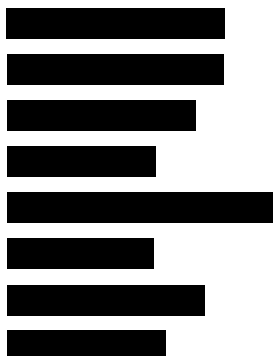


**OCENA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ I  
EKONOMICZNEJ ORAZ ANALIZA WPŁYWU NA  
BUDŻET PŁATNIKA DLA PRODUKTU  
LECZNICZEGO BIKTARVY®**

Wersja 2.0



## HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3  
31-038 Kraków  
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;  
Faks: +48 (0) 12 395-38-32  
www.hta.pl

Projekt zakończono: październik 2019

Niniejszy dokument został opracowany w nawiązaniu do zlecenia Ministra Zdrowia z dn. 22 maja 2019 r. (nr 110/2019) „Wykonanie studium efektywności finansowej produktu leczniczego biktęgravir/emtrycytabina/fumaron alafenamidu tenofoviru (Biktarvy)”.  
Zgodność opracowania z Wytycznymi oceny technologii medycznych (AOTMiT 2016) przedstawiono w Rozdz. Aneks C.

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

### Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.

ul. Postępu 17A  
02-676 Warszawa

Zamawiającego reprezentowali:

[REDACTED]

# Spis treści

<b>INDEKS SKRÓTÓW .....</b>	<b>5</b>
<b>1. PROBLEM ZDROWOTNY .....</b>	<b>9</b>
1.1. Zakażenie wirusem HIV .....	9
1.2. Opcje terapeutyczne .....	10
1.3. Epidemiologia.....	15
1.4. Wytyczne praktyki klinicznej .....	17
1.5. Rekomendacje finansowe .....	20
1.6. Finansowanie w Polsce.....	20
<b>2. ANALIZA DOWODÓW NAUKOWYCH DLA LEKU BIKTARVY® .....</b>	<b>23</b>
2.1. Wyszukanie badań klinicznych .....	23
2.2. Charakterystyka badań włączonych do analizy .....	24
2.2.1. Populacja uprzednio nieleczona z powodu infekcji HIV .....	24
2.2.2. Populacja uprzednio leczona z supresją HIV .....	24
2.3. Skuteczność kliniczna .....	25
2.4. Profil bezpieczeństwa .....	28
2.4.1. Profil bezpieczeństwa w populacji uprzednio nieleczonej .....	28
2.4.2. Profil bezpieczeństwa w populacji uprzednio leczonej z supresją HIV.....	32
2.4.3. Zdarzenia niepożądane w zależności od czasu trwania terapii .....	36
2.4.4. Zdarzenia niepożądane o szczególnej istotności klinicznej.....	37
2.5. Opracowania wtórne .....	37
2.6. Wnioski.....	40
<b>3. ANALIZA EKONOMICZNA.....</b>	<b>41</b>
3.1. Metodyka i sposób przeprowadzenia analizy .....	41
3.2. Koszty terapii ARV .....	45
3.3. Wyniki analizy .....	46
3.3.1. Analiza podstawowa .....	46
3.3.2. Analiza wrażliwości .....	47
3.4. Przeszukanie systematyczne – analizy ekonomiczne .....	48
3.4.1. Odnalezione analizy ekonomiczne.....	50
<b>4. ANALIZA WPLYWU NA BUDŻET PŁATNIKA.....</b>	<b>51</b>

4.1. Sposób przeprowadzenia analizy .....	51
4.2. Liczebność populacji docelowej.....	52
4.3. Rozpowszechnienie schematów ARV .....	55
4.4. Wydatki płatnika publicznego.....	58
4.5. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	59
<b>5. PODSUMOWANIE .....</b>	<b>61</b>
<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>65</b>
<b>SPIS TABEL .....</b>	<b>69</b>
<b>SPIS RYSUNKÓW.....</b>	<b>71</b>
<b>SPIS WYKRESÓW .....</b>	<b>72</b>
<b>ANEKS A. WYNIKI UZUPEŁNIAJĄCE .....</b>	<b>73</b>
<b>ANEKS B. PRZESZUKANIE SYSTEMATYCZNE .....</b>	<b>78</b>
<b>ANEKS C. ZGODNOŚĆ DOKUMENTU Z WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH (AOTMIT 2016).....</b>	<b>82</b>

## Indeks skrótów

<b>3TC</b>	Lamiwudyna
<b>95%CI</b>	95-procentowy przedział ufności <i>95% confidence interval</i>
<b>ABC</b>	Abakawir
<b>AE</b>	Zdarzenia niepożądane <i>Adverse events</i>
<b>AIDS</b>	Zespół nabytego niedoboru odporności <i>Acquired immunodeficiency syndrom</i>
<b>ARV</b>	Przeciwwretrowirusowy <i>Antiretriviral</i>
<b>ATV</b>	Atazanawir
<b>BIA</b>	Analiza wpływu na budżet <i>Budget impact analysis</i>
<b>BIC</b>	Biktegrawir
<b>c</b>	Kobicystat
<b>CCR-5</b>	Inhibitor koreceptora CCR5 <i>CCR5 inhibitor</i>
<b>CrCl</b>	Klirens kreatyniny <i>Creatinine clearance</i>
<b>DR-AE</b>	Zdarzenia niepożądane związane z lekiem <i>Drug-related adverse events</i>
<b>DR-SAE</b>	Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z lekiem <i>Drug-related serious adverse-events</i>
<b>DTG</b>	Dolutagrewir
<b>DOR</b>	Dorawiryna
<b>DRV</b>	Darunawir
<b>eGFR</b>	Szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej <i>Estimated glomerular filtration rate</i>
<b>EVG</b>	Elwitegrawir
<b>EFV</b>	Efawirenz
<b>FI</b>	Inhibitor fuzji <i>fusion inhibitor</i>
<b>FTC</b>	Emtrycytabina
<b>FU</b>	Okres obserwacji <i>Follow up</i>
<b>HBV</b>	Wirus zapalenia wątroby typu B <i>Hepatitis B virus</i>
<b>HIV</b>	Ludzki wirus niedoboru odporności <i>Human immunodeficiency virus</i>
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych <i>Health technology assessment</i>
<b>INI</b>	Inhibitor transferu łańcucha integrazy <i>Integrase inhibitor</i>

<b>mITT</b>	Analiza zgodna z zamiarem leczenia (zmodyfikowana) <i>Modified intention-to-treat</i>
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>N</b>	Liczba pacjentów
<b>NNRTI</b>	Nienukleozydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy <i>Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor</i>
<b>NRTI</b>	Nukleozydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy <i>Nucleoside reverse transcriptase inhibitor</i>
<b>OR</b>	Iloraz szans <i>Odds ratio</i>
<b>PI</b>	Inhibitor proteazy <i>Protease inhibitor</i>
<b>PK</b>	Punkt końcowy
<b>PP</b>	Analiza w populacji zgodnej z protokołem badania <i>Per-protocol</i>
<b>PPZ</b>	Program Polityki Zdrowotnej
<b>r</b>	Rytonawir
<b>RAL</b>	Raltegrawir
<b>RNA</b>	Kwasy rybonukleinowe <i>Ribonucleic acid</i>
<b>RR</b>	Ryzyko względne <i>Relative risk</i>
<b>SAE</b>	Poważne zdarzenia niepożądane <i>Serious adverse events</i>
<b>STR</b>	Schematy jednotabletkowe <i>Single-tablet regimen</i>
<b>TAF</b>	Alafenamid tenofowiru
<b>TDF</b>	Dizoproksyl tenofowiru
<b>TR-AE</b>	Zdarzenia niepożądane związane z terapią <i>Treatment-related adverse events</i>
<b>TR-SAE</b>	Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z terapią <i>Treatment-related serious adverse events</i>

