śmiertelność, mniej przerw w leczeniu ogólnie oraz z powodu działań niepożądanych i znacznie wyższe eGFR w 48 tygodniu leczenia <b>TAF</b> w porównaniu do terapii TDF.</p>				
<p><u>Aktualizacja z 2018 r.</u></p>				
<p><b>Pierwsza linia ARV</b></p>				
<p>Schemat oparty o DTG może być rekomendowany w pierwszej linii leczenia u osób z HIV, w tym: (warunkowa rekomendacja)</p>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dorośli i młodzież (</li> <li>• Kobiety i nastoletnie dziewczynki z potencjałem rodzenia dzieci (bardzo niska jakość dowodów)</li> <li>• Niemowlęta i dzieci z zatwierdzonym dawkowaniem DTG (niska jakość dowodów)</li> </ul>				
<p>Schemat leczenia oparty na RAL może być rekomendowany jako alternatywny schemat w I linii leczenia dla niemowląt oraz dzieci dla których nie jest możliwe zatwierdzenie dawkowania DTG. (warunkowa rekomendacja, niska jakość dowodów)</p>				
<p>Schemat leczenia oparty na RAL może być rekomendowany jako preferowany schemat w I linii leczenia dla noworodków. (warunkowa rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów)</p>				
<p><b>Druga linia ARV</b></p>				
<p>DTG w połączeniu z nukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy (NRT) może być rekomendowaną terapią drugiej linii dla osób z wirusem HIV, u których schematy niezawierające DTG są nieskuteczne. (warunkowa rekomendacja, umiarkowanej jakości dowody)</p>				
<p>DTG w połączeniu z nukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy (NRT) może być rekomendowaną terapią drugiej linii dla dzieci z uzgodnionym dawkowaniem DTG, u których leczenie niezawierające DTG było nieskuteczne. (warunkowa rekomendacja, niskiej jakości dowody)</p>				

**3TC** – lamivudine, **ABC** – abacavir, **ATV** – atazanawir, **COBI** – cobicistat (used as booster=/c), **d4T** – stavudine, **ddI** – didanosine, **DLV** – delavirdine, **DRV** – darunavir, **DTG** – dolutegravir, **EFV** – efavirenz, **EVG** – elvitegravir, **ENF** – enfuvirtide, **ETV** – etravirine, **FI** – fusion inhibitor, **FVP** – fosamprenavir, **FTC/EMT** – emtricitabine, **IDV** – indinavir, **INSTI** – Inhibitor integrazy transferu nici (z ang. integrase strand transfer inhibitor), **LPV** – lopinavir, **MVC** – maraviroc, **NRTI** – nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (z ang. nucleoside reverse transcriptase inhibitors) **NNRTI** – nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (z ang. non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors), **NVP** – nevirapine, **PI** – inhibitory proteazy (z ang. protease inhibitors), **PI/r** – inhibitor proteazy wzmocniony farmakologicznie z rytonawirem (z ang. protease inhibitors pharmacologically boosted with ritonavir), **RAL** – raltegravir, **RPV** – rilpivirine, **RTV** – ritonavir, wykorzystywany jako booster (/r), **SQV** – saquinavir, **TDF** – tenofovir, **TPV** – tipranavir, **ZDV** – zidovudine.

## 6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu Descovy w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV-1), przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>, <https://www.gov.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>, <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au/>/[www.pbs.gov.au](http://www.pbs.gov.au)
- Szwecja - <http://www.tlv.se/beslut/sok-i-databasen>
- oraz - <http://www.tripdatabase.com>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 27.12.2018 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego Descovy. W wyniku wyszukiwania odnaleziono sześć rekomendacji, w tym 5 było pozytywnych (SMC 2016, AWMSG 2016, CADTH 2016, IQWIG 2016 i NCPE 2016), a PBAC 2016 odroczyło wydanie rekomendacji. Wszystkie rekomendacje wyszczególniają, iż decyzja dotyczy leczenia dorosłych i młodzieży (>12 lat, min. 35kg) zakażonych wirusem HIV typu 1 w połączeniu z innymi lekami antywirusowymi. Dodatkowo rekomendacja CADTH 2016 stawia warunek, iż koszt TAF/FTC (Descovy) nie powinien przekraczać kosztu TDF/FTC (Truvada). Natomiast SMC 2016 podkreśla, iż Descovy stanowi alternatywę dla leku Truvada.

Należy zwrócić uwagę, że od listopada 2016 roku dostępne są leki generyczne dla leku Truvada (Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva – data dopuszczenie do obrotu przez EMA: 9.11.2016r.; Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka – 9.12.2016r.; Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan – 16.12.2016r.; Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. – 28.04.2017r.). W związku z pojawieniem się leków generycznych dla leku Truvada należy spodziewać się obniżenia kosztów leczenia schematami zawierającymi TDF/FTC.

## 7. Wskazanie dowodów naukowych

### 7.1. Analiza kliniczna

#### 7.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Na potrzeby identyfikacji opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych dotyczących oceny bezpieczeństwa i skuteczności terapii alafenamidem tenofowiru (TAF) w porównaniu z dizoproksylem tenofowiru (TDF) w leczeniu pacjentów zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV-1) przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie w następujących bazach informacji medycznej:

- MEDLINE przez platformę PubMed;
- Embase przez Ovid;
- The Cochrane Library.

W poniższej tabeli przedstawiono kryteria PICOS uwzględnione na potrzeby przeprowadzonego wyszukiwania.

**Tabela 6. Kryteria selekcji badań wtórnych i pierwotnych do przeglądu systematycznego**

	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b>	Osoby zakażone ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV-1).	Niezgodne z kryteriami włączenia
<b>Interwencja*</b>	schematy leczenia zawierające alafenamid tenofowiru (TAF)	Schematy leczenia nie zawierające alafenamidu tenofowiru (TAF)
<b>Komparator</b>	Schematy leczenia zawierające dizoproksyl tenofowiru (TDF)	Schematy leczenia nie zawierające dizoproksylu tenofowiru (TDF)
<b>Punkty końcowe</b>	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji m.in.: odpowiedź wirusologiczna; wiremia; stosowanie się chorych do zaleceń; profil bezpieczeństwa (m.in. działania i zdarzenia niepożądane, wpływ terapii na gęstość kości i parametry związane z białkomoczem).	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki, itp
<b>Typ publikacji</b>	Przegląd systematyczny z lub bez metaanalizy, badania RCT	Artykuły pogładowe, wytyczne kliniczne i refundacyjne (wykonano niezależny przegląd rekomendacji), opisy przypadków i serii przypadków, badania jednoramienne, publikacje w języku innym niż polski lub angielski, abstrakty konferencyjne (inne niż zawierające aktualizację badań włączonych do analizy),

Wyszukiwanie zostało przeprowadzone dwuetapowo. W pierwszym etapie zidentyfikowano opracowania wtórne spełniające predefiniowane kryteria włączenia/wykluczenia, w ramach etapu drugiego wyszukiwano badania pierwotnych. Wyszukiwanie na potrzeby tego etapu przeprowadzono dnia 20.12.2018 r.

Na potrzeby drugiego etapu wyszukiwania dowodów naukowych wykorzystano analogiczne strategie wyszukiwania jak w etapie pierwszym, uwzględniono jednak jedynie publikacje opublikowane po dacie odcięcia uwzględnionej w odnalezionych badaniach wtórnych (data wyszukiwania we włączonym do opracowania, najbardziej aktualnym, przeglądzie systematycznym – Gotham 2017 – to 24.01.2017 r.).

Ostatecznie do raportu włączono 3 opracowania wtórne (Gotham 2017, Wang 2016 i Gallien 2018) oraz 15 publikacji opisujących badania pierwotne – opublikowanych po dacie odcięcia uwzględnionej we włączonych przeglądach systematycznych (Daar 2018, Arribas 2017, Margot 2017, Margot 2018, Margot 2017b, Hagins 2018, Orkin 2017, DeJesus 2017, Orkin 2018, Orkin 2017b, Raffi 2017, Post 2017, Flamm 2017, Post 2017b, DeJesus 2018).



### 7.1.2. Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono skrótowo wyniki odnalezionych doniesień naukowych.

#### Opracowania wtórne

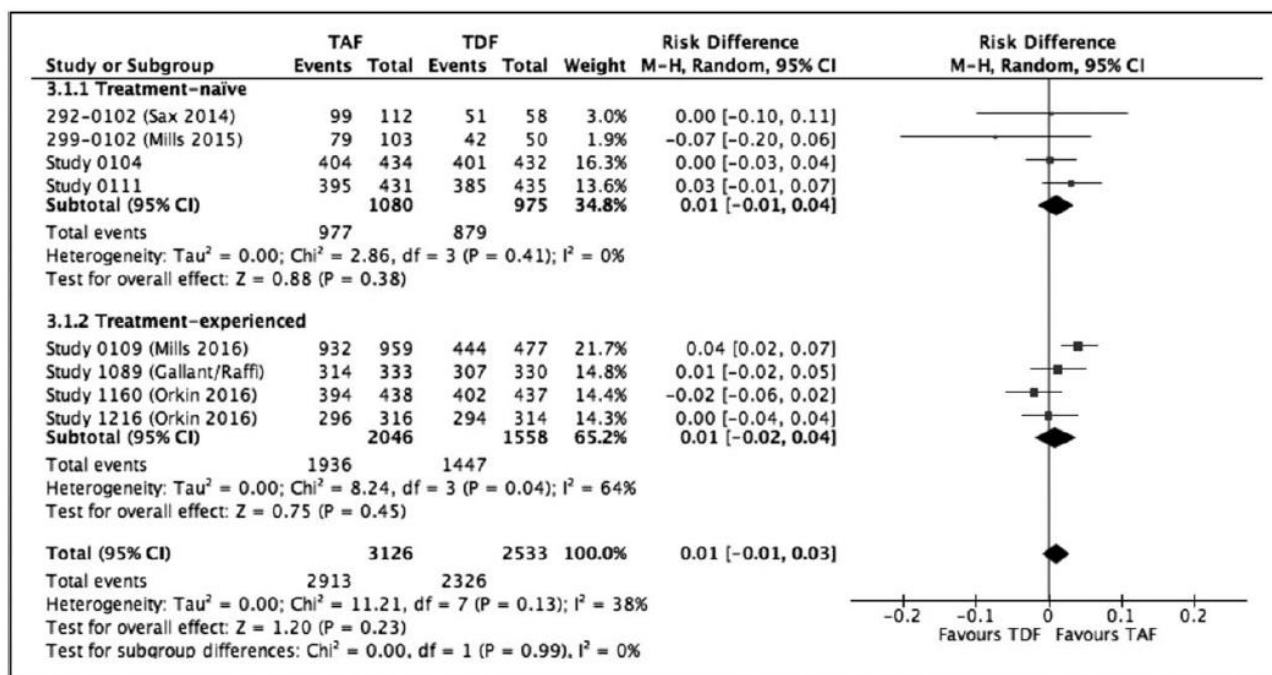
##### Gotham 2017

**Cel:** Ocena skuteczności i bezpieczeństwa TAF w porównaniu z TDF w schematach antyretrowirusowych u pacjentów z infekcją HIV-1.

**Metodyka:** W celu przeprowadzenia metaanalizy przeszukano bazy Embase i PubMed pod kątem badań RCT, data odcięcia dla wyszukiwania to 24.01.2017 r. Do analizy włączano badania z okresem obserwacji co najmniej 48 tygodni.

**Wyniki:** Ostatecznie do analizy włączono 10 badań RCT porównujących TAF vs TDF (6 969 pacjentów, 8 043 pacjanto-lata).

Wyniki sugerują brak różnic IS pod względem skuteczności, oporności i działań niepożądanych pomiędzy TAF i TDF. Wykazano różnice IS na korzyść TAF w gęstości mineralnej kości oraz pomiarach funkcjonowania nerek, jednak brak różnic pod względem dyskontynuacji leczenia z powodu toksyczności związanej z kośćmi czy nerkami. Terapia TAF wiąże się z wyższymi poziomami lipidów.



Rysunek 1. Liczba kopii HIV-1 RNA mniejsza niż 50 kopii na mililitr.



**Tabela 7. Wynik metaanalizy dla zdarzeń niepożądanych, gęstości mineralnej kości (BMD) i wpływu na funkcjonowanie nerek**

Punkt końcowy	Średni efekt TAF	Średni efekt TDF	Różnica (95% CI)
<b>Zdarzenia niepożądane</b>			
Zdarzenia niepożądane ogółem	83,0%	82,6%	0,02 (0,00-0,03, p=0,11)
Zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia	7,4%	8,5%	-0,01 (-0,02-0,01, p=0,52)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	7,4%	7,5%	0,00 (-0,01-0,02, p=0,63)
Śmierć z jakiegokolwiek przyczyny	0,3%	0,2%	0,00 (0,00-0,00, p=0,33)
<b>Gęstość mineralna kości (BMD)</b>			
% zmiana od włączenia do badania do 96 tygodnia w BMD bioder	0,07	-2,42	<b>2,57 (2,18-2,96, p&lt;0,00001)</b>
% zmiana od włączenia do badania do 96 tygodnia w BMD kręgosłupa	-0,06	-2,04	<b>1,88 (1,36-2,41, p&lt;0,00001)</b>
Przerwanie leczenia z powodu toksyczności kostnej	<0,1%	0,0%	0,00 (0,00-0,00, p=0,86)
Odsetek złamań kości	0,4%	0,6%	0,00 (-0,01-0,00, p=0,63)
<b>Funkcjonowanie nerek</b>			
Zmiana eGFR do 48 tygodnia (ml/min)*	-1,61	-4,93	<b>4,07 (1,47-6,67, p=0,002)</b>
Przerwanie leczenia z powodu toksyczności nerkowej	0,1%	0,4%	0,00 (0,00-0,00, p=0,19)

\* - brak danych dla 96 tygodnia;

**Wnioski:** TAF wykazuje mniejszy wpływ na markery funkcjonowania nerek i kości, jednak wykazano brak różnic istotnych statystycznie pod względem działań niepożądanych. Brak jest danych dotyczących stosowania TAF u kobiet w ciąży, pacjentów ze współistniejącą gruźlicą oraz niską liczbą CD4<sup>+</sup>. Dane dla tych grup pacjentów oraz odpowiednio niska cena będą wymagane, aby terapia TAF mogła być rekomendowana jako część uniwersalnej terapii antyretrowirusowej.

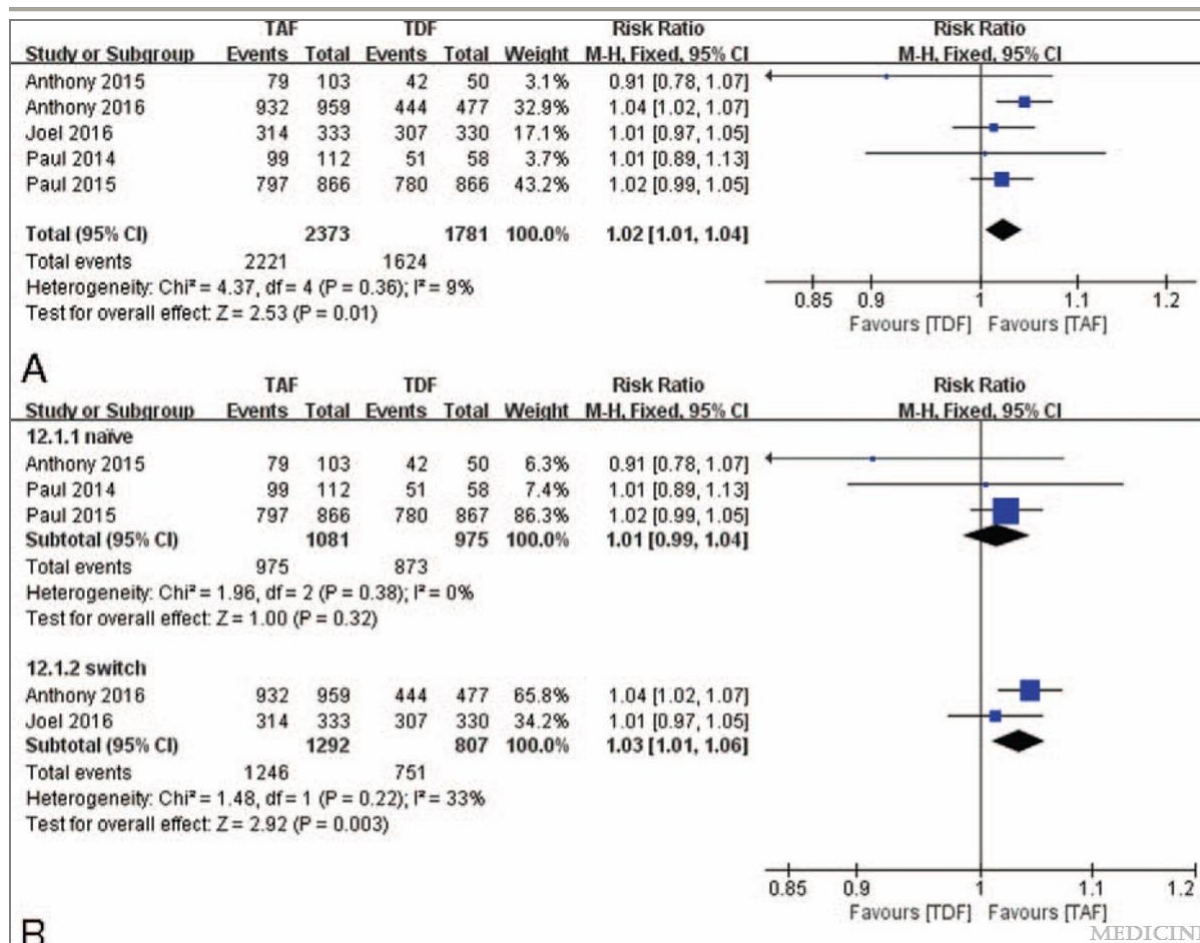
### Wang 2016

**Cel:** Ocena skuteczności i bezpieczeństwa TAF w porównaniu z TDF w schematach antyretrowirusowych u pacjentów z infekcją HIV-1.