## NAJWAŻNIEJSZE INFORMACJE

- Zakażenie HIV stanowi jedno z największych wyzwań dla zdrowia publicznego na całym świecie. Szacuje się, że wirus ten jest odpowiedzialny za zgon ponad 35 mln osób, w tym 940 tys. jedynie w roku 2017.
- Dostępnych jest wiele skutecznych opcji terapeutycznych, które pozwalają na osiągnięcie supresji wirusa, a co za tym idzie redukcję ryzyka powikłań i transmisji wirusa, jednakże terapia musi być prowadzona do końca życia. W związku z tym istnieje ciągła potrzeba upraszczania stosowanych schematów i wprowadzania nowych, lepiej tolerowanych leków, tak aby zapewnić możliwie wysoką adherencję wśród leczonych pacjentów oraz zmniejszyć ryzyko wystąpienia zarówno wczesnych, jak i późnych toksyczności.
- Wytyczne praktyki klinicznej jako schemat inicjujący zalecają połączenie leku z klasy inhibitorów integrazy (INI) z dwoma lekami klasy nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NRTI, *backbone*). U pacjentów skutecznie leczonych istnieje możliwość zamiany stosowanego schematu w celu optymalizacji terapii. Preferowane są opcje jednotabletkowe.
- W Polsce realizowany jest Program Polityki Zdrowotnej „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce”, którego celem jest zapewnienie pacjentom dostępu do skutecznych i bezpiecznych opcji terapeutycznych. W dniu 19 kwietnia 2019 r. leczeniem ARV (antyretrowirusowym) w ramach programu objętych było 11 390 osób.
- Biktarvy® to preparat trójskładnikowy, zawierający w składzie lek klasy INI, wskazany w leczeniu zakażenia HIV-1 u dorosłych pacjentów bez potwierdzonej obecnie lub w przeszłości oporności wirusologicznej na klasę INI, emtrycyabinę lub tenofowir.
- Biktarvy® to preparat trójskładnikowy zawierający INI, FTC oraz TAF, czyli najbardziej korzystne połączenie leków ARV, dlatego rekomendowany jest jako opcja preferowana u pacjentów z zakażeniem HIV wcześniej nieleczonych (na równi ze schematami zawierającymi DTG). Może być on stosowany także u chorych, u których uzyskano supresję HIV w celu optymalizacji dotychczasowej terapii.
- Lek Biktarvy® może być stosowany w szerokiej populacji, w tym u pacjentów z infekcją HIV/HBV, a także u chorych z umiarkowaną niewydolnością nerek ( $\geq 30$  ml/min). Terapia tym lekiem może być rozpoczęta niezwłocznie, bez konieczności wykonywania testu HLA-B\*5701, a brak dodatkowego, czwartego składnika (tzw. booster) ogranicza liczbę potencjalnych interakcji lekowych.
- Skuteczność Biktarvy® u pacjentów wcześniej nieleczonych oraz u wcześniej leczonych z supresją HIV w porównaniu do najczęściej stosowanych opcji terapeutycznych (w tym opartych o DTG, EVG/c, PI wzmacniane boosterem) została potwierdzona w wysokiej jakości badaniach klinicznych.
- U pacjentów rozpoczynających leczenie ARV stosowanie Biktarvy® w porównaniu z DTG połączonym z *backbone* zawierającym abakawir (ABC) i lamiwudynę (3TC) wiązało się z niższym ryzykiem zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TR-AE), w tym szczególnie nudności. U chorych raportowano również niższą szansę wystąpienia zaburzeń neuropsychiatrycznych. Niższe ryzyko TR-AE wykazano także w porównaniu z DTG połączonym z FTC i TAF. Obserwowane różnice w ryzyku wystąpienia działań niepożądanych nie przełożyły się jednak bezpośrednio na częstości przerywania terapii przez pacjentów, a ich ewentualny wpływ na jakość życia nie został zaprezentowany w odnalezionych badaniach.

**NAJWAŻNIEJSZE INFORMACJE**

- Zamiana dotychczasowego leczenia DTG/ABC/3TC na Biktarvy® wiązała się z niższym ryzykiem TR-AE, co wynika z różnic w profilu bezpieczeństwa substancji składających się na *backbone*. Z kolei w przypadku pacjentów wcześniej przyjmujących schematy zawierające FTC oraz TDF obserwowano zwiększenie odsetka zdarzeń niepożądanych, co należy tłumaczyć wprowadzeniem do terapii nowego leku (BIC) zamiast stosowanego dotychczas leku z innej grupy (PI wzmacniane boosterem). Należy jednocześnie podkreślić, iż zdarzenia niepożądane w przypadku terapii ARV najczęściej występują niedługo po jej wprowadzeniu i z czasem ustępują (lub są na tyle dotkliwe, że konieczna jest zmiana terapii), stąd częściej odnotowywano je w grupie Biktarvy® niż w grupie kontrolnej, w której stosowano ten sam schemat od co najmniej kilku miesięcy.
- Biorąc pod uwagę porównywalną efektywność kliniczną rozważanych terapii ARV, analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów. Porównano roczne koszty terapii preparatem Biktarvy i uśrednionej terapii schematami Descovy + Tivicay, Triumeq lub Genvoya, która najpewniej zostanie zastąpiona przez terapię preparatem Biktarvy® w przypadku objęcia jej finansowaniem w ramach PPZ. [REDACTED]
- Maksymalną liczbę pacjentów, którzy mogliby skorzystać z finansowania preparatu Biktarvy® w ramach programu leczenia HIV w Polsce, szacuje się na 12 270 osób w 2020 roku i 13 194 osób w 2021 roku. Biorąc pod uwagę aktualne zalecenia dotyczące leczenia zakażenia HIV oraz dostępność terapii z zastosowaniem poszczególnych schematów ARV w Polsce, przyjęto, że terapia lekiem Biktarvy® będzie wdrażana przede wszystkim u chorych obecnie leczonych preparatami Descovy + Tivicay, Triumeq lub Genvoya. [REDACTED]
- [REDACTED]



# 1. Problem zdrowotny

## 1.1. Zakażenie wirusem HIV

Ludzki wirus niedoboru odporności (HIV, ang. *Human immunodeficiency virus*<sup>1</sup>) atakuje komórki układu odpornościowego osoby zakażonej uniemożliwiając ich prawidłowe funkcjonowanie. Wynikiem infekcji jest osłabienie odpowiedzi immunologicznej i zwiększenie podatności na zakażenia patogenami, a także rozwój innych chorób w tym nowotworowych, których rozwój u pacjentów zdrowych mógłby być zatrzymany w wyniku reakcji prawidłowo funkcjonującego układu odpornościowego [1]. Choroba ma charakter postępujący i nieleczona, w ciągu 2–15 lat rozwija się do najbardziej zaawansowanego stadium – zespołu nabytego niedoboru odporności (AIDS, ang. *Acquired immunodeficiency syndrome*) [1, 2]. Ze względu na niską świadomość, brak zrozumienia choroby i niekompletną wiedzę społeczeństwa, w szczególności na temat dróg zakażenia, pacjenci dotknięci chorobą nierzadko spotykają się z wykluczeniem i stygmatyzacją, co utrudnia lub uniemożliwia im powrót do funkcji społecznych lub rodzinnych [3].