**Metodyka:** W marcu 2016 r. przeszukano bazy PUBMED, MEDLINE i EMBASE w kierunku badań RCT bez filtrów dotyczących języka publikacji.

**Wyniki:** Do metaanalizy włączono 6 badań RCT obejmujących łącznie 5888 pacjentów (3239 w grupie TAF oraz 2649 w grupie TDF). W 4. badaniach uczestniczyli pacjenci wcześniej nieleczeni, a w 2 badaniach – pacjenci uprzednio leczeni, którzy kontynuowali leczenie na schemacie zawierającym TDF lub zmieniali je na schematy zawierające TAF.

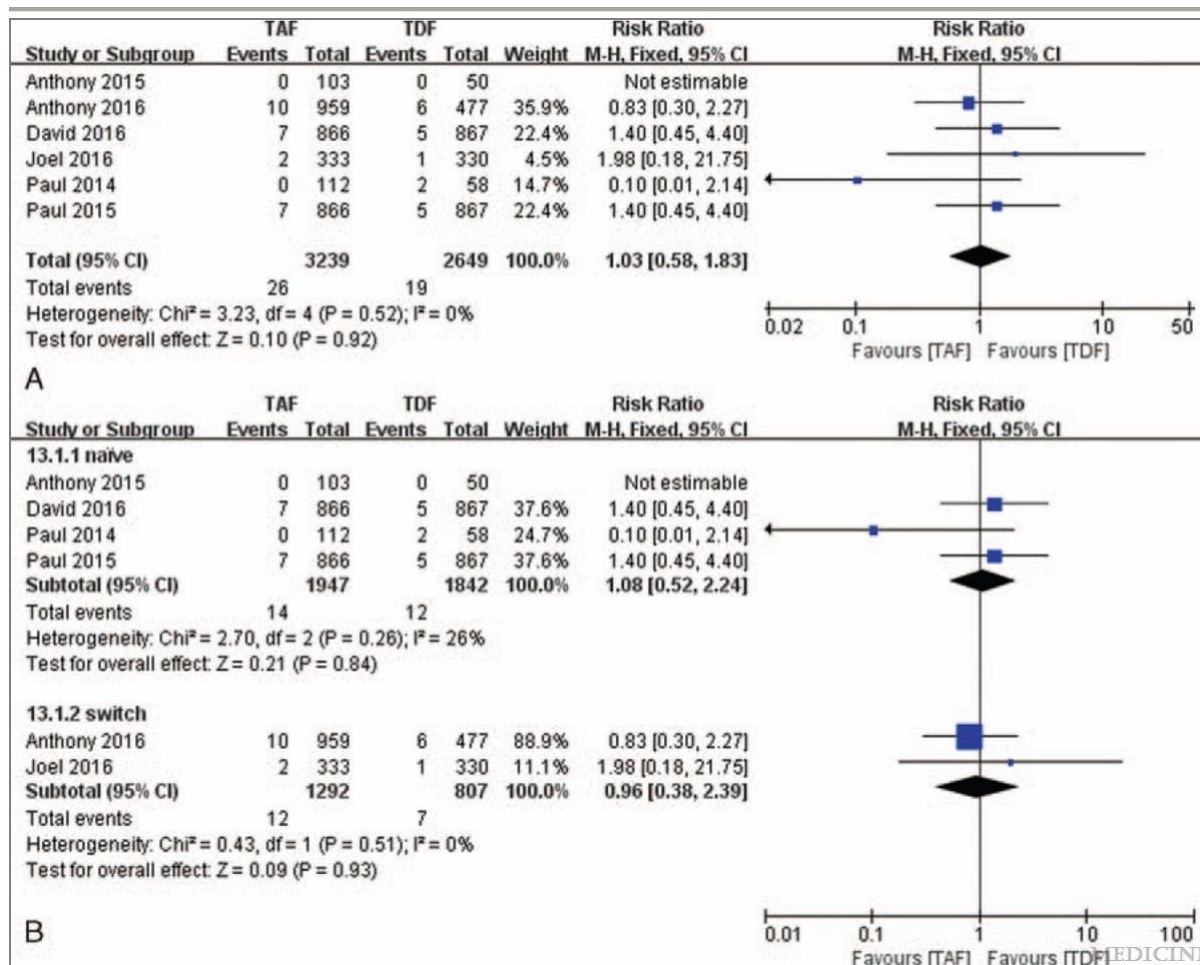
- Supresja wirusologiczna



Rysunek 2. Wskaźnik supresji wirusologicznej i analiza w podgrupach dla TAF vs TDF w 48 tygodniu. (A) supresja wirusologiczna. (B) Analiza w podgrupach supresji wirusologicznej porównująca pacjentów wcześniej nieleczonych i pacjentów po zmianie leczenia.

W 48. tygodniu pacjentów z HIV-1 i z supresją wirusologiczną (RNA HIV-1 <50 kopii / ml) w grupie TAF było 93,6%, a w grupie TDF 91,2%, także wskaźnik supresji wirusologicznej był nieco lepszy dla TAF niż TDF (RR, 1,02; 95% CI: 1,01-1,04). Dla tego samego okresu obserwacji, analiza w podgrupach (pacjenci naiwni oraz pacjenci zmieniający leczenie z TDF na TAF) wykazała, że supresja wirusologiczna była zbliżona dla TAF i TDF (TAF 90,2% vs TDF 89,5%; RR, 1,01; 95%CI: 0,99–1,04) u pacjentów naiwnych, podczas gdy w grupie pacjentów zmieniających leczenie wskaźnik supresji wirusologicznej był wyższy dla TAF w porównaniu z TDF (TAF 96,4% vs TDF 93,1%; RR, 1,03; 95%CI: 1,01–1,06).

- Niepowodzenie wirusologiczne z opornością

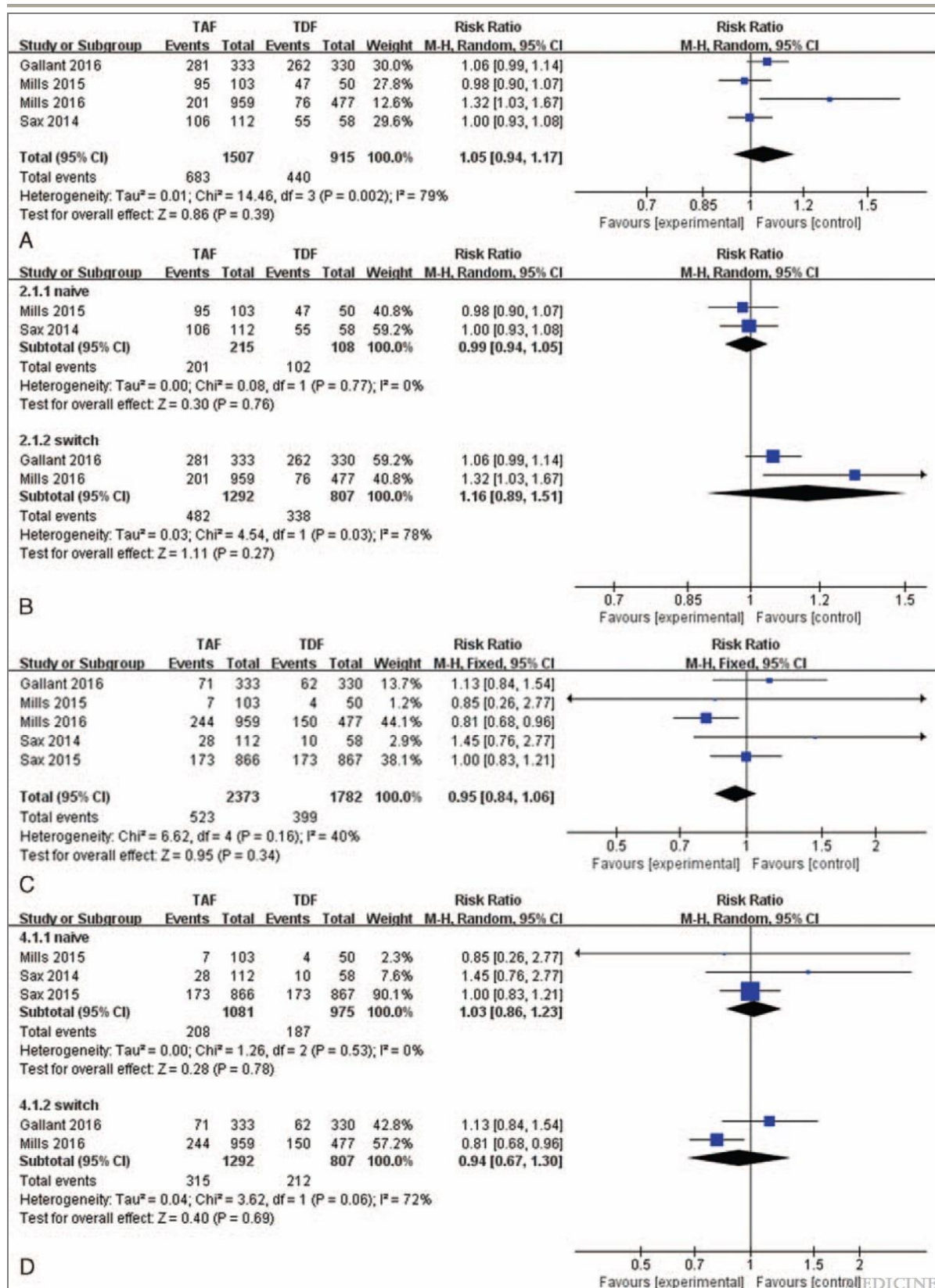


**Rysunek 3. Wskaźnik niepowodzenia wirusologicznego z opornością i analiza w podgrupach dla TAF vs TDF w 48 tygodniu. (A) Niepowodzenie wirusologiczne z opornością. (B) Analiza w podgrupach niepowodzenia wirusologicznego z opornością porównująca pacjentów wcześniej nieleczonych z pacjentami po zmianie leczenia**

W 48. tygodniu u 0,80% wszystkich pacjentów w grupie TAF i u 0,72% wszystkich pacjentów w grupie TDF wystąpiło niepowodzenie wirusologiczne z opornością. Wskaźnik oporności był podobny w obu grupach (RR, 1,03; 95% CI: 0,58-1,83).

W analizie podgrup wskaźniki oporności nie różniły się istotnie pomiędzy grupą TAF i grupą TDF u wcześniej nieleczonych pacjentów (0,72% vs 0,65%, RR, 1,08, 95% CI: 0,52-2,24), a także u pacjentów zmieniających leczenie (0,93% vs 0,87%, RR, 0,96; 95% CI: 0,38-2,39) w 48. tygodniu leczenia.

- Bezpieczeństwo i tolerancja na lek

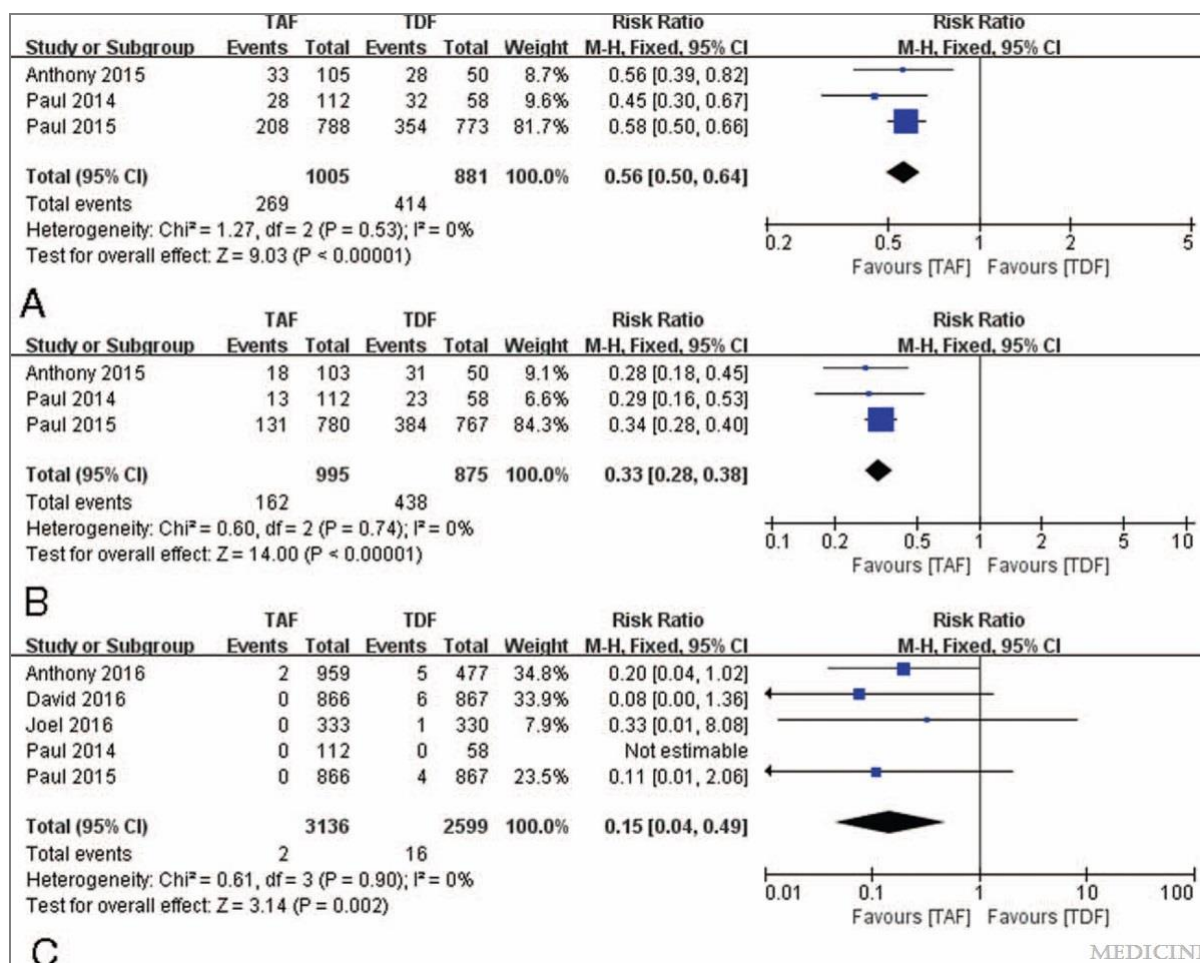


Rysunek 4. Wskaźnik zdarzeń niepożądanych i analiza w podgrupach dla TAF vs TDF w 48 tygodniu. (A) Zdarzenia niepożądane w badaniach włączonych do przeglądu (B) Analiza w podgrupach zdarzeń niepożądanych u pacjentów wcześniej nieleczonych i u pacjentów po zmianie leczenia. (C) Nieprawidłowości stopnia 3 i 4 w wynikach laboratoryjnych ocenianych w badaniach włączonych do przeglądu. (D) Analiza w podgrupach nieprawidłowości stopnia 3 i 4 w wynikach laboratoryjnych u pacjentów wcześniej nieleczonych i u pacjentów po zmianie leczenia.



Profil bezpieczeństwa TAF i TDF był podobny, odpowiednio 45,3% i 48,1% pacjentów zgłaszało zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia. Nie zaobserwowano znaczących różnic w częstości występowania działań niepożądanych pomiędzy badanymi grupami (RR, 1,05; 95% CI: 0,94-1,17). Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: biegunka, nudności, ból głowy, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie nosogardła, zmęczenie, kaszel, wymioty, bóle stawów, wysypka i gorączka. Wśród głównych działań niepożądanych o podobnej częstości występowania zarówno w grupie TAF i TDF były biegunki, infekcji górnych dróg oddechowych, nudności i zapalenia nosogardła. Natomiast grupa TAF miała wyższy wskaźnik bólu głowy niż grupa TDF. W analizie podgrup częstość występowania zdarzeń niepożądanych w 48 tygodniu terapii była podobna w grupie TAF i TDF zarówno u pacjentów wcześniej nieleczonych, jak i u pacjentów zmieniających leczenie.

- Wyniki dla układu kostnego



Rysunek 5. Zdarzenia niepożądane związane z układem kostnym i nerkami dla TAF vs TDF w 48 tygodniu. (A) Spadek >3% względem wartości bazowej w gęstości mineralnej kości w kręgosłupie w okresie 48 tygodni. (B) Spadek >3% względem wartości bazowej w gęstości mineralnej kości w biodrze. (C) Zdarzenia niepożądane związane z nerkami w okresie 48 tygodni.

W 48. tygodniu terapii, 26,7% (269/1005) pacjentów w grupie TAF i 47,0% (414/881) pacjentów w grupie TDF miało spadek >3% względem wartości bazowej w gęstości mineralnej kości w kręgosłupie, oraz 16,3% (162/995) pacjentów w grupie TAF i 50,1% (438/875) pacjentów w grupie TDF miało spadek >3% względem wartości bazowej w gęstości mineralnej kości w biodrze. Pacjenci w grupie TAF wykazywali znacząco mniejszą redukcję w gęstości mineralnej kości niż w grupie TDF przez w okresie 48 tygodni. Zmiana w gęstości mineralnej kości była znacząco niższa w grupie TAF zarówno w przypadku kręgosłupa (RR, 0,56; 95%CI: 0,50–0,64), jak i biodra (RR,0,33; 95%CI:0,28–0,38) w porównaniu z grupą TDF.

- Wyniki dla nerek

W przypadku pacjentów w grupie TAF wykazano znacząco niższy wskaźnik zdarzeń niepożądanych związanych z nerkami w porównaniu z pacjentami w grupie TDF (RR,0.15; 95%CI:0.04–0.49; Rys. 4C).

W przypadku pacjentów wcześniej nieleczonych średni spadek wartości eGFR-CG w stosunku do wartości wyjściowej był istotnie niższy w przypadku TAF niż TDF (-4,93 ml/min w porównaniu do -10,63 ml / min, odpowiednio  $P = 0,007$ ) w 48. tygodniu. Ponadto średni wzrost kreatyniny w surowicy względem wartości bazowej wyniósł 0,065 mg/dl dla TAF w porównaniu z 0,095 mg/dl dla TDF ( $P = 0,051$ ). Wzrost obserwowano w 2. tygodniu dla każdej badanej grupy i pozostawał on stabilny do 48. tygodnia. Ponadto stosunek białkomoczu (stosunek białka do kreatyniny w moczu) i albuminurii (stosunek albuminy do kreatyniny w moczu) zmniejszył się w stosunku do wartości wyjściowych dla obu grup, ale nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w okresie 48 tygodni. Nerkowy białkomocz kanalikowy (białko wiążące retinol/Cr i  $\beta$ -2-mikroglobulina/Cr) znacznie wzrósł w grupie TDF, podczas gdy znaczące spadki lub mniejsze wzrosty obserwowano w grupie TAF ( $P < 0,05$  dla wszystkich). Ostatecznie, nie przerwano stosowania badanego leku w grupie TAF w okresie 48. tygodni, a w grupie TDF przerwano terapię u 10 pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych dotyczących nerek.

W przypadku pacjentów po zmianie leczenia, w okresie 48 tygodni, średnia zmiana względem wartości wyjściowej stężenia kreatyniny w surowicy w grupie TAF wynosiła -0,24 mg/dL oraz 1,43 mg/dL w grupie TDF ( $p = 0,376$ ). Co więcej, odnotowano wzrost wartości wyjściowej eGFR-CG w grupie TAF (4,8 ml/min) w porównaniu z minimalnymi zmianami w grupie TDF (-0,45 ml / min,  $p = 0,392$ ). Ponadto stosunek białek/kreatyniny w moczu, stosunek albuminy/kreatyniny w moczu, stosunek białka do kreatyniny i retinolu oraz stosunek  $\beta$ -2-mikroglobulina/kreatynina były istotnie niższe u pacjentów, którzy zmienili leczenie na TAF. Dla kontrastu, pacjenci, którzy kontynuowali poprzednie schematy zawierające TDF mieli wzrost w każdym z tych testów białkomoczu, ze znaczącymi różnicami pomiędzy grupami w okresie 48. tygodni ( $P < 0,05$  dla wszystkich wyników). Ostatecznie, 2 pacjentów z grupy TAF i 6 pacjentów z grupy TDF zaprzestało leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z nerkami w okresie 48. tygodni.

**Wnioski:** Tolerancja, bezpieczeństwo i skuteczność TAF i TDF u pacjentów zainfekowanych HIV-1 są podobne, przy czym zdarzenia niepożądane związane z nerkami i gęstością kości występują rzadziej zarówno u pacjentów wcześniej nieleczonych, jak i u pacjentów po zmianie leczenia.

### Gallien 2018

**Cel:** Celem pracy było porównanie schematów opartych na inhibitorach odwrotnej transkryptazy (NRTI) ze schematami leczenia bazującymi na TAF w leczeniu dorosłych pacjentów z HIV-1.

**Metodyka:** Autorzy przeprowadzili przegląd systematyczny literatury w celu identyfikacji badań RCT 3/4 fazy. Przeprowadzono metaanalizę sieciową z wykorzystaniem modelu Baysowskiego z losowym efektem (random-effect) w celu porównania supresji wirusologicznej w 48 tygodniu terapii E/C/F/TAF w porównaniu do schematów bazujących na NRTI.

**Wyniki:** Zgodnie z celem niniejszego raportu przedawniono jedynie wyniki dla porównania E/C/F/TAF vs E/C/F/TDF. Pozostałe porównania różnią się większą liczbą leków, nie natomiast tylko TAF-TDF, dlatego uznano, że nie przedstawiają wartości w rozpatrywanym problemie decyzyjnym. Wyniki dla tego porównania dostępne są jedynie dla populacji nieleczonych wcześniej pacjentów z wyjściowym obciążeniem wirusologicznym  $< 100\,000$  HIV-1 RNAc/ml. Uzyskane wyniki sugerują brak różnic istotnych statystycznie pod względem supresji wirusologicznej w 48 tygodniu dla porównania E/C/F/TAF vs E/C/F/TDF.

Badania dla pacjentów wcześniej leczonych były zbyt heterologiczne aby przeprowadzić wiarygodną metaanalizę sieciową.

**Wnioski:** Wnioski autorów odnoszą się ogólnie do porównania E/C/F/TAF vs schematy bazujące na NRTI, zatem nie odnoszą się do rozpatrywanego problemu decyzyjnego.

### Tamuzi 2018

**Cele:** Ocena, czy terapie oparte na TAF są mniej toksyczne dla nerek i kości w porównaniu ze schematami opartymi na TDF. Ocena skuteczności TAF względem TDF w koinfekcji HIV / WZW B.

**Metody:** Wyszukiwanie przeprowadzono w następujących bazach danych: CENTRAL (Centralny Rejestr Kontroli Cochrane), Scopus, Web of Science, LILACS, PubMed i CINAHL. Przeprowadzono również wyszukiwanie w kierunku abstraktów konferencyjnych poprzez strony poświęcone HIV / AIDS.

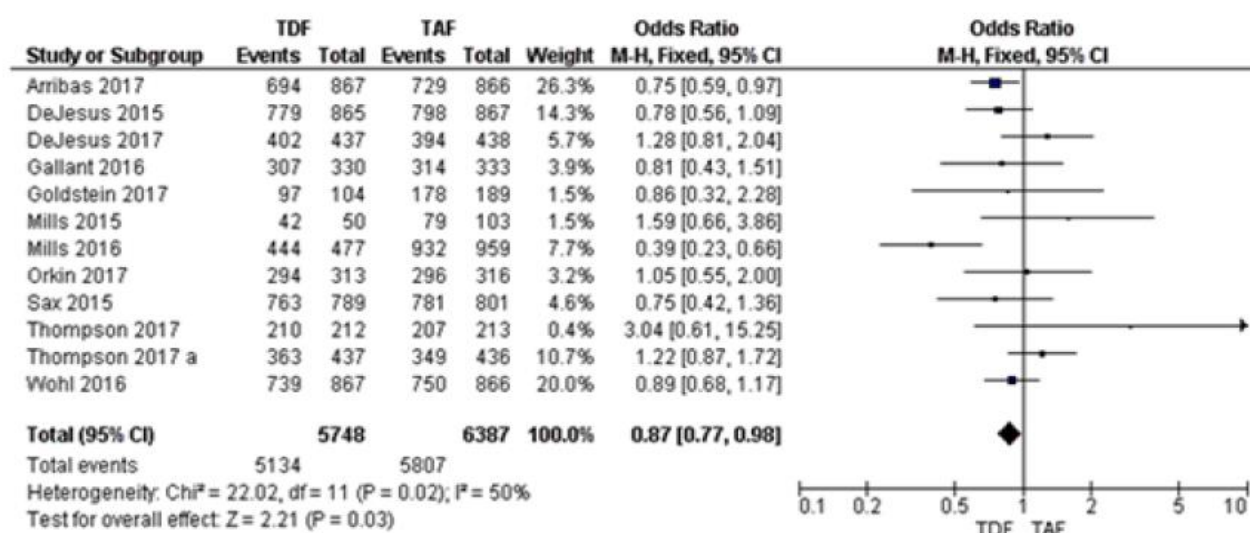
**Wyniki:** Spośród 916 badań znalezionych w różnych bazach danych, po usunięciu duplikatów 764 publikacje poddano dalszej analizie, 36 badań włączono do badań jakościowych, z czego 16 badań zostało wykluczonych z określonych powodów. Do metaanalizy włączono 18 badań RCT. Spośród 12 badań RTC

oceniających OR dla HIV-RNA <50 RNAc/ml w okresie od 48 do 96 tygodni terapii, pacjenci zakażeni HIV w grupie TAF odnotowali mniejszy o 13% wynik dla HIV-RNA <50RNAc/ml w porównaniu do grupy TDF (P = 0,02). W przypadku 10 RCT porównujących TAF ze schematami opartymi na TDF i uwzględniających wyniki dla klirensu kreatyniny, oszacowana spulowana wartość MD dla współczynnika filtracji kłębuszkowej wyniosła -3,94 (-6,07 do 1,81, P <0,000001). Wartość OR HBV-DNA po 48 tygodniach dla TAF vs TDF uległa zmniejszeniu o 29% (uwzględniono 4 RCT; P = 0,02). Pacjenci z grupy otrzymującej TDF miały niższą wartość MD dla liczby komórek CD4 (komórki/ $\mu$ l) niż pacjenci z grupy TAF (MD -18,99, 6 badań, P <00001). Wartość MD dla procentowej zmiany gęstości mineralnej kości biodrowej w grupie TDF w porównaniu do grupy TAF wyniosła -1,93 z P <0,00001 (uwzględniono 11 RCT), a wartość MD dla procentowej zmiany gęstości mineralnej kości kręgosłupa dla TDF w porównaniu do TAF wyniosła -1,77 (- 1,97 do -1,58) przy P = 0,001. Szansa dla transaminazy alaniny (ALT) powyżej górnej granicy normy uległa zmniejszeniu o 25% w grupie TAF w porównaniu do grupy TDF (P = 0,04). Wszelkie zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane nie były znaczące zarówno w grupie TAF, jak i TDF. Jakość dowodów oceniono na wysoką w zakresie wszystkich wyników, z wyjątkiem gęstości mineralnej kości i białkomoczu, gdzie dowody były odpowiednio niskie i umiarkowane.

**Wniosek:** Dowody sugerują, że stosowanie TAF jest bardziej bezpieczne i skuteczne niż stosowanie TDF. Biorąc pod uwagę poprawę współistniejących chorób nerek i wątroby na TAF w populacji pacjentów zainfekowanych HIV, lek ten może przynieść korzyści dla zdrowia publicznego, w szczególności w regionach endemicznych HIV.

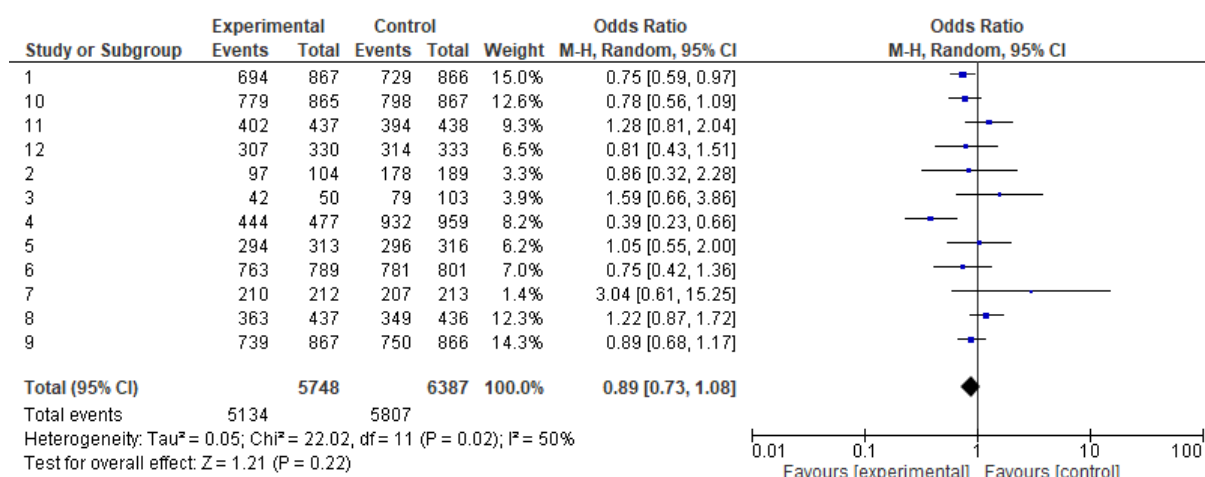
#### **Komentarz Agencji:**

Należy zauważyć, że wyniki przedstawione w metaanalizie Tamuzi 2018 odstają od wyników przedstawionych w pozostałych odnalezionych metaanalizach – wykazano IS przewagę TAF pod względem odpowiedzi wirusologicznej (HIV-1RNA <50c/ml), OR = 0,87 (95% CI: 0,77, 0,98), I<sup>2</sup>=50%. Autorzy pracy wykonując metaanalizę zastosowali model ze stałym efektem (fixed), nie uzasadniając, ani nie opisując przyjętej metodyki co budzi wątpliwości Agencji, szczególnie biorąc pod uwagę stosunkowo dużą heterogeniczność włączonych prac (m. in. uwzględnienie różnych schematów leczenia). Z tego względu Agencja przeprowadziła obliczenia własne uwzględniając model z losowym efektem (random effect). Wyniki uzyskane przez Agencję nie wykazują istotności statystycznej – OR=0,89 (95% CI: 0,73, 1,08), I<sup>2</sup>=50%. Na poniższych rysunkach przedstawiono wykresy forest plot z publikacji Tamuzi 2018 oraz uzyskany przez Agencję



Rysunek 6. Wykres forest plot dla HIV-1 RNA <50c/ml, model stały (fixed), na podstawie Tamuzi 2018





Rysunek 7. Wykres forest plot dla HIV-1 RNA <50c/ml, model losowy (random), na podstawie obliczeń Agencji,

### Badania pierwotne

#### Margot 2017

**Cel:** Analiza wystąpienia oporności HIV-1 u dorosłych pacjentów wcześniej nieleczonych otrzymujących elwitegrawir/ kobicystat/ emtrycytabina/ alafenamid tenofowiru (E/C/F/TAF) lub elwitegrawir/ kobicystat/ emtrycytabina/ dizoproksyl tenofowiru (E/C/F/TDF) przez 96 tygodni.

**Metodyka:** Genotypowa i fenotypowa wrażliwość na leki antyretrowirusowe oceniano dla pacjentów z RNA HIV-1  $\geq 400$  kopii/ml w momencie niepowodzenia wirusologicznego lub wczesnego zaprzestania terapii.

Badanie GS-US-292-0104 i GS-US-292-0111 to trwające, randomizowane, podwójnie zaślepienie badania 3 fazy oceniające bezpieczeństwo i skuteczność elwitegrawir/kobicystat/emtrycytabina/alafenamid tenofowiru (E/C/F/TAF) vs elwitegrawir/kobicystat/emtrycytabina/dizoproksylu tenofowiru (E/C/F/TDF) u pacjentów zakażonych wirusem HIV-1 wcześniej nieleczonych antyretrowirusowo. W jednym i drugim badaniu uczestniczyło ponad 860 pacjentów. Pierwszorzędnym punktem końcowym był odsetek pacjentów z HIV-1 RNA <50 kopii/ml w 48 tygodniu obserwacji.

Przeprowadzono genotypowanie proteazy (PR), odwrotnej transkryptazy (RT) i integrazy (IN) HIV-1 segmentów genu *pol* podczas badań przesiewowych dla wszystkich potencjalnych pacjentów w celu oceny obecności istniejącej wcześniej oporności

Kryteria analizy oporności:

Pacjentów z: 1) suboptymalną odpowiedzią wirusologiczną (redukcja RNA HIV-1 mniejsza niż 1 log<sub>10</sub> do wartości wyjściowej i RNA HIV-1  $\geq 50$  kopii/ml w 8 tygodniu, a następnie RNA HIV-1 >400 kopii/ml na następnej zaplanowanej lub nie wizycie; 2) nawrót wirusologiczny (nawrót RNA HIV-1 >50 kopii/ml, następnie RNA HIV-1  $\geq 400$  kopii/ml na następnej wizycie, lub na 2 kolejne wizyty RNA HIV-1 większe niż 1 log<sub>10</sub>); 3) RNA HIV-1  $\geq 400$  kopii/ml na ostatniej wizycie przy zachowaniu schematu badania (lub w ciągu 72h po przerwaniu badania) uznano, że doświadczyły niepowodzenia wirusologicznego i zostały włączone do analiz dotyczących oporności.

**Wyniki:** Podczas 96 tygodniowej analizy oporności, niepowodzenie wirusologiczne obserwowano u 24 pacjentów w każdym ramieniu (2,8% 24/866 w E/C/F/TAF i 2,8% 24/867 w E/C/F/TDF). Rozwój pierwotnej oporności w stosunku do terapii antyretrowirusowych zaobserwowano u 10 na 24 osoby w ramieniu E/C/F/TAF i u 8 pacjentów w grupie E/C/F/TDF (E/C/F/TAF: M184V/I 9/24, INSTI-RAMs 8/24, K65R/N 2/24; E/C/F/TDF: M184V/I 6/24, INSTI-RAMs 5/24, K65R/N 3/24). Powstałe mutacje były podobne w obydwu ramionach.

**Wnioski:** E/C/F/TAF osiągnął wysoki stopień supresji wirusa u pacjentów zakażonych HIV-1 wcześniej nieleczonych przez 96 tygodni obserwacji z rzadkimi mutacjami oporności i z porównywalnymi zmianami genotypowymi w obydwu grupach (E/C/F/TAF i E/C/F/TDF).