Zakażenie wirusem HIV jest chorobą nieuleczalną. Stosowanie skutecznej terapii antyretrowirusowej (ARV, ang. *antiretroviral*) pozwala jednak na zahamowanie namnażania się wirusa (supresja), poprawę funkcji komórek układu odpornościowego i zatrzymanie postępu choroby [1, 2]. Co także niezmiernie istotne, u leczonych pacjentów, u których osiągnięto supresję (miano wirusa niewykrywalne, <40-50 kopii/ml), ryzyko przeniesienia zakażenia na innych (w tym na partnerów seksualnych) jest bliskie zeru [4].

Pomimo iż obecnie, dostępnych jest wiele opcji terapeutycznych pozwalających na osiągnięcie supresji wirusa, nadal wyzwaniem pozostaje jej długoterminowe utrzymanie. Terapia ARV musi być prowadzona nieprzerwanie przez całe życie. Brak adherencji ze strony pacjenta czy dyskontynuacja leczenia, których częstych powodem są uciążliwe działania niepożądane, prowadzi do szybkiego nawrotu wirerii, a w konsekwencji rozwoju chorób współistniejących i powikłań. Dodatkowo, przerwanie terapii bądź wybiórcze przestrzeganie zaleceń terapeutycznych sprzyja selekcji mutacji lekooporności, co skutkować może brakiem skuteczności leczenia ARV w przypadku jego ponownego wdrożenia. Co więcej, lekooporność HIV ulega archiwizacji, a warianty odporne, jeśli już wystąpią, pozostają obecne na zawsze, ograniczając skuteczność leczenia ARV (wzrost ryzyka przełomu wirusologicznego, utrudnione osiągnięcie stabilizacji wirerii). Dodatkowo, u pacjentów przerywających terapię rośnie ryzyko transmisji zakażenia. Niższa adherencja może skutkować więc rozprzestrzenianiem się epidemii HIV/AIDS w populacji a szczególnym zagrożeniem jest tutaj wzrost ryzyka zakażenia wirusem z nabytą lekoopornością [5].

<sup>1</sup> Obecnie znane są dwa typy wirusa (HIV-1 i HIV-2). Rozpowszechnienie na świecie wirusa typu pierwszego jest znacznie większe. W Europie zarejestrowano jedynie pojedyncze przypadki zakażenia wirusem HIV-2 [1].

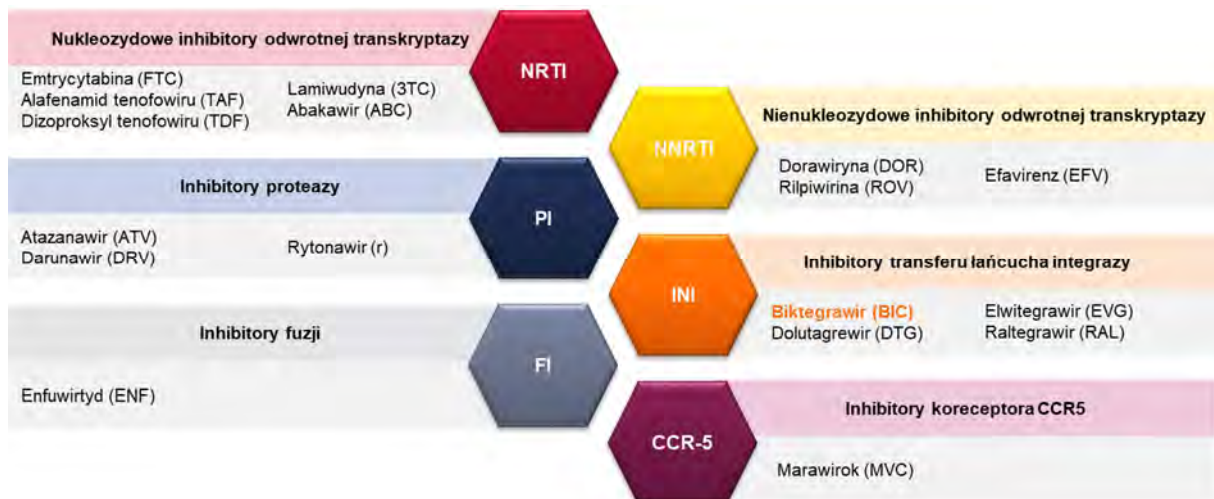
Pamiętać przy tym należy, iż brak adherencji, rozumianej jako ściśle przestrzeganie zaleceń dotyczących zasad przyjmowania leków może wynikać ze zwykłego zapominalstwa, ale czasem ma podłoże bardziej obiektywne i związane jest z trybem życia (np. aktywność zawodowa), pojawieniem się zdarzeń niepożądanych lub obawą przed ich wystąpieniem [6].

W związku z powyższym, istnieje ciągła potrzeba upraszczania stosowanych schematów i wprowadzania nowych, lepiej tolerowanych leków, tak aby zapewnić możliwie wysoką adherencję wśród leczonych pacjentów oraz zmniejszyć ryzyko wystąpienia toksyczności lub niedogodności wpływających na jej obniżenie.

## 1.2. Opcje terapeutyczne

Dostępne obecnie opcje terapeutyczne w ramach terapii ARV działają poprzez blokowanie enzymów niezbędnych do replikacji wirusa lub hamowanie jego fuzji z komórkami. W zależności od ich szczegółowego mechanizmu działania leki te klasyfikuje się do 1 z 6 grup (Rysunek 1) [5].

**Rysunek 1.**  
Klasy leków ARV w zależności od mechanizmu działania wraz z wybranymi przykładami [5]



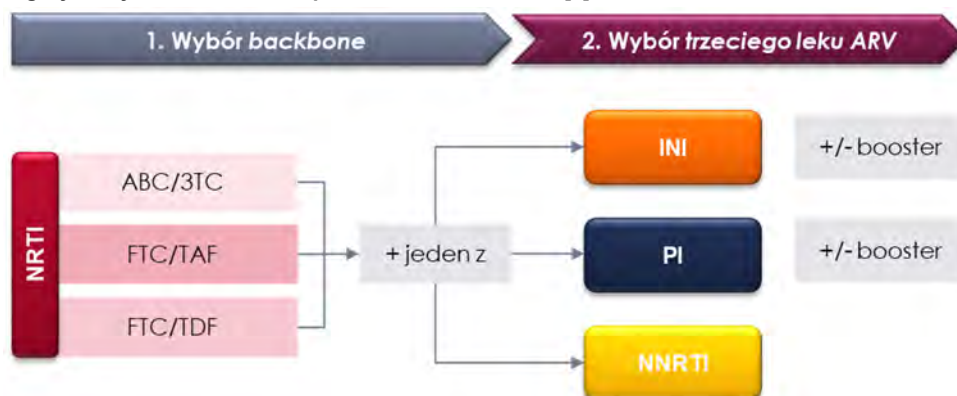
Leki przeciwretrowirusowe podaje się w kombinacjach łącząc ze sobą najczęściej 3 leki z więcej niż jednej klasy. Obecnie, jako schemat pierwszego wyboru wskazuje się połączenie dwóch nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NRTI, ang. *Nucleoside reverse transcriptase inhibitor*) – tzw. *backbone*, oraz dodanie trzeciego leku ARV:

- inhibitora transferu łańcucha integrazy (INI, ang. *Integrase inhibitor*),
- nienukleozydowego inhibitora odwrotnej transkryptazy (NNRTI, ang. *Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor*), lub
- inhibitora proteazy (PI, ang. *Protease inhibitor*) (Rysunek 2).