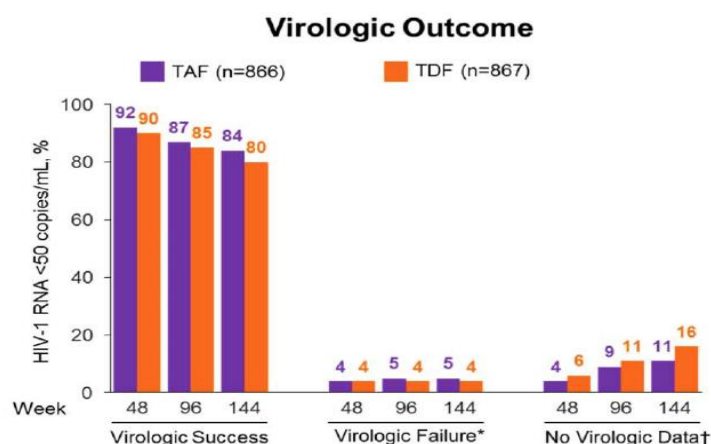
Arribas 2017 (faza przedłużona faza badania Margot 2017)

**Cel:** Ocena danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa uzyskanych podczas 144 tygodni terapii TAF vs TDF w połączeniu z elwitegrawirem, kobicystatem i emtrycytabiną u pacjentów z zakażeniem HIV-1.

**Metodyka:** Podwójnie zaślepienie badanie 3 fazy. 1733 dorosłych pacjentów wcześniej nieleczonych antyretrowirusowo zrandomizowano do grupy alafenamidu tenofowiru (TAF) lub dizoproksylu tenofowiru (TDF), obie grupy dodatkowo przyjmowały elwitegrawir/kobicystat/emtrycytabina (E/C/F). Pacjenci stosowali TAF w dawce 10 mg vs TDF 300 mg, a dodatkowo elwitegrawir w dawce 150 mg, kobicystat 150 mg i emtrycytabina 200 mg. Skuteczność oceniono badając proporcję w każdej grupie HIV-1 RNA <50 kopii/ml w 144 tygodniu obserwacji.

**Wyniki:** 866 pacjentów przyjmowało TAF, a 867 osób TDF. W 144 tygodniu 84,2% pacjentów stosujących TAF i 80% TDF miało HIV-1 RNA <50 kopii/ml (95% CI [0.6 - 7.8]), więc TAF był lepszy od TDF pod względem skuteczności wirusologicznej. TAF miał mniejszy wpływ na mineralną gęstość kości oraz biomarkery nerkowe.

poniżej przedstawiono wykresy dotyczące wyników wirusologicznych.



Wykres 1. Wyniki wirusologiczne.

Tabela 8. Powody niepowodzenia wirusologicznego.

Reasons for virologic failure and no virologic data at Week 144	TAF (N = 866)	TDF (N = 867)
*HIV-1 RNA $\geq$ 50 c/mL	40 (4.6%)	34 (3.9%)
HIV-1 RNA $\geq$ 50 c/mL in Week 144 Window	10 (1.2%)	9 (1.0%)
Discontinued Study Drug Due to Lack of Efficacy	7 (0.8%)	8 (0.9%)
Discontinued Study Drug Due to Other Reasons and Last Available HIV-1 RNA $\geq$ 50 c/mL	21 (2.4%)	15 (1.7%)
Added New ARV	2 (0.2%)	2 (0.2%)
†No Virologic Data in Week 144 Window	97 (11.2%)	139 (16.0%)
Discontinued Study Drug Due to AE/Death	13 (1.5%)	29 (3.3%)
Discontinued Study Drug Due to Other Reasons* and Last Available HIV-1 RNA <50 c/mL	79 (9.1%)	99 (11.4%)
Missing Data During Window but on Study Drug	5 (0.6%)	11 (1.3%)

**Wnioski:** W początkowej terapii E/C/F/TAF wykazał wyższość nad E/C/F/TDF w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa (w obszarze kości i nerek).

Margot 2018 (faza przedłużona faza badania Margot 2017)

**Cel:** Analiza wystąpienia oporności HIV-1 u dorosłych pacjentów wcześniej nieleczonych otrzymujących elwitegrawir/kobicystat/emtrycytabina/alafenamid tenofowiru (E/C/F/TAF) przez 144 tygodni.

**Metodyka:** Zintegrowana analiza oporności obejmująca wstępne sekwencjonowanie dla wszystkich uczestników badania (1733 osób) i analiza wyjściowa oporności wirusa HIV-1.

Badanie GS-US-292-0104 i GS-US-292-0111 to trwające, randomizowane, podwójnie zaślepienie badania 3 fazy oceniające bezpieczeństwo i skuteczność elwitegrawir/kobicystat/emtrycytabina/alafenamid tenofowiru (E/C/F/TAF) vs elwitegrawir/kobicystat/emtrycytabina/dizoproksylu tenofowiru (E/C/F/TDF) u pacjentów zakażonych wirusem HIV-1 wcześniej nieleczeni antyretrowirusowo. W jednym i drugim badaniu uczestniczyło ponad 860 pacjentów. Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek pacjentów z HIV-1 RNA <50 kopii/ml w 48 tygodniu obserwacji.

Przeprowadzono genotypowanie proteazy (PR), odwrotnej transkryptazy (RT) i integrazy (IN) HIV-1 segmentów genu *pol* podczas badań przesiewowych dla wszystkich potencjalnych pacjentów w celu oceny obecności istniejącej wcześniej oporności

Kryteria analizy oporności:

Pacjentów z: 1) suboptymalna odpowiedź wirusologiczna (redukcja RNA HIV-1 mniejsza niż 1 log<sub>10</sub> do wartości wyjściowej i RNA HIV-1 ≥50 kopii/ml w 8 tygodniu, a następnie RNA HIV-1 >400 kopii/ml na następnej zaplanowanej lub nie wizycie; 2) nawrót wirusologiczny (nawrót RNA HIV-1 >50 kopii/ml, następnie RNA HIV-1 ≥400 kopii/ml na następnej wizycie, lub na 2 kolejne wizyty RNA HIV-1 większe niż 1 log<sub>10</sub>); 3) RNA HIV-1 ≥400 kopii/ml na ostatniej wizycie przy zachowaniu schematu badania (lub w ciągu 72h po przerwaniu badania) uznano, że doświadczyły niepowodzenia wirusologicznego i zostały włączone do analiz dotyczących oporności.

**Wyniki:** Pierwotne mutacje związane z opornością (RAMs - resistance-associated mutations) zaobserwowano przed leczeniem u 7,4% (NRTI-RAMs), u 18,1% (NNRTI-RAMs) oraz u 3,3% (PI-RAMs) zrekrutowanych pacjentów do badania. Podstawowy podtyp wirusa HIV-1 lub wcześniej istniejące RAMs nie wpływają na odpowiedź na leczenie E/C/F/TAF w 144 tygodniu obserwacji. Przeprowadzona analiza wykazała, że niepowodzenie wirusologiczne wystąpiło u 28/866 (3,2%) w grupie E/C/F/TAF i u 30/867 (3,5%) pacjentów w grupie E/C/F/TDF. W ponad 3-letnim badaniu wskaźnik powstawania oporności utrzymywał się na niskim poziomie – 1,4% w każdej grupie (12/866 w E/C/F/TAF; 12/867 w E/C/F/TDF). U 24 pacjentów, u których w trakcie leczenia wystąpiła oporność na leki antyretrowirusowe zaobserwowano oporność wirusa (E/C/F/TAF: M184V/I [1,3%], INSTI-RAMs [0,9%], K65R/N [0,2%]; E/C/F/TDF: M184V/I [1,0%], INSTI-RAMs [0,9%], K65R/N [0,5%]).

**Wnioski:** Wystąpienie oporności było rzadkie (1,4%) z podobnymi wzorami występujących mutacji w obydwu grupach. Mutacja M184V/I była najbardziej rozpowszechniona wśród badanych (1,2% wszystkich).

#### Margot 2017b

**Cel:** Ocena obecności mutacji oporności przeniesionych przez leki (TDRMs - transmitted drug resistance mutations) w leczeniu antyretrowirusowym oraz odpowiedź na schematy zawierające TDF lub TAF.

**Metodyka:** Analiza oporności została przeprowadzona u 6794 pacjentów wcześniej nieleczonych antyretrowirusowo głównie z USA i Europy w 9 badaniach klinicznych w latach 2000-2013 (wykonane przez Gilead Sciences). Pacjenci posiadali dane genotypowe przed leczeniem z badań 3 fazy stosowania TDF i/lub TAF. Badania były otwarte lub podwójnie zaślepienie z grupą kontrolną. Przeprowadzono genotypowanie proteazy (PR) i odwrotnej transkryptazy (RT) HIV-1 segmentów genu *pol*.

**Wyniki:** Obecność mutacji oporności na leki wzrosła w trakcie obserwacji z 5,2% do 11,4%, głównie ze względu na wzrost mutacji oporności w nienukleozydowych inhibitorach odwrotnej transkryptazy (NNRTI) z 0,3% do 7,1% (dokładnie mutacja K103N/S wzrost z 0,3% do 5,3%). Nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy zaobserwowano u 3,1% pacjentów. Jeden pacjent miał mutacje K65R (0,01%), a siedmiu M1184V/I (0,1%) pomimo stosowania dużej ilości TDF, emtrycytabiny i lamiwudyny oraz potencjalnie przenoszonej oporności na te leki. Pacjenci z kombinacją mutacji M41L + L210W + T215rev wykazali supresję HIV RNA w trakcie stosowania terapii zawierających TDF lub TAF.

**Wnioski:** Nastąpił ogólny wzrost TDRMs wśród pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych w latach 2003-2013 ze względu na zwiększającą się opornością na NNRTI. Jednakże obecność powszechnych mutacji jak np. T215rev nie wykazała związku z odpowiedzią na terapię zawierającą TDF lub TAF.

#### Raffi 2017 (badanie NCT02121795)

**Cel:** Porównanie efektów przejścia na stałą dawkę emtrycytybiny (FTC) skojarzonej z TAF względem dalszego stosowania stałej dawki FTC skojarzonej z TDF, bez zmiany trzeciej substancji w obu ramionach (wzmocniony inhibitor proteazy lub niewzmocniony trzeci czynnik) u pacjentów zainfekowanych HIV z wirusologiczną supresją – ocena skuteczności i bezpieczeństwa po 96-tyg. okresie obserwacji.

**Metodyka:** Randomizowane, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe, badanie kliniczne fazy III czynnie kontrolowane. Kryteria włączenia do badania obejmowały dorosłych pacjentów zainfekowanych HIV z supresją wirusologiczną (poniżej 50 kopii HIV-1 RNA / ml) trwającą dłużej niż 6 msc. przy stosowaniu schematu zawierającego stałą dawkę FTC z TDF oraz oszacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) >50 ml/min. Włączeni pacjenci byli randomizowani 1:1 zarówno do grupy zmieniającej schemat leczenia na FTC/TAF w jednym preparacie lub kontynuującej leczenie FTC/TDF, bez zmiany trzeciej substancji. Uczestnicy stosujący wzmocnione inhibitory proteaz (PI) (atazanawir, darunawir, lopinawir wzmocnione ritonawirem), którzy byli losowo przypisani do grupy zmieniającej leczenie, otrzymali w jednym preparacie 200 mg FTC z 10 mg TAF; pacjenci otrzymujący inny trzeci lek stosowali w jednym preparacie 200 mg FTC z 25 mg TAF. Uczestnicy otrzymywali również tabletki placebo odpowiadające terapii alternatywnej. Badanie pozostało zaślepienie do momentu, gdy ostatni pacjenta otrzymujący badany lek osiągnął 96 tydzień obserwacji.

**Wyniki:** Randomizacji poddano 668 pacjentów, z czego 663 otrzymało co najmniej jedną dawkę badanego leku (333 przeszło na FTC/TAF i 330 pozostało na FTC/TDF). Przejście na schemat zawierający FTC/TAF nie było gorsze względem kontynuacji leczenia schematem zawierającym FTC/TDF w 96 tygodniu w przypadku drugorzędowych punktów końcowych dotyczących pacjentów z liczbą kopii HIV-1 RNA / ml < 50 [295/333 (88.6%) vs. 294/330 (89.1%), poprawiona różnica 20.5%, 95% CI: 25.3 to 4.4%]. Oba schematy były dobrze tolerowane przy medianie ekspozycji wynoszącej 96 tygodni. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania stosowania badanego leku wystąpiły u 8 pacjentów (2%) w grupie FTC/TAF o raz u 4 pacjentów (1%) w grupie FTC/TDF (po 1 w każdej grupie po 48 tyg.). W przypadku grupy FTC/TAF, te zdarzenia niepożądane obejmowały zaburzenie afektywne / nabytą lipodystrofię (po 48. tygodniu), migotanie przedsionków, biegunkę, dysfagię, bezsenność / zmiany nastroju, chłoniaka, przedawkowanie i obrzęk obwodowy. W przypadku grupy FTC/TDF te zdarzenia niepożądane obejmowały bóle głowy, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, odbytничный proksymalny ból i zaburzenie cewek nerkowych (po 48. tygodniu). Rodzaj i częstość AE związanego z leczeniem były podobne w obu grupach. Częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych była podobna w obu grupach, FTC / TAF 8% w porównaniu z FTC / TDF 9%. Dwóch uczestników grupy FTC / TAF zmarło [1 z powodu chłoniaka i podwyższonej lipazy oraz 1 z powodu niewydolności oddechowej (po tygodniu 48)]; 1 uczestnik grupy FTC / TDF zmarł z powodu utonięcia (według badacza) (po 48. tygodniu). Żaden ze zgonów nie został uznany jako wynikający ze stosowania badanych leków. Białkomocz, albuminuria, proksymalna funkcja kanalików nerkowych i gęstość mineralna kości poprawiły się po przejściu na TAF ze schematów zawierających TDF.

**Wnioski:** Dane długoterminowe w tym badaniu potwierdzają potencjał FTC / TAF jako ważny rdzeń terapii nukleotydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy w leczeniu pacjentów z HIV, z możliwością łączenia z różnymi lekami stanowiącymi trzecią substancję w schemacie i przewagą w zakresie bezpieczeństwa nad FTC / TDF. U pacjentów przez wiele lat narażonych na FTC / TDF, którzy stanowią znaczącą większość pacjentów obecnie zakażonych wirusem HIV, a także u osób starzejących się z potencjalnymi chorobami nerek i kości z różnych przyczyn, proaktywne przejście z FTC / TDF do FTC / TAF może poprawić parametry nerek i kości, przy zachowaniu skuteczności antywirusowej.



### DeJesus 2017

**Cel:** Ocena wyników skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji tygodnia w związku z przejściem na schemat ryłpiwiryna (RPV) + emtrycytabina (FTC) + alafenamid tenofowiru (TAF) z terapii efawirenz (EFV) + FTC + dizoproksyl tenofowiru (TDF) po 48 tygodniach obserwacji z badania randomizowanego u dorosłych pacjentów z supresją wirerii zakażonych HIV-1.

**Metodyka:** Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, non-inferiority z grupą placebo. Dorośli pacjenci zakażeni HIV-1 z 120 szpitali i klinik w 8 państwach w Ameryce Północnej i Europie byli przebadani i włączeni do badania. Pacjenci mieli supresję wirerii (HIV-1 RNA <50 kopii/ml), byli leczeni schematem efawirenz, emtrycytabina i dizoproksyl tenofowiru przez przynajmniej 6 miesięcy przed włączeniem do badania oraz mieli klirens kreatyniny przynajmniej 50 ml/min. Pacjenci byli randomowo przydzielani do grupy ryłpiwiryna (25 mg), emtrycytabina (200 mg) i alafenamid tenofowiru (25 mg) lub grupy efawirenz (600 mg), emtrycytabina (200 mg), dizoproksyl tenofowiru (300 mg) z pasującą grupą placebo. Obydwa schematy były w formie jednoskładnikowej tabletki.

**Wyniki:** Pomiędzy 26 stycznia a 27 sierpnia 2015 roku zrandomizowano 875 pacjentów (438 do grupy TAF, 437 do TDF). W 48 tygodniu obserwacji 394 pacjentów (90%) z grupy TAF i 402 (92%) z TDF utrzymało mniej niż 50 kopii/ml HIV-1 RNA (95% CI [-5,9 – 1,8]), tym samym TAF i TDF są równoważne. 56 pacjentów (13%) z grupy TAF i 45 pacjentów (10%) z grupy TDF doświadczyło zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

**Wnioski:** Zmiana z EFV/FTC/TDF na RPV/FTC/TAF była równoważna w zakresie utrzymania supresji wirerii i dobrze tolerowana w okresie obserwacji (48 tygodni). Te dane potwierdzają wytyczne dotyczące schematu ryłpiwiryna, emtrycytabina i alafenamid tenofowiru jako początkowa i kontynuowana terapia osób zakażonych HIV-1.

### Hagins 2018

**Cel:** Ocena wyników skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji do 96 tygodnia w związku z przejściem na schemat ryłpiwiryna (RPV) + emtrycytabina (FTC) + alafenamid tenofowiru (TAF) z terapii RPV+FTC+ dizoproksyl tenofowiru lub efawirenz (EFV) + FTC+TDF po 96 tygodniach obserwacji z dwóch badań randomizowanych.

**Metodyka:** Przeprowadzono dwa odrębne badania randomizowane, non-inferiority, podwójnie zaślepienie z grupą kontrolną. Badanie Study 1216 oceniało schemat RPV/FTC/TDF, a badanie Study 1160 - EFV/FTC/TDF. Do każdego badania randomizowano dorosłych pacjentów z HIV RNA <50 kopii/ml do przejścia na schemat RPV/FTC/TAF lub kontynuować swoje podstawowe leczenie przez 96 tygodni.

**Wyniki:** Zrandomizowano i leczono 630 pacjentów w badaniu Study 1216 (RPV/FTC/TAF, n = 316; RPV/FTC/TDF, n = 314) i 875 pacjentów w badaniu Study 1160 (RPV/FTC/TAF, n = 438; EFV/FTC/TDF, n = 437). W badaniach skuteczność zmiany na RPV/FTC/TAF była równoważna do podstawowej terapii po 96 tygodniach z odpowiednim odsetkiem pacjentów z HIV RNA <50 kopii/ml 89,2% vs 88,5% w badaniu Study 1216 (95% CI [-4,3% – 5,8%]) i 85,2% vs 85,1% w badaniu Study 1160 (95% CI [-4,8% to - 4,8%]). Żaden z pacjentów z grupy RPV/FTC/TAF nie rozwinęło oporności w stosunku do dwóch pozostałych badań. W grupie TAF zaobserwowano znamienne poprawę w mineralnej gęstości kości oraz w biomarkerach nerkowych (P < 0.001).

**Wnioski:** Zmiana z RPV/FTC/TDF lub EFV/FTC/TDF na RPV/FTC/TAF była bezpieczna i skuteczna, uzyskano także lepszą mineralną gęstość kości oraz biomarkery nerkowe do 96 tygodni obserwacji bez pojawienia się oporności na leczenie.

### Orkin 2017

**Cel:** Ocena skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji zmiany na jednotabletkowy schemat ryłpiwiryna, emtrycytabina i alafenamid tenofowiru w porównaniu do podstawowego schematu ryłpiwiryna, emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru.

**Metodyka:** Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, non-inferiority z grupą placebo. Dorośli pacjenci zakażeni HIV-1 z 119 szpitali w 11 państwach w Ameryce Północnej i Europie byli przebadani i włączeni do badania. Pacjenci mieli supresję wirerii (HIV-1 RNA <50 kopii/ml), byli leczeni schematem ryłpiwiryna, emtrycytabina i dizoproksyl tenofowiru przez przynajmniej 6 miesięcy przed włączeniem do badania oraz mieli klirens kreatyniny przynajmniej 50 ml/min. Pacjenci byli randomowo przydzielani do grupy ryłpiwiryna (25 mg), emtrycytabina (200 mg) i alafenamid tenofowiru (25 mg) lub grupy ryłpiwiryna (25 mg), emtrycytabina (200 mg), dizoproksyl tenofowiru (300mg) z pasującą grupą placebo. Obydwa schematy były w formie jednoskładnikowej tabletki, podawana raz dziennie przez 96 tygodni.

**Wyniki:** Pomiedzy 26 stycznia a 25 sierpnia 2015 roku zrandomizowano 630 pacjentów (316 do grupy TAF, 314 do TDF). W 48 tygodniu obserwacji 296 pacjentów (94%) z grupy TAF i 294 (94%) z TDF uzyskało mniej niż 50 kopii/ml HIV-1 RNA (95·001% CI [4,2 – 3,7]), tym samym TAF i TDF są równoważne. Liczba zdarzeń niepożądanych była podobna pomiedzy grupami – 20 pacjentów (6%) z grupy TAF i 37 pacjentów (12%) z grupy TDF doświadczyło zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, jednak żadne z nich nie było poważne.

**Wnioski:** Zmiana na ryłpiwirynę, emtrycytabinę i alafenamid tenofowiru było równoważne z kontynuowanym leczeniem – ryłpiwiryna, emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru w utrzymaniu supresji wirusa, a także schemat był dobrze tolerowany po 48 tygodniach terapii. Te dane potwierdzają wytyczne dotyczące schematu ryłpiwiryna, emtrycytabina i alafenamid tenofowiru jako początkowa terapia osób zakażonych HIV-

#### Orkin 2018

**Cel:** Ocena skuteczności i bezpieczeństwa zmiany z terapii wzmocnionej inhibitorem proteazy z emtrycytabiną i dizoproksylem tenofowiru na jednotabletkowy schemat darunawir, kobicystat, emtrycytabina i alafenamid tenofowiru po 48 tygodniach u dorosłych pacjentów z supresją wirerii zakażonych HIV-1 (EMERALD).

**Metodyka:** EMERALD to randomizowane, z grupą kontrolną, otwarte, międzynarodowe, wieloośrodkowe badanie, przeprowadzone w 109 ośrodkach w 9 państwach w Ameryce Północnej i Europie. Do badania włączano dorosłych pacjentów zakażonych HIV-1, którzy są po wcześniejszej terapii, mają supresję wirerii (HIV-1 RNA <50 kopii/ml przez ≥2 miesiące; wirerii między 50-200 kopii/ml jest dopuszczalna w ciągu 12 miesięcy przed badaniem) oraz pacjenci, którzy nie mieli odpowiedzi wirusologicznej podczas terapii niezawierającej darunawiru. Pacjentów zrandomizowano do grupy darunawir (800 mg), kobicystat (150 mg), emtrycytabina (200 mg) i alafenamid tenofowiru (10 mg), gdzie otrzymywali dawkę raz dziennie przez 48 tygodni.

**Wyniki:** Badanie rozpoczęło się 1 kwietnia 2015 r., a data odcięcia to 24 luty 2017 r. Z 1141 pacjentów (763 w grupie badanej, 378 w grupie kontrolnej) 664 (58%) otrzymywało wcześniej 5 lub więcej terapii antyretrowirusowych, a 169 osób (15%) nie uzyskało odpowiedzi wirusologicznej na terapii niezawierającej darunawiru. Schemat badany był równoważny w stosunku do grupy kontrolnej w zakresie nawrotu wirusologicznego (19/763 (2,5%) pacjentów w grupie badanej vs 8/378 (2,1%) pacjentów w grupie kontrolnej (95% CI [1·5 - 2·2] p<0·0001). Nie zaobserwowano oporności na jakikolwiek lek. Ze względu na zdarzenia niepożądane 11/763 pacjentów (1%) z grupy badanej i 4/378 (1%) musiało zrezygnować z terapii. Zdarzenia niepożądane w stopniu 3-4 zaobserwowano z podobną częstotliwością (7% grupa badania, 8% grupa kontrolna). Była mała różnica nieistotna klinicznie, ale istotna statystycznie różnica między grupami w zakresie całkowitego cholesterolu do cholesterolu HDL (0,2 [SD 1,1] vs 0,1 [1,1], p=0,010). Zaobserwowano jedno poważne zdarzenie niepożądane – zapalenie trzustki w grupie badanej, które zostało uznane jako prawdopodobnie związane z leczeniem.

**Wnioski:** Dane z badania wykazały skuteczność i bezpieczeństwo schematu jednotabletkowego - darunawir, kobicystat, emtrycytabina i alafenamid tenofowiru jako potencjalną zmianę terapii w leczeniu dorosłych pacjentów z supresją wirerii.

Orkin 2017b – abstrakt konferencyjny przedstawiający dane zawarte w publikacji pełnotekstowej *Orkin 2018*.



**Post 2017 (badanie NCT02121795)**

**Cel:** Ocena skuteczności i bezpieczeństwa zmiany leczenia z FTC/TDF na FTC/TAF w oparciu o trzeci lek w schemacie (wzmocniony inhibitor proteazy [PI] vs. niewzmocniony trzeci czynnik).

**Metodyka:** Przeprowadzono 48-tygodniową analizę podgrup w oparciu o trzeci lek w schemacie z randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania na dorosłych pacjentach z supresją wirusologiczną, w którym porównano grupę stosującą schemat zawierający FTC / TDF z przejściem na leczenie schematem zawierającym FTC / TAF w porównaniu z grupą kontynuacją leczenia FTC / TDF, przy niezmiennym trzecim leku w schemacie. (publikacja Post 2017 odnosi się do tego samego badania co publikacja Raffi 2017 – przyp. analityka)

**Wyniki:** Randomizacji poddano 668 pacjentów, z czego 663 otrzymało co najmniej jedną dawkę badanego leku (333 przeszło na FTC/TAF i 330 pozostało na FTC/TDF, każda grupa z wyjściowym trzecim lekiem w schemacie stratyfikowanym względem w ramach wcześniejszego schematu leczenia (wzmocnione inhibitory proteaz (PI) - 46%, niewzmocniony trzeci lek w schemacie - 54%). W 48. tygodniu zaobserwowano znaczące różnice w biomarkerach nerkowych i gęstości mineralnej kości, na korzyść FTC / TAF w porównaniu z FTC / TDF ( $p < 0,05$  dla wszystkich biomarkerów), z podobną poprawą w ramieniu FTC / TAF u tych, którzy otrzymali wzmocniony PI w porównaniu z niewzmocnionym trzecim lekiem w schemacie. W 48. tygodniu wskaźniki pozytywnej odpowiedzi wirusologicznej były podobne w ocenianych grupach w przypadku tych pacjentów, którzy otrzymali wzmocniony PI (FTC / TAF 92%, FTC / TDF 93%) i tych, którzy otrzymali niewzmocniony trzeci lek w schemacie (97% w porównaniu z 93%).

**Wnioski:** Pacjenci z supresją wirusologiczną zmieniający leczenie z FTC / TDF na FTC / TAF, utrzymali wysokie wskaźniki supresji wirusologicznej, podczas gdy parametry bezpieczeństwa nerek i kości uległy poprawie, niezależnie od tego, czy pacjenci otrzymywali wzmocniony PI czy niewzmocniony trzeci lek w schemacie. FTC / TAF ma przewagę w zakresie bezpieczeństwa nad FTC / TDF i może stanowić ważną opcję jako rdzeń schematów zawierających nienukleozydowe inhibitory odwróconych transkryptaz podawane z różnymi trzecimi substancjami czynnymi.

**Post 2017b (badanie GS-US-292-0112)**

**Cel:** Długookresowa ocena bezpieczeństwa schematu E/C/F/TAF u dorosłych z łagodnym do umiarkowanym zaburzeniem niewydolności nerek z określonym przez protokół badania ukierunkowaniem na bezpieczeństwo nerek i kości. Okres leczenia wynosił 2 lata.

**Metodyka:** Randomizowane, jednoramienne, wielośrodkowe, otwarte badanie kliniczne III fazy. Osoby zakażone HIV-1 (w wieku > 18 lat) zostały włączone do kohorty 1 (zmiana) o ile nie miały historii oporności na elwitegrawir, TDF lub FTC; stężenie RNA HIV-1 w osoczu na niewykrywalnym poziomie przez co najmniej 6 miesięcy poprzedzających wizytę przesiewową, i przy poziomie HIV-1 RNA <50 kopii / ml w trakcie badania przesiewowego, eGFR<sub>CG</sub> (CG, Cockcroft-Gault) 30-69 ml / min, liczba komórek CD4+  $\geq 50$  / ml i stabilna czynność nerek (stężenie kreatyniny w surowicy co najmniej raz w ciągu 3 miesięcy po badaniu przesiewowym nie różniące się  $\geq 25\%$  od stężenia kreatyniny w surowicy w badaniu przesiewowym) oraz kontrolowana przyczyna CKD bez zmian w postępowaniu klinicznym przez 3 miesiące od poziomu bazowego. Wykluczono pacjentów z dodatnim antygenem powierzchniowym wirusa zapalenia wątroby typu B lub zapalenia wątroby typu C lub nową chorobą definiującą AIDS w ciągu 30 dni po badaniu przesiewowym.

**Wyniki:** W badaniu 242 pacjentów ze stwierdzoną supresją wirusologiczną, zakażonych wirusem HIV z klirens kreatyniny 30-69 ml / min, przeszło na leczenie schematem elwitegrawir / kobicystat / emtrycytabinę / alafenamid tenofowiru. Uczestnicy mieli stabilny klirens kreatyniny, znaczące i trwałą poprawę w zakresie białkomoczu, albuminurii i białkomoczu kanalikowym ( $P < 0,001$ ) oraz znaczący wzrost gęstości kości biodrowej i kręgosłupa po 96 tygodniach ( $P < 0,001$ ). Osiemdziesiąt osiem procent utrzymywało poziom HIV-1 RNA < 50 c / ml w 96 tygodniu.

**Wnioski:** Pacjenci z wcześniej istniejącym łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek, którzy zmienili leczenie na E/C/F/TAF, nie wykazywali zmian w eGFR, podczas gdy białkomocz, czynność

bliższych kanalików nerkowych i BMD znacząco poprawiły się w ciągu 2 lat. Należy zwrócić uwagę, że uczestnicy badania z poziomem CrCl < 50 ml / min, którzy wymagali dostosowania dawki zarówno dla TDF, jak i emtrycytabiny, wykazywali zmiany w wyniku eGFR i funkcji kanalikowej podobne do uczestników badania z CrCl > 50 ml / min po 96 tygodniach od zmiany leczenia E/C/F/TAF podawany raz dziennie bez dostosowywania dawki. Uzyskane wyniki uzasadniają stosowanie pojedynczej tabletki E/C/F/TAF u osób zakażonych HIV z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek bez konieczności dostosowania dawki. Obecnie trwają badania u tych pacjentów, którzy cierpią na ciężkie zaburzenie czynności nerek.

### **Dejesus 2018 (badanie NCT01815736)**

**Cel:** W poprzednim badaniu obejmującym dorosłych pacjentów zakażonych wirusem HIV z supresją wirusologiczną wykazano przewagę w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa po przejściu na leczenie zawierające alafenamid tenofowiru (TAF) w porównaniu z kontynuacją leczenia na schemacie fumaranu dizoproksylu tenofowiru (TDF) po 48 tygodniu leczenia. Niniejsze badanie przedstawia dane długookresowe – po 96 tygodniach.

**Metodyka:** W tym randomizowanym, czynnie kontrolowanym, wielośrodkowym, otwartym badaniu klinicznym, z hipotezą non-inferiority, randomizacji poddano dorosłych pacjentów z supresją wirusologiczną (HIV-1 RNA <50 kopii / ml) w stosunku 2: 1 do grupy otrzymującej schemat podawany raz na dobę, w postaci pojedynczej tabletki, zawierającej elwitegrawir, kobicystat, emtrycytabinę i alafenamid tenofowiru (grupa TAF) lub do grupy kontynuującej jeden z czterech schematów leczenia zawierających TDF (grupa TDF) przez 96 tygodni. Oceniono skuteczność (RNA HIV-1 <50 kopii / ml z zastosowaniem algorytmu FDA) oraz predefiniowane punkty końcowe związane z czynnością nerek i gęstością kości w 96. tygodniu terapii.

**Wyniki:** Do badania włączono 1436 uczestników (TAF n = 959, TDF n = 477). W 96. tygodniu TAF był lepszy od TDF pod względem skuteczności wirusologicznej: TAF 93% vs TDF 89% dla RNA HIV-1 <50 kopii / ml (różnica 3,7%, 95% CI: 0,4% do 7,0%). Poprawa gęstości kości biodrowej i kręgosłupa (BMD) w przypadku osób przypisanych do TAF vs utrzymała się do 96 tyg. (p <0,001). Znaczącą poprawę w stosunkach białka w moczu lub albumin do kreatyniny obserwowano również wśród pacjentów z grupy TAF w porównaniu z TDF w tygodniu 96 (p <0,001). W grupie TAF nie odnotowano przypadków stwierdzonej przez badacza bliższej tubulopatii nerkowej w porównaniu z jednym takim przypadkiem w grupie TDF.

**Wnioski:** Przejście na E/C/F/TAF wiązało się ze statystycznie istotnymi korzyściami w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa w porównaniu z pozostaniem na standardowym schemacie leczenia opartym na TDF.

### Daar 2018

**Cel:** Ocena skuteczności i bezpieczeństwa zmiany na terapię z ustaloną dawką skojarzenia biktegrawir + emtrycytabina + alafenamid tenofowiru z terapii wzmocnionej inhibitorem proteazy u dorosłych pacjentów z supresją wirusologiczną zakażonych HIV-1.

**Metodyka:** Badanie wielośrodkowe, randomizowane, otwarte III fazy. Badanie z grupą kontrolną i hipotezą non-inferiority. Włączona populacja to dorośli z zakażeniem HIV-1 z 121 centrów leczniczych w 10 państwach. Uczestnicy badania mieli: ≥18 lat, szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej ≥50 ml na minutę, supresję wirusologiczną (HIV RNA <50 kopii/ml) przez 6 miesięcy lub więcej przed badaniem przesiewowym oraz byli leczeni schematem zawierającym wzmocniony atazanawir lub darunawir z emtrycytabiną i dizoproksylem tenofowiru lub abakawirem i lamiwudyną. Pacjenci byli przydzieleni do grupy biktegrawiru, w której otrzymywali raz dziennie biktegrawir (50 mg), emtrycytabinę (200 mg) i alafenamid tenofowiru (25 mg) w 1 preparacie albo do grupy wzmocnionej terapii inhibitorem proteazy (pozostanie na podstawowej terapii zawierającej inhibitor proteazy) przez 48 tygodni.

**Wyniki:** Ostatecznie do badania włączono 578 pacjentów, z czego 577 było leczonych (290 pacjentów leczonych biktegrawirem i 287 wzmocnioną terapią inhibitorem proteazy). W 48 tygodniu badania pozostało 5 pacjentów (2%) w grupie biktegrawiru oraz w grupie wzmocnionego inhibitora proteazy, którzy mieli 50 kopii/mL lub więcej HIV-1 RNA (95-002% CI [2·5 - 2·5]), zatem przejście na terapię biktegrawirem było równoważne z kontynuowaniem leczeniem inhibitorem proteazy. Ogólna częstość i ciężkość występowania

zdarzeń niepożądanych była podobna pomiędzy grupami, jednakże ból głowy częściej występował w grupie biktęgrawiru. U 233 osób (80%) w grupie biktęgrawiru i 226 (79%) osób w grupie inhibitora proteazy wystąpiły zdarzenia niepożądane. 2 osoby w grupie biktęgrawiru i 1 w grupie inhibitora proteazy musiały zaprzestać terapii ze względu na zdarzenia niepożądane. 54 uczestników (19%) w grupie biktęgrawiru miało zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w porównaniu do 6 osób (2%) w drugiej grupie.

**Wnioski:** Stała dawka biktęgrawiru, emtrycytabiny i alafenamidu tenofowiru może być bezpieczną i efektywną alternatywą do dalszej terapii wzmocnionej inhibitorem proteazy u dorosłych z zakażeniem HIV-1.