W przypadku niektórych substancji w celu poprawy ich właściwości stosuje się dodatkowo tzw. boostery wzmacniające (ang. *boosting agent*) – kobicystat (c) lub rytonawir (r) [5].

Leki pozostałych klas: inhibitory fuzji (FI, ang. *fusion inhibitor*) oraz inhibitory koreceptora CCR5 (CCR-5, ang. *CCR5 inhibitor*) stosuje się jedynie w szczególnych przypadkach (w tym po niepowodzeniu terapii lekami innych klas) [7, 8].

**Rysunek 2.**  
**Algorytm wyboru leków w terapii zakażenia wirusa HIV [9]**



Wybór opcji terapeutycznej powinien być dokonany w ten sposób, aby zapewnić możliwie jak najwyższą adherencję, minimalizować ryzyko działań niepożądanych oraz ryzyko interakcji międzylekowych, przy jednoczesnym zachowaniu wysokiej skuteczności wirusologicznej. Szczególnie istotne, w kontekście wieloletniej, prowadzonej dożywno terapii, jest jej długoterminowy profil bezpieczeństwa. Leczenie antyretrowirusowe może bowiem wiązać się z rozwojem zmian, objawiających się nawet po kilkunastu miesiącach lub latach [5]. Do toksyczności raportowanych w przypadku niektórych opcji terapeutycznych należą przede wszystkim lipodystrofia, zaburzenia gospodarki lipidowej lub węglowodanowej, negatywny wpływ na nerki lub kości, a także wzrost ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych [10, 11]

Wśród wczesnych zdarzeń niepożądanych następujących w pierwszych tygodniach leczenia ARV, przede wszystkim wymienia się dolegliwości z przewodu pokarmowego lub objawy neuropsychiatryczne, tj. bezsenność czy uczucie zmęczenia. Należy jednak podkreślić, iż symptomy te mają charakter przemijający i ich szczególne nasilenie obserwuje się w początkowym okresie terapii. Ze względu jednak na ich uporczywość, mogą być powodem obniżenia adherencji lub całkowitego, samowolnego przerwania leczenia. Istotne więc jest informowanie pacjentów przed rozpoczęciem terapii o możliwości wystąpienia takich zdarzeń, a także o bezcelowości jej przerywania – zaprzestanie leczenia powoduje chwilowe złagodzenie objawów, pojawiają się one jednak na nowo po ponownym jego rozpoczęciu [11].

Według danych Krajowego Centrum ds. AIDS, zmiany schematów terapeutycznych w ciągu pierwszego roku terapii ARV mogą dotyczyć nawet 50% pacjentów. Modyfikacja leczenia najczęściej następuje właśnie w wyniku wystąpienia ostrych lub odległych działań niepożądanych (lub zapobieganiu ich wystąpieniu), ale także z powodu niepowodzenia wirusologicznego, interakcji międzylekowych lub ciąży [12].

Na dzień dzisiejszy zarejestrowanych przez EMA jest ok. 40 oryginalnych preparatów zawierających leki antyretrowirusowe. Stanowią one preparaty proste – jednolekowe lub złożone – zawierające więcej niż jedną substancję, w tym tzw. schematy jednotabletkowe (STR, ang. *single-tablet regimen*) [5].

Charakterystykę obecnie stosowanych, najczęściej zalecanych schematów terapeutycznych przedstawiono poniżej (Tabela 1).

**Tabela 1.**  
**Charakterystyka najczęściej rekomendowanych schematów ARV [5, 10, 13]**

Schemat	Nazwa handlowa	Dawka	Wskazanie	Najczęstsze zdarzenia niepożądane/ uwagi odnośnie profilu bezpieczeństwa
<b>INI + 2xNRTI</b>				
<b>DTG/ABC/3TC</b>	Triumeq	<b>DTG:</b> 50 mg <b>ABC:</b> 600mg <b>3TC:</b> 300 mg	Leczenie zakażenia HIV-1 u dorosłych i dzieci $\geq 12$ r.ż. ( $\geq 40$ kg mc.)	<b>DTG:</b> bezsenność, ból głowy, depresja, łagodny wczesny wzrost CR <b>ABC:</b> ryzyko ciężkiej reakcji nadwrażliwości u pacjentów z uwarunkowaniami genetycznymi (przeciwwskazany u pacjentów z dodatnim antygenem HLA-B*5701); możliwy wzrost ryzyka zawału serca <b>3TC:</b> dobrze tolerowany
<b>DTG+FTC/TAF</b>	Tivacay	<b>DTG:</b> 50 mg	Terapia zakażenia HIV-1 u dorosłych i wcześniej nieleczonych INI dzieci ( $\geq 30$ kg mc.)	<b>DTG:</b> bezsenność, ból głowy, depresja, łagodny wczesny wzrost CR
	Descovy	<b>FTC:</b> 200 mg <b>TAF:</b> 10 mg lub 25 mg	W połączeniu z innymi lekami ARV w leczeniu zakażenia HIV-1 u dorosłych i dzieci $\geq 12$ r.ż. ( $\geq 35$ kg mc.)	<b>FTC:</b> odbarwienia skórne (dłonie/stopy) <b>TAF:</b> patrz TDF, możliwa mniejsza toksyczność względem nerek i kości
<b>DTG+FTC/TDF</b>	Tivacay	<b>DTG:</b> 50 mg	Terapia zakażenia HIV-1 u dorosłych i wcześniej nieleczonych INI dzieci ( $\geq 30$ kg mc.)	<b>DTG:</b> bezsenność, ból głowy, depresja, łagodny wczesny wzrost CR
	Truvada, leki generyczne	<b>FTC:</b> 200 mg <b>TDF:</b> 300 mg	W połączeniu z innymi lekami ARV w leczeniu zakażenia HIV-1 u dorosłych	<b>FTC:</b> odbarwienia skórne (dłonie/stopy) <b>TDF:</b> nefrotoksyczność; obniżenie gęstości kości, zwiększenie ryzyka złamań osteoporotycznych; doniesienia o przypadkach kwasicy mleczanowej, hepatotoksyczność; przeciwwskazany u pacjentów z osteoporozą i upośledzoną funkcją nerek.
<b>EVG/c/FTC/TAF</b>	Genvoya	<b>EVG:</b> 150 mg <b>c:</b> 150 mg <b>FTC:</b> 200 mg <b>TAF:</b> 10 mg	Leczenie zakażenia HIV-1 u dorosłych i dzieci $\geq 12$ r.ż. ( $\geq 35$ kg mc.) bez znanych mutacji warunkujących oporność na którykolwiek ze składników oraz u dzieci $\geq 6$ lat ( $\geq 25$ kg), u których nie można zastosować alternatywnych schematów leczenia z powodu występowania toksyczności	<b>EVG:</b> mdłości, biegunka, bezsenność, ból głowy, depresja; łagodny wczesny wzrost CR <b>c:</b> możliwe fałszywe zawyżenie CR <b>FTC:</b> odbarwienia skórne (dłonie/stopy) <b>TAF:</b> patrz TDF, możliwa mniejsza toksyczność względem nerek i kości

Schemat	Nazwa handlowa	Dawka	Wskazanie	Najczęstsze zdarzenia niepożądane/ uwagi odnośnie profilu bezpieczeństwa
<b>EVG/c/FTC/TDF</b>	Stribild	<b>EVG:</b> 150 mg <b>c:</b> 150 mg <b>FTC:</b> 200 mg <b>TDF:</b> 300 mg	Leczenie zakażenia HIV-1 u dorosłych bez znanych mutacji warunkujących oporność na leki klasy INI, tenofowir lub FTC	<b>EVG:</b> mdłości, biegunka, bezsenność, ból głowy, depresja; łagodny wczesny wzrost CR <b>c:</b> możliwe fałszywe zawyżenie CR; przeciwwskazany u pacjentów z osteoporozą i upośledzoną funkcją nerek (eGFR<90ml/min <sup>3</sup> ) <b>FTC:</b> odbarwienia skórne (dłonie/stopy) <b>TDF:</b> nefrotoksyczność; obniżenie gęstości kości, zwiększenie ryzyka złamań osteoporotycznych; doniesienia o przypadkach kwasicy mleczanowej, hepatotoksyczność; przeciwwskazany u pacjentów z osteoporozą i upośledzoną funkcją nerek.
<b>RAL + FTC/TAF</b>	Isentress	<b>RAL:</b> 400 mg	W połączeniu z innymi lekami ARV w leczeniu zakażenia HIV-1 u dorosłych, młodzieży, dzieci, małych dzieci i niemowląt od 4 tyg.	<b>RAL:</b> ból głowy, nudności, ból brzucha, możliwość wystąpienia zespołu reaktywacji immunologicznej i ciężkiej wysypki. INI pierwszej generacji – zwiększone ryzyko selekcji wariantów lekoopornych.
	Descovy	<b>FTC:</b> 200 mg <b>TAF:</b> 10 mg lub 25 mg	W połączeniu z innymi lekami ARV w leczeniu zakażenia HIV-1 u dorosłych i dzieci ≥12 r.ż. (≥35 kg mc.)	<b>FTC:</b> odbarwienia skórne (dłonie/stopy) <b>TAF:</b> patrz TDF, możliwa mniejsza toksyczność względem nerek i kości
<b>NNRTI + 2xNRTI</b>				
<b>RPV/FTC/TAF</b>	Odefsey	<b>RPV:</b> 25 mg <b>FTC:</b> 200 mg <b>TAF:</b> 25 mg	Leczenie zakażenia HIV-1 u dorosłych bez znanych mutacji warunkujących oporność na leki klasy NNRTI, tenofowir lub FTC oraz z HIV RNA ≤100 000 kopii/ml	<b>RPV:</b> depresja, bezsenność, wysypka, ból głowy; <b>FTC:</b> odbarwienia skórne (dłonie/stopy) <b>TAF:</b> patrz TDF, możliwa mniejsza toksyczność względem nerek i kości
<b>RPV/FTC/TDF</b>	Complera	<b>RPV:</b> 25 mg <b>FTC:</b> 200 mg <b>TDF:</b> 300 mg	Leczenie zakażenia HIV-1 u dorosłych bez znanych mutacji warunkujących oporność na leki klasy NNRTI, tenofowir lub FTC oraz z HIV RNA ≤100 000 kopii/ml	<b>RPV:</b> depresja, bezsenność, wysypka, ból głowy; <b>FTC:</b> odbarwienia skórne (dłonie/stopy) <b>TDF:</b> nefrotoksyczność; obniżenie gęstości kości, zwiększenie ryzyka złamań osteoporotycznych; doniesienia o przypadkach kwasicy mleczanowej, hepatotoksyczność; przeciwwskazany u pacjentów z osteoporozą i upośledzoną funkcją nerek.
<b>EFV/FTC/TDF</b>	Atripla	<b>EFV:</b> 600 mg <b>FTC:</b> 200 mg <b>TDF:</b> 300 mg	Leczenie zakażenia HIV-1 u dorosłych w monoterapii lub w połączeniu z innymi lekami ARV.	<b>EFV:</b> bezsenność, realistyczne sny, obniżenie nastroju, zawroty głowy, ból głowy, wysypka; niezalecany u pacjentów z niepokojem, depresją lub psychozą w wywiadzie; przeciwwskazany w pierwszym trymestrze ciąży oraz u osób z chorobami psychicznymi i tendencjami samobójczymi <b>FTC:</b> odbarwienia skórne (dłonie/stopy) <b>TDF:</b> nefrotoksyczność; obniżenie gęstości kości, zwiększenie ryzyka złamań osteoporotycznych; doniesienia o przypadkach kwasicy mleczanowej, hepatotoksyczność; przeciwwskazany u pacjentów z osteoporozą i upośledzoną funkcją nerek.

Schemat	Nazwa handlowa	Dawka	Wskazanie	Najczęstsze zdarzenia niepożądane/ uwagi odnośnie profilu bezpieczeństwa
<b>PI + 2xNRTI</b>				
<b>DRV/c/FTC/TAF</b>	Symtuza	<b>DRV:</b> 800 mg <b>c:</b> 150 mg <b>FTC:</b> 200 mg <b>TAF:</b> 10 mg	Leczenie zakażenia HIV-1 u dorosłych i dzieci $\geq 12$ r.ż. ( $\geq 40$ kg mc.) bez znanych mutacji warunkujących oporność na którykolwiek ze składników	<b>DRV:</b> biegunka, mdłości, ból głowy, wysypka, hiperlipidemia; hepatotoksyczność indukowana terapią DRV/r (rzadko); wszystkie <b>PI:</b> ryzyko nieprawidłowości w EKG (np. wydłużenie odcinka PR) <b>c:</b> możliwe fałszywe zawyżenie CR <b>FTC:</b> odbarwienia skórne (dłonie/stopy) <b>TAF:</b> patrz TDF, możliwa mniejsza toksyczność względem nerek i kości
<b>DRV/c + FTC/TAF</b>	Rezolsta	<b>DRV:</b> 800 mg <b>c:</b> 150 mg	W połączeniu z innymi lekami ARV w leczeniu zakażenia HIV-1 u pacjentów wcześniej nieleczonych lub leczonych bez znanych mutacji warunkujących oporność na DRV	<b>DRV:</b> biegunka, mdłości, ból głowy, wysypka, hiperlipidemia; hepatotoksyczność indukowana terapią DRV/r (rzadko); wszystkie <b>PI:</b> ryzyko nieprawidłowości w EKG (np. wydłużenie odcinka PR) <b>c:</b> możliwe fałszywe zawyżenie CR
	Descovy	<b>FTC:</b> 200 mg <b>TAF:</b> 10 mg lub 25 mg	W połączeniu z innymi lekami ARV w leczeniu zakażenia HIV-1 u dorosłych i dzieci $\geq 12$ r.ż. ( $\geq 35$ kg mc.)	<b>FTC:</b> odbarwienia skórne (dłonie/stopy) <b>TAF:</b> patrz TDF, możliwa mniejsza toksyczność względem nerek i kości
<b>DRV + r + FTC/TDF</b>	Prezista	<b>DRV:</b> 800 mg	W połączeniu z r (100 mg) i innymi lekami ARV w leczeniu zakażenia HIV-1	<b>DRV:</b> biegunka, mdłości, ból głowy, wysypka, hiperlipidemia; hepatotoksyczność indukowana terapią DRV/r (rzadko); wszystkie <b>PI:</b> ryzyko nieprawidłowości w EKG (np. wydłużenie odcinka PR)
	Norvir	r: 100 mg	W połączeniu z innymi lekami ARV w leczeniu zakażenia HIV-1 gdy zastosowanie jest uzasadnione	r: biegunka, mdłości, ból głowy, wysypka, parestezje, hiperlipidemia; hepatotoksyczność indukowana terapią DRV/r (rzadko); wszystkie <b>PI:</b> ryzyko nieprawidłowości w EKG (np. wydłużenie odcinka PR)
	Truvada, leki generyczne	<b>FTC:</b> 200 mg <b>TDF:</b> 300 mg	W połączeniu z innymi lekami ARV w leczeniu zakażenia HIV-1 u dorosłych	<b>FTC:</b> odbarwienia skórne (dłonie/stopy) <b>TDF:</b> nefrotoksyczność; obniżenie gęstości kości, zwiększenie ryzyka złamań osteoporotycznych; doniesienia o przypadkach kwasicy mleczanowej, hepatotoksyczność; przeciwwskazany u pacjentów z osteoporozą i upośledzoną funkcją nerek.
<b>NNRTI + INI</b>				
<b>DTG/RPV</b>	Juluca	<b>DTG:</b> 50 mg <b>RPV:</b> 25 mg	Zastąpienie obecnie stosowanego schematu terapii zakażenia HIV-1 u dorosłych pacjentów ze stabilną supresją wirusologiczną (HIV RNA $< 50$ kopii/ml)	<b>DTG:</b> bezsenność, ból głowy, depresja, łagodny wczesny wzrost CR <b>RPV:</b> depresja, bezsenność, wysypka, ból głowy;