#### **Flamm 2017 (badanie NCT02121795 - abstrakt)**

**Cel:** Ocena skuteczności i bezpieczeństwa TAF w porównaniu z TDF u dorosłych pacjentów zainfekowanych HIV z supresją wirusologiczną, rasy czarnej i nie czarnej po 96 tyg. leczenia

**Metodyka:** Randomizowane, podwójnie zaślepienie, podwójnie maskowane, czynnie kontrolowane. (publikacja Flamm 2017 odnosi się do tego samego badania co publikacja Raffi 2017 – przyp. analityka).

**Wyniki i wnioski:** Badanie obejmowało 333 pacjentów w ramieniu FTC/TAF oraz 330 w ramieniu FTC/TDF. Nie przeprowadzono analizy statystycznej dla różnic między badanymi grupami w zakresie leczenia i wyników wirusologicznych (liczba kopii mRNA HIV-1), według autorów publikacji FTC/TAF nie był gorszy od FTC/TDF w 48 i 96 tygodniu obserwacji. Takiej analizy nie przeprowadzono również w podziale na pacjentów rasy czarnej i innej. Średnia zmiana w liczbie komórek CD4 wynosiła 47 dla FTC/TAF oraz 84 dla FTC/TDF (rasa czarna) oraz odpowiednio 52 i 37 u pacjentów innej rasy (brak analizy statystycznej). W publikacji nie przedstawiono analizy statystycznej dla różnic w zakresie zdarzeń niepożądanych i nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych. Zmiana leczenia na FTC/TAF miała minimalny wpływ na poziom lipidów po 96 tygodniach. Zgodnie z wnioskami autorów publikacji, w 96 tygodniu terapii pacjenci rasy czarnej zainfekowani HIV FTC/TAF w porównaniu z FTC/TDF wykazywali wyższy wskaźnik supresji wirusologicznej, lepszy profil bezpieczeństwa związany z układem kostnym i nerkami i niewielki wzrost w poziomie lipidów, bez różnic terapeutycznych w zakresie stosunku całkowitego cholesterolu do HDL. Skuteczność i bezpieczeństwo FTC/TAF u pacjentów była zbliżona w przypadku rasy czarnej i nie czarnej. Biorąc pod uwagę zalety w zakresie bezpieczeństwa TAF w porównaniu z TDF w odniesieniu do czynności nerek, FTC/TAF stanowi ważny rdzeń terapii dla pacjentów rasy czarnej żyjących z HIV.

#### **Ograniczenia przedstawionych dowodów**

- Wyniki przedstawione we włączonych badaniach odnoszą się do porównania schematów opartych na TDF i TAF, należy jednak mieć na uwadze, że pacjenci włączani do badań mogli stosować różne substancje dodatkowe;
- Brak jest badań uwzględniających pacjentów, którzy przeszli ze stosowania schematów zawierających TAF na schematy zawierające TDF. Warto zwrócić uwagę, że aktualnie w Polsce około 5 razy więcej pacjentów stosuje schematy zawierające FTC/TAF w stosunku do FTC/TDF;

#### **Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Descovy**

##### ***Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania***

Chociaż wykazano, że skuteczna supresja wirusa za pomocą terapii przeciwretrowirusowej znacznie zmniejsza ryzyko przeniesienia zakażenia drogą płciową, nie można wykluczyć resztkowego ryzyka.

Należy przestrzegać środków ostrożności w celu uniknięcia zakażenia, zgodnie z wytycznymi krajowymi.

*Pacjenci zakażeni równocześnie HIV i wirusem zapalenia wątroby typu B lub C.*

Pacjenci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, leczeni przeciwretrowirusowo, są narażeni na zwiększone ryzyko ciężkich i mogących prowadzić do zgonu działań niepożądanych dotyczących wątroby.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Descovy u pacjentów zakażonych równocześnie HIV-1 i wirusem zapalenia wątroby typu C (ang. hepatitis C virus, HCV). Alafenamid

tenofowiru wykazuje aktywność przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu B (ang. hepatitis B virus, HBV). Przerwanie stosowania produktu Descovy u pacjentów zakażonych równocześnie HIV i HBV może być związane z ciężkim zaostrzeniem zapalenia wątroby. Pacjentów zakażonych równocześnie HIV i HBV, którzy przegrali stosowanie produktu Descovy, należy ściśle monitorować zarówno pod względem stanu klinicznego, jak i wyników badań laboratoryjnych, przez co najmniej kilka miesięcy po zaprzestaniu leczenia.

#### *Choroby wątroby*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Descovy u pacjentów ze znaczącymi zaburzeniami czynności wątroby.

U pacjentów z uprzednio istniejącym zaburzeniem czynności wątroby, w tym z przewlekłym czynnym zapaleniem wątroby, podczas skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej (ang. combination antiretroviral therapy, CART) częściej występują nieprawidłowości czynności wątroby, dlatego też należy ich obserwować zgodnie ze standardowym postępowaniem. Jeśli u tych pacjentów wystąpią objawy świadczące o nasileniu choroby wątroby, należy rozważyć przerwanie lub zaprzestanie leczenia.

#### *Masa ciała i parametry metaboliczne*

Podczas leczenia przeciwretrowirusowego może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Takie zmiany mogą być częściowo związane z opanowaniem choroby i stylem życia. W odniesieniu do lipidów, w niektórych przypadkach istnieją dowody, że zmiany te wynikają z leczenia, podczas gdy w odniesieniu do zwiększenia masy ciała nie ma przekonujących dowodów na powiązanie z konkretnym leczeniem. W monitorowaniu stężenia lipidów i glukozy we krwi należy kierować się ustalonymi wytycznymi leczenia zakażenia HIV. Zaburzenia gospodarki lipidowej należy leczyć w klinicznie właściwy sposób.

#### *Zaburzenia czynności mitochondriów po narażeniu w okresie życia płodowego*

Analogi nukleozydów i nukleotydów mogą w różnym stopniu wpływać na czynność mitochondriów, co jest w największym stopniu widoczne w przypadku stawudyny, dydanozyny i zydowudyny.

Zgłaszano występowanie zaburzeń czynności mitochondriów u niemowląt bez wykrywalnego HIV, narażonych w okresie życia płodowego i (lub) po urodzeniu na działanie analogów nukleozydów; dotyczyły one głównie schematów leczenia zawierających zydowudynę. Główne działania niepożądane, jakie zgłaszano, to zaburzenia czynności układu krwiotwórczego (niedokrwistość, neutropenia) i zaburzenia metabolizmu (nadmiar mleczanów, zwiększone stężenie lipazy). Zaburzenia te często były przemijające. Rzadko zgłaszano ujawniające się z opóźnieniem zaburzenia neurologiczne (zwiększenie napięcia mięśniowego, drgawki, zaburzenia zachowania). Obecnie nie wiadomo, czy tego typu zaburzenia neurologiczne są przemijające czy trwałe. Należy wziąć pod uwagę powyższe wyniki w przypadku każdego dziecka narażonego w okresie życia płodowego na działanie analogów nukleozydów i nukleotydów, u którego występują ciężkie objawy kliniczne, szczególnie neurologiczne, o nieznanym etiologii. Powyższe wyniki nie stanowią podstawy do odrzucenia obecnych zaleceń poszczególnych państw dotyczących stosowania u ciężarnych kobiet terapii przeciwretrowirusowej w celu zapobiegania wertykalnemu przeniesieniu HIV z matki na dziecko.

#### *Zespół reaktywacji immunologicznej*

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania CART wystąpić może reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów.

Zwykle reakcje tego typu obserwowane są w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*. Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia.

Podczas reaktywacji immunologicznej odnotowano również wystąpienie zaburzeń autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby), jednak czas do ich wystąpienia jest bardziej zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

#### *Pacjenci zakażeni HIV-1 z mutacjami*

Należy unikać podawania produktu Descovy pacjentom zakażonym HIV-1 z mutacją K65R wcześniej leczonym przeciwretrowirusowo.



### *Leczenie trzema nukleozydami*

Istnieją doniesienia o występowaniu dużego odsetka niepowodzeń wirusologicznych i pojawienia się oporności na wczesnym etapie po podawaniu dizoproksylu tenofowiru w skojarzeniu z lamiwudyną i abakawirem, jak również z lamiwudyną i dydanozyną w schemacie raz na dobę. Z tego powodu mogą wystąpić te same problemy w przypadku podawania produktu Descovy z trzecim analogiem nukleozydów.

### *Zakażenia oportunistyczne*

U pacjentów przyjmujących produkt Descovy, lub u których stosowana jest inna terapia przeciwwretrowirusowa, wciąż mogą rozwijać się zakażenia oportunistyczne oraz inne powikłania zakażenia HIV. Dlatego tacy pacjenci powinni pozostawać pod ścisłą obserwacją kliniczną prowadzoną przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu chorób związanych z HIV.

### *Martwica kości*

Mimo, iż uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem kortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, podwyższonym wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałemu stosowaniu CART. Należy poradzić pacjentom, by zwrócili się do lekarza, jeśli odczuwają bóle w stawach, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

### *Nefrotoksyczność*

Nie można wykluczyć potencjalnego ryzyka nefrotoksyczności w wyniku przewlekłej ekspozycji na małe stężenia tenofowiru ze względu na podawanie alafenamidu tenofowiru.

### *Równoczesne podawanie innych produktów leczniczych*

Nie zaleca się równoczesnego podawania produktu Descovy i niektórych leków przeciwdrgawkowych (np. karbamazepina, okskarbazepina, fenobarbital i fenytoina), leków przeciwprątkowych (np. ryfampicyna, ryfabutyna, ryfapentyna), boceprewiru, dziurawca zwyczajnego i inhibitorów proteazy HIV (ang. protease inhibitor, PI) innych niż atazanawir, lopinawir i darunawir.

Produktu Descovy nie należy podawać równocześnie z produktami leczniczymi zawierającymi alafenamid tenofowiru, dizoproksyl tenofowiru, emtrycytabinę, lamiwudynę lub dipiwoksyl adefowiru.

## **Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### *Ciąża*

Nie przeprowadzono odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań produktu Descovy lub jego składników u kobiet w okresie ciąży. Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane (mniej niż 300 kobiet w ciąży) dotyczące stosowania alafenamidu tenofowiru u kobiet w ciąży. Dane otrzymane z dużej liczby (ponad 1000 kobiet w ciąży) zastosowań produktu w okresie ciąży wskazują jednak, że emtrycytabina nie wywołuje wad rozwojowych i nie działa szkodliwie na płód/novorodka.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu emtrycytabiny na parametry płodności, ciążę, rozwój płodu, przebieg porodu lub rozwój noworodka. Badania na zwierzętach dotyczące alafenamidu tenofowiru nie wykazały szkodliwego wpływu na parametry płodności, ciążę lub rozwój płodu.

Produkt Descovy należy stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przeważają nad możliwym ryzykiem dla płodu.

### *Karmienie piersią*

Nie wiadomo, czy alafenamid tenofowiru przenika do mleka ludzkiego. Emtrycytabina przenika do mleka ludzkiego. W badaniach na zwierzętach wykazano, że tenofowir przenika do mleka.

Brak wystarczających informacji dotyczących wpływu emtrycytabiny i tenofowiru na organizm noworodków i (lub) dzieci. Dlatego produktu Descovy nie należy stosować podczas karmienia piersią. W celu uniknięcia przeniesienia HIV na niemowlęta zaleca się, aby kobiety zakażone HIV w żadnym przypadku nie karmiły niemowląt piersią.

### *Płodność*

Brak danych dotyczących płodności po zastosowaniu produktu Descovy u ludzi. W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono wpływu emtrycytabiny i alafenamidu tenofowiru na przebieg kojarzenia zwierząt lub na parametry płodności.

### **Działania niepożądane - podsumowanie profilu bezpieczeństwa (na podstawie ChPL Descovy)**

#### *Podsumowanie profilu bezpieczeństwa*

Ocena działań niepożądanych opiera się na danych bezpieczeństwa stosowania uzyskanych z wszystkich badań II i III fazy, w których 3112 pacjentów zakażonych HIV-1 otrzymywało produkty lecznicze zawierające emtrycytabinę i alafenamid tenofowiru. W badaniach klinicznych z udziałem 866 dorosłych pacjentów dotychczas nieleczonych, otrzymujących emtrycytabinę i alafenamid tenofowiru z elwitegrawirem i kobicystatem w postaci jednej tabletki zawierającej 150 mg elwitegrawiru, 150 mg kobicystatu, 200 mg emtrycytabiny oraz 10 mg alafenamidu tenofowiru (w postaci fumaranu) (E/C/F/TAF) przez 144 tygodni, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: biegunka (7%), nudności (11%) i ból głowy (6%).

#### *Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych*

Działania niepożądane w tabeli poniżej zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstości występowania określone są w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) i niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ).

**Tabela 9. Zestawienie działań niepożądanych, na podstawie ChPL Descovy**

<b>Częstość występowania</b>	<b>Działanie niepożądane<sup>1</sup></b>
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Niezbyt często:	niedokrwistość <sup>2</sup>
Zaburzenia psychiczne	
Często:	niezwykłe sny
Zaburzenia układu nerwowego	
Często:	ból głowy, zawroty głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często:	nudności
Często:	biegunka, wymioty, ból brzucha, wzdęcia
Niezbyt często:	niestrawność
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często:	wysypka
Niezbyt często:	obrzęk naczynioruchowy <sup>2,3</sup> , świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Niezbyt często:	ból stawów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często:	zmęczenie

1. Z wyjątkiem obrzęku naczynioruchowego i niedokrwistości (patrz przypisy 2 i 3), wszystkie działania niepożądane zidentyfikowano w badaniach klinicznych z produktami zawierającymi F/TAF. Częstość występowania określono podczas 144 tygodni leczenia w badaniach klinicznych III fazy z E/C/F/TAF u 866 dorosłych pacjentów dotychczas nieleczonych (GS-US-292-0104 i GS-US-292-0111). 2 To działanie niepożądane nie było obserwowane w badaniach klinicznych z produktami zawierającymi F/TAF, ale zostało odnotowane w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu do obrotu emtrycytabiny podawanej z innymi lekami przeciwretrowirusowymi. 3 To działanie niepożądane zostało odnotowane dla emtrycytabiny po wprowadzeniu do obrotu, ale nie było obserwowane w randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych z emtrycytabiną z udziałem dorosłych ani dzieci i młodzieży zakażonych HIV. Kategorię częstości występowania „niezbyt często” oszacowano za pomocą obliczeń statystycznych na podstawie łącznej liczby pacjentów otrzymujących emtrycytabinę w tych badaniach klinicznych (n = 1 563).

### **Opis wybranych działań niepożądanych**

#### *Zespół reaktywacji immunologicznej*

U zakażonych HIV pacjentów z ciężkim niedoborem odporności, na początku stosowania CART może dojść do reakcji zapalnych na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne. Odnotowano



również wystąpienie zaburzeń autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby), jednak czas do ich wystąpienia jest bardziej zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

#### *Martwica kości*

Przypadki martwicy kości odnotowano głównie u pacjentów z ogólnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV lub długotrwałe stosujących CART. Częstość występowania tych przypadków jest nieznana.

#### *Zmiany w wynikach badań laboratoryjnych dotyczących lipidów*

W badaniach z udziałem pacjentów dotychczas nieleczonych, w obu leczonych grupach, grupie leczonej fumaranem alafenamidu tenofowiru i grupie leczonej fumaranem dizoproksylu tenofowiru, w 144. tygodniu odnotowano zwiększenie w stosunku do wartości początkowych następujących parametrów lipidowych mierzonych na czczo: stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu bezpośrednio transportowanego przez lipoproteinę niskiej gęstości (ang. low density lipoprotein, LDL) i lipoproteinę wysokiej gęstości (ang. high density lipoprotein, HDL) oraz triglicerydów. Mediana zwiększenia tych parametrów w stosunku do wartości początkowych była w 144. tygodniu większa w grupie leczonej E/C/F/TAF niż w grupie leczonej elwitegrawirem 150 mg/ kobicystatem 150 mg/emtrycytabiną 200 mg/dizoproksylem tenofowiru (w postaci fumaranu) 245 mg (E/C/F/TDF) ( $p < 0,001$  dla różnicy między leczonymi grupami dla stężenia cholesterolu całkowitego oraz cholesterolu LDL i HDL i triglicerydów na czczo). Mediana (Q1, Q3) zmiany względem wartości początkowej stosunku stężenia cholesterolu całkowitego do stężenia cholesterolu HDL w 144. tygodniu wynosiła 0,2 (-0,3; 0,7) w grupie leczonej E/C/F/TAF i 0,1 (-0,4; 0,6) w grupie leczonej E/C/F/TDF ( $p = 0,006$  dla różnicy między grupami leczonymi).

W badaniu prowadzonym z udziałem pacjentów ze zmniejszoną wiramią, przy zmianie schematu leczenia z emtrycytabiny/fumaranu dizoproksylu tenofowiru na produkt Descovy przy zachowaniu trzeciego leku przeciwretrowirusowego (badanie GS-US-311-1089), w grupie produktu Descovy obserwowano zwiększenie parametrów lipidów na czczo: cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL oznaczanego bezpośrednio oraz triglicerydów w odniesieniu do wartości początkowych w porównaniu z niewielką zmianą w grupie przyjmującej emtrycytabinę/fumaran dizoproksylu tenofowiru ( $p \leq 0,009$  dla różnicy pomiędzy grupami dla zmian w stosunku do wartości początkowej). W 96. Tygodniu zmiany mediany wartości dla cholesterolu HDL i glukozy na czczo lub stosunku cholesterolu całkowitego do cholesterolu HDL na czczo w stosunku do wartości początkowej w obu grupach były niewielkie. Żadna ze zmian nie została uznana za klinicznie istotną.