3TC – lamiwudyna; ABC – abakawir; c – kobicystat; CR – stężenie kreatyniny w osoczu; DRV – darunawir; DTG: dolutagrewir; EKG – elektrokardiogram; EFV – efawirenz; EVG – elwitagrewir; FTC – emtrycytabina; r – rytonawir; RPV – rylpiwiryna; TAF – fumaran alafenamidu tenofowiru; TDF – fumaran dizoproksylu tenofowiru; a) może być stosowany u pacjentów z CrCL  $\geq 70$  ml/min jedynie w przypadku, gdy po przeglądzie dostępnych opcji leczenia stwierdza się, że produkt Stribild jest opcją preferowaną.

## Biktarvy® (Gilead Sciences)

Lek Biktarvy® (Gilead Sciences) to nowy, doustny lek złożony wskazany u pacjentów z zakażeniem HIV-1 bez potwierdzonej obecnie lub w przeszłości oporności wirusologicznej na leki klasy INI, emtrycytabinę lub tenofowir (kod ATC: J05AR20). Substancje czynne preparatu to biktegrawir (BIC,



50 mg) połączony z dwoma NRTI – emtrycytabiną (FTC, 200 mg) oraz fumaranem alafenamidu tenofowiru (TAF, 25 mg) [14]. Jest to pierwszy preparat z taką kombinacją NRTI (*backbone*), w którym zastosowano niewzmacniany boosterem lek klasy INI, co w opinii ekspertów może przekładać się na mniejszą ilość interakcji międzylekowych w porównaniu ze schematami czteroskładnikowymi (np. EVG/cFTV/TAF) [15].

**Tabela 2.**  
**Charakterystyka leku Biktarvy® [14]**

Schemat	Nazwa handlowa	Dawka	Wskazanie	Najczęstsze zdarzenia niepożądane/ uwagi odnośnie profilu bezpieczeństwa
<b>INI + 2xNRTI</b>				
<b>BIC/FTC/TAF</b>	Biktarvy®	<b>BIC:</b> 50 mg <b>FTC:</b> 200 mg <b>TAF:</b> 25 mg	Leczenie zakażenia HIV-1 u dorosłych bez potwierdzonej obecnie lub w przeszłości oporności wirusologicznej na klasę INI, emtrycytabinę lub tenofowir	<b>BIC/FTC/TAF:</b> ból głowy, biegunka, nudności <b>FTC:</b> odbarwienia skórne (dłonie/stopy) <b>TAF:</b> patrz TDF, możliwa mniejsza toksyczność względem nerek i kości

Ponieważ wchodzący w skład preparatu alafenamid tenofowiru wykazuje aktywność także przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu B (HBV, ang. *hepatitis B virus*) lek Biktarvy® zalecany jest również u pacjentów z koinfekcją HIV/HBV. Co więcej, terapię można rozpocząć niezwłocznie po stwierdzeniu jej konieczności bez oznaczania statusu HLA-B\*5701 – markera reakcji nadwrażliwości, którego test jest wymagany przed włączeniem schematów zawierających abakawir (ABC) [14]. W przeciwieństwie do schematów zawierających lamiwudynę (3TC) oraz tenofowir w postaci dizoproksylu (TDF) lek Biktarvy® może być stosowany także u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek, tj. szacowanym klirensem kreatyniny (CrCl)  $\geq 30$  ml/min [14, 16].

Terapia schematem opartym o Biktarvy®, dzięki jego złożonemu składowi, ogranicza się do przyjmowania jednej tabletki raz na dobę niezależnie od posiłku [14]. Uważa się, że uproszczenie schematu terapeutycznego jest jednym z czynników mogących wpłynąć na poprawę adherencji w przypadku terapii kontynuowanych przez całe życie [15]. Korzystny, zwłaszcza dla osób z utrudnionym przełykaniem, może okazać się także niewielki rozmiar tabletki (obecnie najmniejsza wśród dostępnych trójskładnikowych preparatów złożonych zawierających INI) [17].

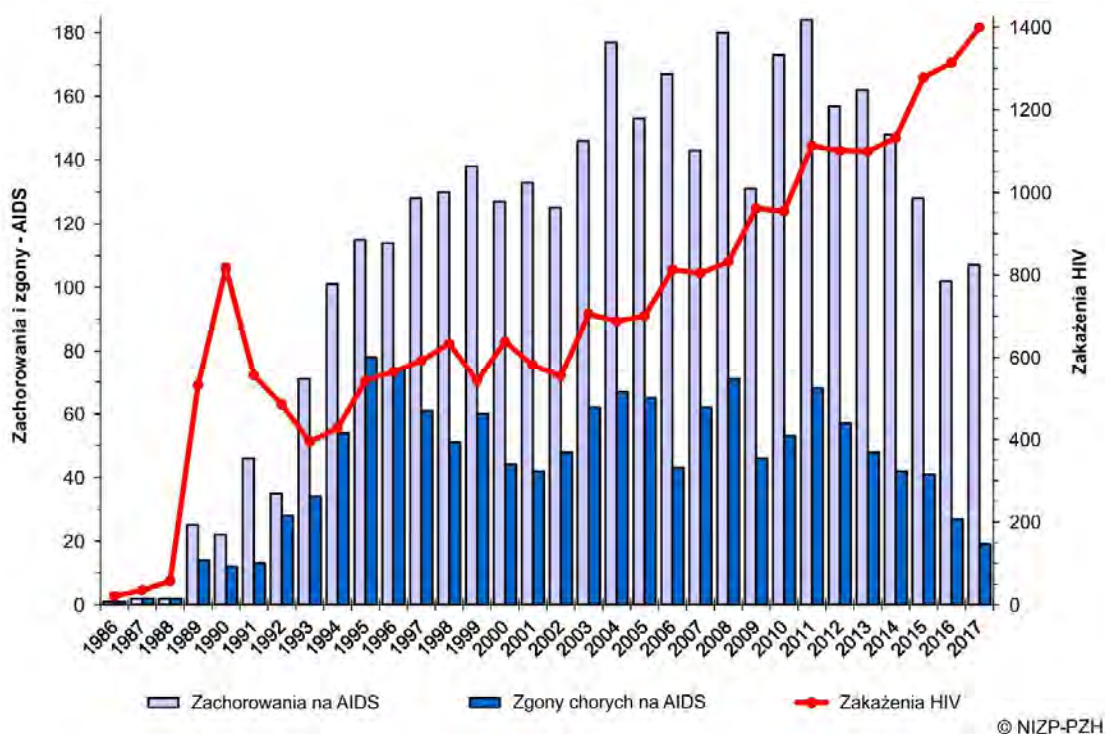
### 1.3. Epidemiologia

HIV, niezmiennie od lat 80. ubiegłego wieku stanowi jedno z największych wyzwań dla zdrowia publicznego na całym świecie. Szacuje się, iż dotychczas odpowiedzialny jest za zgon ponad 35 mln osób, w tym 940 tys. jedynie w roku 2017 [2, 18]. Obecnie na świecie żyje 36,9 mln osób zakażonych (dane na rok 2017), z czego ponad 2/3 na terenie Afryki [2, 18]. Szacuje się, że codziennie na świecie dochodzi do ok. 5000 nowych zakażeń wirusem. W roku 2017 odnotowano ich 1,8 mln [18].