W badaniu z udziałem dorosłych pacjentów ze zmniejszonym mianem wirusa, u których zmieniono schemat leczenia abakawirem/lamiwudyną na produkt Descovy, kontynuując stosowanie trzeciego przeciwretrowirusowego produktu leczniczego (badanie GS-US-311-1717), wystąpiły minimalne zmiany w parametrach lipidów.

#### *Parametry metaboliczne*

Podczas leczenia przeciwretrowirusowego może zwiększyć się masa ciała oraz stężenie lipidów i glukozy we krwi.

#### *Dzieci i młodzież*

Bezpieczeństwo stosowania emtrycytabiny i alafenamidu tenofowiru oceniano w ciągu 48 tygodni w otwartym badaniu klinicznym (GS-US-292-0106), w którym zakażone HIV-1, dotychczas nielezione dzieci i młodzież w wieku od 12 do < 18 lat otrzymywały emtrycytabinę i alafenamid tenofowiru w skojarzeniu z elwitegrawirem i kobicystatem w postaci jednej tabletki. Profil bezpieczeństwa emtrycytabiny i alafenamidu tenofowiru podawanych z elwitegrawirem i kobicystatem u 50 pacjentów z grupy młodzieży był podobny do tego u dorosłych.

#### *Inne szczególne grupy pacjentów*

Pacjenci z niewydolnością nerek

Bezpieczeństwo stosowania emtrycytabiny i alafenamidu tenofowiru oceniano w ciągu 144 tygodni w otwartym badaniu klinicznym (GS-US-292-0112), w którym 248 pacjentów zakażonych HIV-1 dotychczas nieleczonych ( $n = 6$ ) lub ze zmniejszonym mianem wirusa ( $n = 242$ ), z lekką lub umiarkowaną niewydolnością nerek (oszacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego metodą Cockcrofta-Gaulta [eGFR<sub>CG</sub>]: 30-69 ml/min) otrzymywało emtrycytabinę i alafenamid tenofowiru w skojarzeniu

---

z elwitegrawirem i kobicystatem w postaci jednej tabletki. Profil bezpieczeństwa u pacjentów z lekką lub umiarkowaną niewydolnością nerek był podobny do tego u pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

Pacjenci zakażeni równocześnie HIV i HBV

Bezpieczeństwo stosowania emtrycytabiny i alafenamidu tenofowiru w skojarzeniu z elwitegrawirem i kobicystatem w postaci jednej tabletki (elwitegrawir/kobicystat/emtrycytabina/alafenamid tenofowiru [E/C/F/TAF]) oceniano u 72 pacjentów z równoczesnym zakażeniem HIV i HBV, leczonych przeciw HIV w otwartym badaniu klinicznym (GS-US-292-1249) przez 48 tygodni, którym zmieniono aktualny schemat leczenia przeciwretrowirusowego (obejmujący fumaran dizoproksylu tenofowiru [TDF] u 69 z 72 pacjentów) na E/C/F/TAF. Na podstawie tych ograniczonych danych stwierdzono, że profil bezpieczeństwa stosowania emtrycytabiny+alafenamidu tenofowiru w skojarzeniu z elwitegrawirem i kobicystatem w postaci jednej tabletki u pacjentów z równoczesnym zakażeniem HIV i HBV był podobny do tego u pacjentów zakażonych tylko HIV-1.

#### *Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych*

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

#### **Dodatkowe dane o bezpieczeństwie produktu Descovy**

W dniu 08.01.2019 r. przeprowadzono wyszukiwanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Descovy na stronach internetowych URPL, EMA, FDA.

Jedynie na stronach FDA odnaleziono informację, że nie ma dowodów na to, że stosowanie Descovy wiąże się problemami bezpieczeństwa pediatrycznego.

Źródło:

<https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/PediatricAdvisoryCommittee/UCM610725.pdf>

## 8. Zestawienie kosztów

Celem analizy było uproszczone zestawienie kosztów terapii FTC/TAF (Descovy) z terapią FTC/TDF (Truvada). W ramach kosztów uwzględniono jedynie koszty leków zawierających FTC/TAF oraz FTC/TDF (FTC/TAF – lek Descovy; FTC/TDF – lek Truvada i jego odpowiedniki), nie uwzględniono kosztów pozostałych substancji, które mogą stosować pacjenci. Na potrzeby niniejszego zestawienia założono, że jedyne koszty różnicujące to koszty leków FTC/TAF i FTC/TDF. Poniżej przedstawiono zestawienie kosztów terapii na podstawie danych otrzymanych przez Agencję z Krajowego Centrum ds. AIDS pismem znak DM.0760.00002.2019 z dnia 07.01.2019 r.

Należy zwrócić uwagę, że od listopada 2016 roku dostępne są leki generyczne dla leku Truvada (Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva – data dopuszczenia do obrotu przez EMA: 9.11.2016r.; Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka – 9.12.2016r.; Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan – 16.12.2016r.; Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. – 28.04.2017r.). W związku z pojawieniem się leków generycznych dla leku Truvada należy spodziewać się obniżenia kosztów leczenia schematami zawierającymi TDF/FTC. Na podstawie danych KC AIDS można założyć, że w ramach leków zawierających emtrycytabinę oraz dizoproksyl tenofowiru w Polsce stosowany jest jedynie lek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan.

**Tabela 10. Wykaz cen leków antyretrowirusowych zawierających FTC/TAF lub FTC/TDF, na podstawie danych Krajowego Centrum ds. AIDS**

Nazwa handlowa	Nazwa chemiczna	Cena aktualna na 31.12.2018r. (koszt miesięcznej terapii)
Descovy, 10/200mg, 30 tabletek	Emtricitabine/Tenofovir alafenamide	1 771,82 PLN
Descovy, 25/200mg, 30 tabletek	Emtricitabine/Tenofovir alafenamide	1 771,82 PLN
Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, 245/200 mg, 30 tabletek	Emtricitabine/Tenofovir disoproxil	53,38 PLN

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

Dodatkowo, również na podstawie danych Krajowego Centrum ds. AIDS, poniżej przedstawiono miesięczne koszty terapii złożonych zawierających lek Descovy oraz lek Truvada (na podstawie danych KC AIDS można wnioskować, że w ramach schematów zawierających lek opisany jako Truvada stosowany jest lek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan), wraz z liczbą pacjentów stosujących poszczególne terapie.

**Tabela 11. Koszty terapii złożonych zawierających lek Descovy lub Truvada (wraz z odpowiednikami), na podstawie danych Krajowego Centrum ds. AIDS**

Schemat	Liczba pacjentów	Koszt 30-dniowej terapii
<b>Schematy zawierające FTC/TAF</b>		
DESCOVY / TIVICAY	1 039	3 706,97 PLN
DESCOVY / REZOLSTA	979	3 338,29 PLN
DESCOVY / NORVIR / PREZISTA	403	1 989,91 PLN
DESCOVY / ISENTRES	309	3 511,52 PLN
DESCOVY / KALETRA	237	2 831,78 PLN
DESCOVY / EVOTAZ	154	3 388,58 PLN
DESCOVY / VIRAMUNE XR	114	2 027,78 PLN
DESCOVY / NORVIR / REYATAZ	70	2 899,12 PLN
DESCOVY / NORVIR / PREZISTA / TIVICAY	17	3 925,06 PLN
DESCOVY / STOCRIN	17	2 343,14 PLN
DESCOVY / REZOLASTA / TIVICAY	16	5 273,44 PLN
DESCOVY / ISENTRESS / NORVIR / PREZISTA	12	3 729,61 PLN
<b>Schematy zawierające FTC/TDF</b>		
TRUVADA / TIVICAY	121	1 988,53 PLN
TRUVADA / NORVIR / PREZISTA	118	271,47 PLN
TRUVADA / ISENTRESS	109	1 046,98 PLN
TRUVADA / REZOLSTA	86	1 619,85 PLN

---

TRUVADA / KALETRA	76	1 113,34 PLN
TRUVADA	38	53,38 PLN
TRUVADA / NORVIR / REYATAZ	21	1 180,68 PLN
TRUVADA / STOCRIN	14	2 343,14 PLN
TRUVADA / VIRAMUNE XR	11	309,34 PLN
TRUVADA / EVOTAZ	11	1 670,14 PLN

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 opisany jako Truvada (najprawdopodobniej cena dotyczy leku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan) mieszczą się w zakresie od 53,38 PLN do 2 343,14 PLN.

Łączna liczba pacjentów stosujących lek Descovy to 3 367, natomiast liczba pacjentów stosujących lek Truvada (najprawdopodobniej odpowiednik – Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan) to 605.

## 9. Podsumowanie

### 9.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

#### 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.

Zgodnie z pismem skierowanym przez Agencję do Ministra Zdrowia, znak OT.4320.23.2018.JC\_PK.9 z dnia 27.12.2018 r., zakres prac związanych z niniejszym raportem został ograniczony. W ramach analizy klinicznej przedstawiony zostanie jedynie skrótowy opis wyników odnalezionych i włączonych badań. Analiza ekonomiczna zostanie ograniczona do zestawienia kosztów dobowej/ miesięcznej terapii wyszczególnionym w zleceniu lekiem DESCOVY oraz lekiem TRUVADA (wraz z lekami generycznymi). Natomiast opis rekomendacji zostanie ograniczony do krótkiego podsumowania polskich, europejskich i światowych (WHO) rekomendacji klinicznych w zakresie stosowania TAF oraz rekomendacji refundacyjnych dla leku DESCOVY.

#### Problem zdrowotny

Zespół nabytego upośledzenia odporności (Acquired Immunodeficiency Syndrome, AIDS) jest wywoływany przez wirus HIV (Human Immunodeficiency Virus), który wykazuje powinowactwo do komórek układu odpornościowego, zwłaszcza do limfocytów CD4 (limfocyty T pomocnicze, mające na błonie komórkowej cząsteczkę CD4), jak również do monocytów i komórek nabłonkowych Langerhansa. Wirus namnaża się w ww. komórkach, następnie niszczy je, co prowadzi do stopniowego upośledzenia odporności komórkowej, a w konsekwencji do zespołu nabytego upośledzenia odporności, charakteryzującego się występowaniem wielu zakażeń oportunistycznych oraz nowotworów. AIDS nie jest samodzielną jednostką chorobową. Stanowi zespół objawów wielu chorób pojawiających się w wyniku upośledzenia odporności. Jest końcowym stadium zakażenia HIV, występującym zazwyczaj po wielu latach trwania infekcji.

#### Alternatywne technologie medyczne

Na potrzeby niniejszego raportu, zgodnie z sugestią zawartą w zleceniu MZ, jako komparator dla schematów zawierających alafenamid tenofowiru (TAF) uwzględniano schematy zawierające dizoproksyl tenofowiru (TDF).

#### Rekomendacje kliniczne

W niniejszym opracowaniu przeprowadzono aktualizację rekomendacji klinicznych z Raportu 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). W opracowaniu ograniczono się do aktualizacji rekomendacji polskich (PTN), europejskich (EACS) oraz międzynarodowych. Dodatkowo przedstawiono rekomendacje brytyjskie – BHIVA oraz skrótowo francuskie (HAS) i zalecenia NHS England.

Wszystkie uwzględnione dokumenty podkreślają, że wybór schematu leczenia powinien być zawsze indywidualizowany, a nadrzędnym celem terapii antyretrowirusowej jest osiągnięcie supresji wirusologicznej.

Jako pierwsza linia leczenia u dorosłych pacjentów dotychczas nieleczonych antyretrowirusowo najczęściej rekomendowane są schematy złożone z 2 NRTI + dodatkowego leku innej klasy (PI, InI, NNRTI). 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. Jednak brak jest informacji o rekomendacji schematu TAF/FTC.



PTN 2018 rekomenduje rozpoczęcie leczenia połączeniem FTC/TAF lub ABC/3TC. W związku z rejestracją przez FDA oraz EMA preparatu FTC/TAF, połączenie to zastąpiło uprzednio rekomendowane połączenie TDF/FTC. W wytycznych PTN 2018 oraz EACS 2018 podkreślono związek ze stosowaniem TDF a nefrotoksycznością oraz odwapnieniem kości.

Rekomendacje PTN 2018, WHO 2016 oraz EACS 2018 podkreśliły fakt, iż istotnym postępowaniem 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. Wytyczne EACS 2018 wyszczególniają, iż TDF można zastąpić kombinacją zawierającą TAF, decyzja czy stosować TDF czy TAF zależy od indywidualnej charakterystyki pacjenta oraz dostępności danego leku. Zwrócono uwagę, że do czasu wydania rekomendacji dostępne są ograniczone dane dotyczące długoterminowego stosowania TAF. Jeżeli schemat nie zawiera wzmacniacza (booster) TAF i TDF mają podobne krótkookresowe ryzyko przerwania terapii z powodu działań niepożądanych związanych z nerkami i złamaniami kości. TAF w stosunku do TDF powinien być rozpatrywany jako lek pierwszego wyboru u pacjentów z ryzykiem chronicznej choroby nerek, współleczonych lekami nefrotoksycznymi, z osteoporozą lub postępującą osteopenią i historią podatności na złamanie kości oraz u pacjentów, którzy doświadczyli toksyczności związanej z TDF. Ze względu na ograniczone doświadczenie z TAF w ciąży nie jest on zalecany jako początkowa terapia. Rekomendacje BHIVA 2016 TAF i TDF stawiają na równi i decyzja o zastosowaniu danego leku jest indywidualna.

Dodatkowo warto zwrócić uwagę, że HAS w 2017 wydał opinię, iż TAF nie wykazuje korzyści klinicznych w ramach drugiej linii leczenia HIV. W przypadku dorosłych pacjentów Descovy stanowi alternatywę dla leku Truvada. U młodzieży i pacjentów z niewydolnością nerek (klirens kreatyniny  $\geq 30$  ml/min) Descovy stanowi opcję jedynie w przypadkach, w których nie jest możliwe stosowanie leczenia nie powodującego ryzyka uszkodzenia nerek i kości. Jego stosowanie musi iść z parze z monitorowaniem funkcji nerek, metabolizmu wapnia i fosforu oraz parametrów lipidowych.

Oprócz tego NHS England w 2017 roku, uwzględniając dane dla leczenia schematami E/C/F/TAF, rylpiwryna/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.

### **Rekomendacje refundacyjne**

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 27.12.2018 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego Descovy. W wyniku wyszukiwania odnaleziono sześć rekomendacji, w tym 5 było pozytywnych (SMC 2016, AWMSG 2016, CADTH 2016, IQWIG 2016 i NCPE 2016), a PBAC 2016 odroczyło wydanie rekomendacji. Wszystkie rekomendacje wyszczególniają, iż decyzja dotyczy leczenia dorosłych i młodzieży (>12 lat, min. 35kg) zakażonych wirusem HIV typu 1 w połączeniu z innymi lekami antywirusowymi. Dodatkowo rekomendacja CADTH 2016 stawia warunek, iż koszt TAF/FTC (Descovy) nie powinien przekraczać kosztu TDF/FTC (Truvada). Natomiast SMC 2016 podkreśla, iż Descovy stanowi alternatywę dla leku Truvada.

Należy zwrócić uwagę, że od listopada 2016 roku dostępne są leki generyczne dla leku Truvada (Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva – data dopuszczenia do obrotu przez EMA: 9.11.2016r.; Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka – 9.12.2016r.; Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan – 16.12.2016r.; Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. – 28.04.2017r.). W związku z pojawieniem się leków generycznych dla leku Truvada należy spodziewać się obniżenia kosztów leczenia schematem TDF/FTC.

### **Wyniki analizy klinicznej**

Odnalezione dowody naukowe sugerują brak różnic w skuteczności klinicznej (m.in. supresja wirusologiczna – liczba kopii HIV-1 RNA  $< 50$  c/mL) dla porównania TAF vs TDF, jedynie w metaanalizie Tamuzi 2018 wykazano różnicę IS na korzyść TAF pod względem supresji wirusologicznej, jednak ze względu na wątpliwości metodologiczne Agencja wykonała obliczenia własne, które nie wykazały istotności statystycznej oszacowanej przez autorów różnicy. 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.

Również pod względem profilu bezpieczeństwa nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi schematami leczenia, poza gęstością mineralną kości i markerami funkcjonowania nerek



(różnica IS na korzyść TAF), nie odnotowano jednak różnic w częstości przerywania terapii z powodu toksyczności związanej z kośćmi lub nerkami czy częstością złamań kości.

### **Zestawienie kosztów**

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 opisany jako Truvada (najprawdopodobniej cena dotyczy leku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan) mieszczą się w zakresie od 53,38 PLN do 2 343,14 PLN.

### **Stanowisko ekspertów klinicznych**

W toku niniejszej sprawy wystąpiono o opinie do 3 ekspertów klinicznych. Do dnia ukończenia niniejszego raportu nie otrzymano żadnej opinii eksperckiej.

Agencja otrzymała opinię Konsultanta Krajowego w dziedzinie farmakologii klinicznej – prof. dr hab. n. med. Bogusław Okopień – jako załącznik do pisma przekazującego dane kosztowe Krajowego Centrum ds. AIDS, szczegółowa opinia przedstawiona została w rozdziale „5. Opinie ekspertów”.