Polska jest krajem o stabilnej sytuacji epidemiologicznej z niską prevalencją zakażeń [19]. Od momentu wdrożenia monitoringu zachorowań w 1985 roku do 31 grudnia 2018 r. odnotowano 23 931 przypadków zakażenia na terenie kraju. W tym okresie odnotowano łącznie 3667 zachorowań na AIDS oraz 1411 zgonów [20].

Od 1993 roku obserwuje się tendencję wzrostową zapadalności na zakażenie HIV (Wykres 1). W roku tym odnotowano około 400 nowych przypadków, podczas gdy w 2017 roku liczba ta osiągnęła wartość niemal 4-krotnie wyższą (1526). W 2018 zaraportowano 1275 nowych przypadków. Liczba ta nie jest jednak ostateczna i ze względu na możliwe opóźnienia w przepływie zgłoszeń może ulec zwiększeniu. Wśród nowo zakażonych, zdecydowaną większość stanowili mężczyźni (88%). Najwięcej osób, u których rozpoznano infekcję było w wieku 20–39 lat, a najczęstszą raportowaną drogą transmisji stanowiły kontakty seksualne (mężczyźni). W roku 2018 na AIDS zachorowało 108 osób, natomiast odnotowano 29 zgonów związanych z tą chorobą [20].

**Wykres 1.**  
Zakażenia HIV, zachorowania na AIDS i zgony chorych na AIDS w latach 1986–2017 [20]



Dane światowe wskazują, iż u 6–11% zakażonych osób dochodzi do infekcji szczepem wirusa ze stwierdzoną opornością na leczenie. Rozprzestrzenianie się takich wariantów skutkuje ograniczeniem opcji terapeutycznych, które skutecznie można zastosować u pacjenta [21]. Obserwacyjne badanie przeprowadzone w Polsce (dane za okres: 2008–2013) wśród pacjentów wcześniej nieleczonych wskazuje, że transmisja szczepów wirusa z opornością nastąpiła w 9% przypadków. Mutacje warunkowały oporność względem klas NRTI, PI oraz NNRTI (w kolejno: 5,8%, 2,0% i 1,2% przypadków) [22].



Podobne odsetki obserwowano także w nowo opublikowanym badaniu z terenu Niemiec (dane za okres: 06.1997–01.2018) [23]. Co istotne, w obu pracach nie analizowano oporności na leki z klasy INI. Jak wskazuje jednak badanie z terenu USA (dane za okres: 1999–2014) – tylko u niewielkiego odsetka pacjentów (<1%) obserwuje się zakażenie wirusem z już rozwiniętą opornością na substancje tej klasy, co wskazuje iż leki te (INI drugiej generacji) cechują się wysoką barierą genetyczną [24].

#### 1.4. Wytyczne praktyki klinicznej

W celu określenia aktualnie obowiązujących zaleceń postępowania terapeutycznego w leczeniu infekcji wirusem HIV przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej, a także strony towarzystw naukowych oraz agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. W związku z dopuszczeniem do obrotu w ostatnich latach nowych preparatów antyretrowirusowych, a w konsekwencji pojawieniem się istotnych zmian w standardach postępowania terapeutycznego, przeszukanie wytycznych ograniczono czasowo do najbardziej aktualnych opracowań, opublikowanych w ciągu ostatnich 2 lat. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 5 dokumentów zawierających rekomendacje terapeutyczne największych towarzystw naukowych [25–29]. Ze względu na wspólny przekaz analizowanych wytycznych praktyki klinicznej, zdecydowano się opisać je łącznie, wskazując ewentualnie na istotne różnice.

We wszystkich analizowanych wytycznych praktyki klinicznej zalecany schemat rozpoczynający terapię zakażenia HIV obejmuje 2 leki z klasy NRTI (*backbone*) połączone z trzecim lekiem innej klasy – najczęściej z grupy INI, rzadziej z klasy NNRTI lub PI (wzmocnionych rytonawirem lub kobicystatem) (Tabela 3).

**Tabela 3.**  
Klasy leków zalecane w I-linii leczenia zakażenia wirusem HIV zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej

Towarzystwo naukowe/ Organizacja	Rok	Obszar	<i>backbone</i>		Trzeci lek ARV		Ref.
			2xNRTI	INI	NNRTI	PI/r lub PI/c	
PTN AIDS	2019	Polska	✓	✓	✓	✓	[25]
EACS	2018	Europa	✓	✓	✓	✓	[26]
IAS-USA	2018	USA	✓	✓	✓	✓	[27]
DHHS	2018	USA	✓	✓	✓	✓	[28]
WHO	2018	Świat	✓	✓	✓	✓	[29]

co najmniej 1 ARV rekomendowany jako opcja preferowana; rekomendowane jedynie jako opcja alternatywna.

Podkreśla się, że wybór schematu leczenia powinien być zawsze indywidualizowany, a najistotniejsza przy wyborze pierwszego schematu leczenia ARV jest jego skuteczność – tj. zapewnienie długotrwałej supresji replikacji HIV.

Dodatkowo wybierając schemat pierwszorazowy należy wziąć pod uwagę:

- współistniejące choroby (sercowo-naczyniowe, wątroby, nerek, zaburzenia funkcji poznawczych oraz choroby psychiczne, osteopenię i osteoporozę, hiperlipidemie),
- możliwe interakcje lekowe – niektóre statyny, blokery kanału wapniowego, warfaryna, klarytromycyna, flukonazol, itrakonazol, midazolam, sertralina, paroksetyna, diazepam, ryfampicyna, inhibitory pompy protonowej, antagoniści H2, leki stosowane w terapii chorych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C,
- styl życia pacjenta.

Podjmując decyzję, który schemat wybrać czy zawierający INI, PI czy NNRTI należy indywidualnie rozważyć zalety i wady poszczególnych leków/schematów. Niemniej jednak, większość odnalezionych dokumentów wskazuje na terapię lekiem Biktarvy® jako jedną z opcji preferowanych (Tabela 4)<sup>2</sup>. Schemat ten wymieniany jest na równi ze schematami opartymi o DTG, które dotychczas stanowiły najkorzystniejszą opcję terapeutyczną. Do pozostałych preferowanych schematów, do których jednak odnoszą się tylko wybrane organizacje, należą te oparte na RAL, EVG/c (oba z klasy INI), RPV, DOR (oba z klasy NNRTI) oraz DRV/c lub DRV/r (z klasy PI). Należy przy tym także zauważyć, iż w odnalezionych opracowaniach częściej wskazywane są ograniczenia do stosowania dizoproksyl tenofowiru (TDF), szczególnie w przypadku występowania zaburzeń metabolizmu kostnego, przewlekłej choroby nerek lub zwiększonego ryzyka jej wystąpienia, stosowania leków potencjalnie zaburzających czynność nerek oraz pacjentów powyżej 50 roku życia [25]. Dodatkowo, wytyczne praktyki klinicznej wskazują jako preferowane, uproszczone opcje jednodawkowe.