## 10. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne	
<b>Arribas 2017</b>	Arribas J., Thompson M., Sax P., Haas B., McDonald C., Wohl D., DeJesus E., Clarke A., Guo S., Wang H., Randomized, Double-Blind Comparison of Tenofovir Alafenamide (TAF) vs Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF), Each Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine (E/C/F) for Initial HIV-1 Treatment: Week 144 Results, <i>J Acquir Immune Defic Syndr</i> 2017;75:211–218)
<b>Daar 2018</b>	Daar E., DeJesus E., Ruane P., Crofoot G., Oguchi G., Creticos C., Rockstroh J., Molina J-M., Koenig E., Liu Y., Custodio J., Andreatta K., Graham H., Cheng A., Martin H., Quirk E., Efficacy and safety of switching to fixed-dose bicittegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from boosted protease inhibitor-based regimens in virologically suppressed adults with HIV-1: 48 week results of a randomised, open-label, multicentre, phase 3, non-inferiority trial, <i>Lancet HIV</i> 2018, June 17 2018, 1-10
<b>DeJesus 2017</b>	DeJesus E., Ramgopal M., Crofoot G., Ruane P., LaMarca A., Mills A., Martorell C., Wet J de, Stelbrink H., Molina J-M., Post F., Valero I., Porter D, Liu Y., Cheng A., Quirk E., SenGupta D., Cao H., Switching from efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide coformulated with rilpivirine and emtricitabine in virally suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3b, non-inferiority study, <i>Lancet HIV</i> 2017; 4: e205–13
<b>DeJesus 2018</b>	DeJesus E., Haas B., Segal-Maurer S., Ramgopal M., Mills A., Margot N., Liu Y-P., Makadzange T., McCallister S., Superior Efficacy and Improved Renal and Bone Safety After Switching From a Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF)- to a Tenofovir Alafenamide (TAF)-based Regimen Through 96 Weeks of Treatment, <i>AIDS Research and Human Retroviruses</i> , vl 34, 1-24
<b>Flamm 2017</b>	Flamm J., Vanig T., Gathe J., Kinder C., Para M., Rashbaum B., Segal-Maurer S., Shamblaw D., Wohlfeiler M., Young B., Zurawski C., Rhee M.S., Efficacy and Safety of Tenofovir Alafenamide vs Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-Infected, Virologically Suppressed, Black and Nonblack Adults Through Week 96: Subgroup Analysis of a Randomized Switch Study, <i>IDWeek</i> 2017, October 4–8, 2017, San Diego, CA (poster konferencyjny)
<b>Gallien 2018</b>	Gallien S., Massetti M., Flandre P., Leleu H., Descamps D., Lazaro E., Comparison of 48-week efficacies of elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide and nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitor-sparing regimens: a systematic review and network meta-analysis, <i>HIV Medicine</i> (2018), 1-13
<b>Gotham 2017</b>	Gotham D., Hill A., Pozniak A.L., Candidates for inclusion in a universal antiretroviral regimen: tenofovir alafenamide, <i>Curr Opin HIV AIDS</i> 2017, 12:324–333
<b>Hagins 2018</b>	Hagins D., Orkin C., Daar ES., Mills A., Brinson C., DeJesus E., Post FA., Morales-Ramirez J., Thompson M., Osiyemi O., Rashbaum B., Stellbrink H-J., Martorell C., Liu H., Liu Y-P., Porter D., Collins SE., SenGupta D., Das M., Switching to coformulated rilpivirine (RPV), emtricitabine (FTC) and tenofovir alafenamide from either RPV, FTC and tenofovir disoproxil fumarate (TDF) or efavirenz, FTC and TDF: 96-week results from two randomized clinical trials, <i>HIV Medicine</i> (2018), 19, 724--733
<b>Margot 2017</b>	Margot N., Cox S., Das M., McCallister S., Miller M.D., Callebaut C., Infrequent development of drug resistance in HIV-1-infected treatment-naïve subjects after 96 weeks of treatment-with elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide or elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate, <i>International Medical Press, Antiviral Therapy</i> 2017
<b>Margot 2017b</b>	Margot N.A., Wong P., Kulkarni R., White K., Porter D., Abram M.E., Callebaut C., Miller M.D., Commonly Transmitted HIV-1 Drug Resistance Mutations in Reverse-Transcriptase and Protease in Antiretroviral Treatment-Naïve Patients and Response to Regimens Containing Tenofovir Disoproxil Fumarate or Tenofovir Alafenamide, <i>The Journal of Infectious Diseases</i> 2017;215:920–7
<b>Margot 2018</b>	Margot N., Cox S., Das M., McCallister S., Miller M.D., Callebaut C., Rare emergence of drug resistance in HIV-1 treatment-naïve patients receiving elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide for 144 weeks, <i>Journal of Clinical Virology</i> 103 (2018) 37–42
<b>Orkin 2017</b>	Orkin C., DeJesus E., Ramgopal M., Crofoot G., Ruane P., LaMarca A., Mills A., Vandercam B., de Wet J., Rockstroh J., Lazzarin A., Rjnders B., Podzamczar D., Thalmé A., Stoeckle M., Porter D., Liu H.C., Cheng A., Quirk E., SenGupta D., Cao H., Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide coformulated with rilpivirine and emtricitabine in virally suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3b, non-inferiority study, <i>Lancet HIV</i> 2017
<b>Orkin 2017b</b>	Orkin C., Molina J-M., Gallant J., Negredo E., Gathe J., Eron J., Van Landuyt E., Lathouwers E., Hufkens V., Petrovic,R., Opsomer M., Week 48 Results of EMERALD: A Phase 3, Randomized, Non-inferiority Study Evaluating the Efficacy and Safety of Switching from Boosted-protease Inhibitors (bPI) Plus Emtricitabine (FTC)/Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) Regimens to the Once Daily (QD), Single-tablet Regimen (STR) of Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (D/C/F/TAF) in Virologically Suppressed, HIV-1-infected Adults; Session: 188. <i>HIV: Modern ART, Friday, October 6, 2017</i> (abstrakt konferencyjny)
<b>Orkin 2018</b>	Orkin C., Molina J-M., Negredo E., Arribas J.R., Gathe J., Eron J.J., Van Landuyt E., Lathouwers E., Hufkens V., Petrovic R., Vanveggel S., Opsomer M., on behalf of the EMERALD study group, Efficacy and safety of switching from boosted protease inhibitors plus emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate regimens to single-tablet darunavir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide at 48 weeks in adults with virologically suppressed HIV-1 (EMERALD): a phase 3, randomised, non-inferiority trial, <i>Lancet HIV</i> 2018; 5: e23–34
<b>Post 2017</b>	Post F.A., Yazdanpanah Y., Schembri G., Lazzarin A., Reynes J., Maggiolo F., Yan M., Abram M.E., Tran-Muchowski C., Cheng A., Rhee M.S., Efficacy and safety of emtricitabine/tenofovir alafenamide (FTC/TAF) vs. emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (FTC/TDF) as a backbone for treatment of HIV-1 infection in virologically suppressed adults: subgroup analysis by third agent of a randomized, double-blind, active-controlled phase 3 trial, <i>HIV Clinical Trials</i> 2017

<b>Post 2017b</b>	Post F.A., Tebas P., Clarke A., Cotte L., MD, Short W.R., Abram M.E., Jiang S., Cheng A., Das M., Fordyce M.W., Switching to Tenofovir Alafenamide, Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine, in HIV-Infected Adults With Renal Impairment: 96-Week Results From a Single-Arm, Multicenter, Open-Label Phase 3 Study, (J Acquir Immune Defic Syndr 2017;74:180–184)
<b>Raffi 2017</b>	Raffi F., Orkin C., Clarke A., Slama L., Gallant J., Daar E., Henry K., Santana-Bagur J., Stein D.K., Bellos N., Scarsella A., Yan M., Abram M.E., Cheng A., Rhee M.S., Long-Term (96-Week) Efficacy and Safety After Switching From Tenofovir Disoproxil Fumarate to Tenofovir Alafenamide in HIV-Infected, Virologically Suppressed Adults, J Acquir Immune Defic Syndr 2017;75:226–231
<b>Tamuzi 2018</b>	Tamuzi J.L., Tshimwanga J.L., Nyandwe Hamama Bulabula A., Muyaya Muyaya L., Tenofovir Alafenamide versus Tenofovir Disoproxil Fumarate: Systematic Review and Meta-Analysis, Int J Pul & Res Sci 2(5): 555600
<b>Wang 2016</b>	Wang H., Lu X., Yang X., Xu N., The efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral regimens for HIV-1 therapy - Meta-analysis, Medicine (2016) 95:41(e5146)
<b>Rekomendacje kliniczne i finansowe</b>	
<b>AWMSG 2016</b>	<a href="http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2771">http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2771</a>
<b>BHIVA 2015/2016</b>	<a href="https://www.bhiva.org/file/RVYKzFwyxgil/treatment-guidelines-2016-interim-update.pdf">https://www.bhiva.org/file/RVYKzFwyxgil/treatment-guidelines-2016-interim-update.pdf</a>
<b>CADTH 2016</b>	<a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0470_complete_Descovy-Aug-26-16.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0470_complete_Descovy-Aug-26-16.pdf</a>
<b>EACS 2018</b>	<a href="http://www.eacsociety.org/files/2018_guidelines-9.1-english.pdf">http://www.eacsociety.org/files/2018_guidelines-9.1-english.pdf</a>
<b>HAS 2017</b>	<a href="https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-11/descovy_summary_ct16046.pdf">https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-11/descovy_summary_ct16046.pdf</a>
<b>IQWIG 2016</b>	<a href="https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:JpYd6tWqkc8J:https://www.iqwig.de/download/A16-30_Emtricitabin-Tenofovir-alafenamid_Kurzfassung_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_1-1.pdf+&amp;cd=2&amp;hl=pl&amp;ct=clnk&amp;gl=pl">https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:JpYd6tWqkc8J:https://www.iqwig.de/download/A16-30_Emtricitabin-Tenofovir-alafenamid_Kurzfassung_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_1-1.pdf+&amp;cd=2&amp;hl=pl&amp;ct=clnk&amp;gl=pl</a>
<b>NCPE 2016</b>	<a href="http://www.ncpe.ie/drugs/emtricitabine-tenofovir-alafenamide-descovy/">http://www.ncpe.ie/drugs/emtricitabine-tenofovir-alafenamide-descovy/</a>
<b>NHS 2016</b>	<a href="https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2017/03/f03-taf-policy.pdf">https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2017/03/f03-taf-policy.pdf</a>
<b>PBAC 2016</b>	<a href="https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:nmaZ1fQ9aq0J:https://m.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-07/files/tenofovir-alafenamide-emtricitabine-psd-july-2016.docx+&amp;cd=1&amp;hl=pl&amp;ct=clnk&amp;gl=pl">https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:nmaZ1fQ9aq0J:https://m.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-07/files/tenofovir-alafenamide-emtricitabine-psd-july-2016.docx+&amp;cd=1&amp;hl=pl&amp;ct=clnk&amp;gl=pl</a>
<b>PTN 2018</b>	<a href="http://www.ptnaids.pl/images/rekomendacje_ptn_aids_2018.pdf">http://www.ptnaids.pl/images/rekomendacje_ptn_aids_2018.pdf</a>
<b>SMC 2016</b>	<a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1619/emtricitabine_tenofovir_descovy_abb_final_july_2016_for_website.pdf">https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1619/emtricitabine_tenofovir_descovy_abb_final_july_2016_for_website.pdf</a>
<b>WHO 2016</b>	<a href="http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/208825/9789241549684_eng.pdf;jsessionid=90493E3582449F121E24A9EC11DE3C59?sequence=1">http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/208825/9789241549684_eng.pdf;jsessionid=90493E3582449F121E24A9EC11DE3C59?sequence=1</a>
<b>WHO 2018</b>	<a href="http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/273632/WHO-CDS-HIV-18.18-eng.pdf?ua=1">http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/273632/WHO-CDS-HIV-18.18-eng.pdf?ua=1</a>
<b>Pozostałe publikacje</b>	
<b>ChPL Desovy</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Descovy
<b>ChPL Truvada</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Truvada

## 11. Załączniki

### Załącznik 1. Strategie wyszukiwania publikacji

**Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (via Ovid), data ostatniego wyszukiwania 03.01.2019**

L.p.	Zapytanie	Liczba wyników
1	Human immunodeficiency virus 1/	60313
2	(HIV-1 or HIV1 or "HIV 1").af.	79485
3	HIV-I.af.	863
4	"Human immunodeficiency virus 1".af.	71034
5	"Human Immunodeficiency Virus Type 1".af.	15975
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	94827
7	Descovy.af.	33
8	tenofovir alafenamide/	642
9	"tenofovir alafenamide".af.	922
10	vemlidy.af.	14
11	(GS-7340 or "Gs 7340" or Gs7430).af.	91
12	7 or 8 or 9 or 10 or 11	959
13	Truvada.af.	1540
14	tenofovir disoproxil/	4897
15	"Tenofovir disoproxi".af.	4380
16	Viread.af.	979
17	("gs 1278" or gs-1278 or gs1278).af.	2
18	13 or 14 or 15 or 16 or 17	6039
19	6 and 12 and 18	124
20	6 and 12 and 18 (zakres lat 2017-2019)	53

**Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE (via PubMed), data ostatniego wyszukiwania 03.01.2019**

L.p.	Zapytanie	Liczba wyników
1	Search Human immunodeficiency virus 1[MeSH Terms]	74740
2	Search (HIV-1 or HIV1 or "HIV 1")	96724
3	Search HIV-I	96660
4	Search "Human immunodeficiency virus 1"	8869
5	Search "Human Immunodeficiency Virus Type 1"	19395
6	Search (((("Human Immunodeficiency Virus Type 1") OR "Human immunodeficiency virus 1") OR HIV-I) OR (((HIV-1 or HIV1 or "HIV 1")))) OR Human immunodeficiency virus 1[MeSH Terms]	98616
7	Search Descovy	51
8	Search ("GS-7340" [Supplementary Concept] OR "emtricitabine tenofovir alafenamide" [Supplementary Concept])	99
9	Search "tenofovir alafenamide"	262
10	Search vemlidy	105
11	Search (GS-7340 or "Gs 7340" or Gs7430)	100
12	Search (((((((GS-7340 or "Gs 7340" or Gs7430)))) OR vemlidy) OR "tenofovir alafenamide") OR (("GS-7340" [Supplementary Concept] OR "emtricitabine tenofovir alafenamide" [Supplementary Concept])) OR Descovy	283
13	Search Truvada	631
14	Search (Emtricitabine-Tenofovir Disoproxil Fumarate Drug Combination) OR Emtricitabine Tenofovir Disoproxil Fumarate Drug Combination	523

15	Search "Tenofovir disoproxi"	1899
16	Search Viread	6434
17	Search ("gs 1278" or gs-1278 or gs1278)	1
18	Search (((Truvada) OR ((Emtricitabine-Tenofovir Disoproxil Fumarate Drug Combination) OR Emtricitabine Tenofovir Disoproxil Fumarate Drug Combination)) OR "Tenofovir disoproxi") OR Viread) OR (((("gs 1278" or gs-1278 or gs1278))))	6477
19	Search (((((((Human immunodeficiency virus 1[MeSH Terms]) OR ((HIV-1 or HIV1 or "HIV 1")))) OR "Human immunodeficiency virus 1") OR "Human Immunodeficiency Virus Type 1") OR (((((((Human immunodeficiency virus 1[MeSH Terms]) OR ((HIV-1 or HIV1 or "HIV 1")))) OR "Human immunodeficiency virus 1") OR "Human Immunodeficiency Virus Type 1") AND HIV-I))) AND (((((((("gs 1278" or gs-1278 or gs1278)))) OR Viread) OR "Tenofovir disoproxil") OR (((Emtricitabine-Tenofovir Disoproxil Fumarate Drug Combination) OR Emtricitabine Tenofovir Disoproxil Fumarate Drug Combination))) OR Truvada)) AND (((((((GS-7340 or "Gs 7340" or Gs7430)))) OR vemlidy) OR "tenofovir alafenamide") OR (((("GS-7340" [Supplementary Concept] OR "emtricitabine tenofovir alafenamide" [Supplementary Concept]))) OR Descovy)	109
20	Search (((((((Human immunodeficiency virus 1[MeSH Terms]) OR ((HIV-1 or HIV1 or "HIV 1")))) OR "Human immunodeficiency virus 1") OR "Human Immunodeficiency Virus Type 1") OR (((((((Human immunodeficiency virus 1[MeSH Terms]) OR ((HIV-1 or HIV1 or "HIV 1")))) OR "Human immunodeficiency virus 1") OR "Human Immunodeficiency Virus Type 1") AND HIV-I))) AND (((((((("gs 1278" or gs-1278 or gs1278)))) OR Viread) OR "Tenofovir disoproxil") OR (((Emtricitabine-Tenofovir Disoproxil Fumarate Drug Combination) OR Emtricitabine Tenofovir Disoproxil Fumarate Drug Combination))) OR Truvada)) AND (((((((GS-7340 or "Gs 7340" or Gs7430)))) OR vemlidy) OR "tenofovir alafenamide") OR (((("GS-7340" [Supplementary Concept] OR "emtricitabine tenofovir alafenamide" [Supplementary Concept]))) OR Descovy) Filters: Publication date from 2017/01/01 to 2019/01/03; Humans	33

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library, data ostatniego wyszukiwania 03.01.2019

L.p.	Zapytanie	Liczba wyników
1	MeSH descriptor: [HIV-1] explode all trees	2546
2	"Human immunodeficiency virus 1"	1153
3	HIV-1 or HIV1 or "HIV 1"	5182
4	HIV-I	36
5	"Human Immunodeficiency Virus Type 1"	619
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	5362
7	Descovy	2
8	"tenofovir alafenamide"	223
9	vemlidy	0
10	GS-7340 or "Gs 7340" or Gs7430	5
11	#7 OR #8 OR #9 OR #10	224
12	Truvada	84
13	Emtricitabine-Tenofovir Disoproxil Fumarate Drug Combination	181
14	Emtricitabine Tenofovir Disoproxil Fumarate Drug Combination	309
15	"Tenofovir disoproxil"	1227
16	Viread	26
17	"gs 1278" or gs-1278 or gs1278	0
18	MeSH descriptor: [Tenofovir] explode all trees	810
19	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	1604
20	#6 AND #11 AND #19	97
21	#6 AND #11 AND #19 (zakres lat 2017-2019)	43