**Tabela 4.**  
Schematy terapeutyczne rekomendowane w leczeniu zakażenia HIV pacjentów wcześniej nieleczonych

Trzeci lek ARV	Backbone	PTN 2019 [25]	EACS 2018 [26]	IAS-USA 2018 [27]	DHHS 2018 [28]	WHO 2018 [5]
<b>INI+2NRTI</b>						
<b>BIC</b>	<b>FTC/TAF</b>	✓	✓	✓	✓	
	<b>FTC/TAF</b>	✓	✓	✓	✓	
<b>DTG</b>	<b>FTC/TDF</b>	✓	✓		✓	✓ <sup>b</sup>
	<b>ABC/3TC</b>	✓	✓	✓	✓ <sup>a</sup>	
<b>EVG/c</b>	<b>FTC/TAF</b>	✓				
<b>RAL</b>	<b>FTC/TAF</b>	✓	✓		✓	
	<b>FTC/TDF</b>	✓	✓		✓	
	<b>ABC/3TC</b>	✓				
<b>NNRTI+2NRTI</b>						
<b>RPV</b>	<b>FTC/TAF</b>	✓	✓			
	<b>FTC/TDF</b>	✓	✓			

<sup>2</sup> Dokument WHO z roku 2018 nie odnosi się do leku Biktarvy®, co prawdopodobnie spowodowane jest niedawnym jego dopuszczeniem do obrotu – przez FDA w lutym 2018, przez EMA w czerwcu 2018.

Trzeci lek ARV	Backbone	PTN 2019 [25]	EACS 2018 [26]	IAS-USA 2018 [27]	DHHS 2018 [28]	WHO 2018 [5]
DOR	FTC/TAF	✓				
	FTC/TDF	✓				
	TDF/3TC	✓				
<b>PI+2NRTI</b>						
DRV/c lub DRV/r	FTC/TAF	✓	✓			
	FTC/TDF	✓	✓			
	ABC/3TC	✓				

Schemat rekomendowany jako opcja preferowana; a) tylko pacjenci HLA-B\*5701 negatywni; b) wytyczne wskazują na schemat oparty o DTG bez informacji o pozostałych lekach w schemacie.

We wszystkich odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej odniesiono się także do możliwości zamiany dotychczas stosowanej terapii u pacjentów, u których uzyskano supresję wirusa HIV. W tym wypadku jednak, nie wskazuje się przy tym konkretnych, preferowanych schematów terapeutycznych. Przy optymalizacji terapii najważniejszym powinno pozostać utrzymanie supresji wirusologicznej oraz minimalizacja ryzyka progresji powikłań leczenia przy uwzględnieniu interakcji lekowych z preparatami stosowanymi w leczeniu chorób współistniejących, tym samym podkreśla się, że dobór nowej opcji dokonany musi być na podstawie indywidualnej oceny z dostosowaniem do potrzeb i możliwości pacjenta. Przed wprowadzeniem zmian konieczne jest szczegółowe zapoznanie się z historią terapii, w tym listą ARV stosowanych w przeszłości wraz z oceną ich skuteczności oraz występujących toksyczności i nietolerancji. Dodatkowo, w przypadku zamiany leków należących do różnych klas korzystnym jest przeprowadzenie testów na obecność wariantów opornych.

Wskazuje się, iż zmiana skutecznej terapii na inną może być dokonana w celu uproszczenia terapii (mniejsza liczba tabletek, złagodzenie ograniczeń przyjmowania pokarmu lub płynów), poprawy adherencji, uniknięcia toksyczności krótko- lub długoterminowej oraz interakcji międzylekowych, obniżenia kosztów terapii.

W przypadku stwierdzenia potencjalnych korzyści związanych ze zmianą dotychczas stosowanego schematu terapeutycznego na nowy, można jej dokonać w obrębie jednej klasy leków lub pomiędzy klasami. Należy jednak podkreślić, iż zamiana klas leków nie powinna być przeprowadzona w przypadku, gdy istnieją jakiegokolwiek wątpliwości na temat utrzymania supresji wirusowej przy pomocy nowego schematu. Wśród przykładów, których możliwość zastosowania potwierdzają dowody naukowe wymienia się zamianę w obrębie klasy INI: DTG, EVG/c lub RAL na BIC. Dodatkowo, większość wytycznych wskazuje na możliwe korzyści związane z zamianą PI/c lub PI/r na lek innej klasy, w tym INI (lepszy profil metaboliczny), przytaczając BIC jako przykład o zasadności potwierdzonej dowodami.

Część analizowanych wytycznych wskazuje, iż zmiana terapii na preparaty jednotabletkowe u pacjentów skutecznie leczonych może przynieść poprawę adherencji. Nie zaleca się natomiast rozdzielania terapii jednotabletkowej na poszczególne składniki preparatu. Korzyści przynosić może

także zamiana schematów zawierających TDF na nowszy TAF w celu minimalizacji ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z nerkami lub układem kostnym.

Wytyczne podkreślają, iż BIC nie może być rekomendowaną opcją terapeutyczną po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, ze względu na brak badań klinicznych w tym zakresie.

## 1.5. Rekomendacje finansowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono stanowiska wybranych agencji HTA odnoszących się do finansowania ze środków publicznych leku Biktarvy® stosowanego w terapii pacjentów z zakażeniem wirusem HIV-1. W tym celu przeszukano strony uznanych agencji HTA działających na terenie Polski (AOTMiT), Wielkiej Brytanii (NICE, SMC), Australii (PBAC), Kanady (CADTH), Francji (HAS) i Niemiec (IQWiG).

**Tabela 5.**  
**Rekomendacje wybranych agencji HTA dotyczące opcji terapeutycznych uwzględnionych w analizie**

Lek	AOTMiT	NICE	SMC	HAS	CADTH	PBAC	IQWiG
<b>Biktarvy®</b>	BR	P <sup>a</sup> [30]	PW [15]	P [31]	PW [10]	PW [32]	P [33, 34]

P – rekomendacja pozytywna, PW – rekomendacja pozytywna warunkowa; N – rekomendacja negatywna, BR – brak rekomendacji; a) opinia przygotowana dla NHS England.

Wszystkie wydane przez agencje HTA rekomendacje dot. finansowania leku Biktarvy® miały charakter pozytywny, przy czym SMC, CADTH i PBAC swoje stanowisko warunkują utrzymaniem kosztów terapii na poziomie niższym niż terapie alternatywne. Zarówno agencja HAS, jak i IQWiG wskazują na wysoką skuteczność leku Biktarvy® przy jednoczesnym braku dodatkowych korzyści względem innych dostępnych schematów terapeutycznych.

## 1.6. Finansowanie w Polsce

Leczenie ARV osób zakażonych HIV i chorych na AIDS prowadzone jest od 2001 roku w ramach programu polityki zdrowotnej (PPZ) Ministra Zdrowia „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce” (obecnie: na lata 2017–2021) [5, 35]. Celem programu jest przede wszystkim ograniczenie skutków epidemii HIV/AIDS, poprzez zapewnienie szerokiego dostępu do diagnostyki i leczenia ARV, w tym zmniejszenie zapadalności i śmiertelności związanych z zakażeniem oraz zmniejszenie zakaźności osób zakażonych HIV. Odbiorcami programu są wszystkie osoby zakażone HIV i chore na AIDS, ze szczególnym uwzględnieniem kobiet w ciąży, a także noworodki urodzone przez zakażone matki oraz osoby narażone wymagające profilaktyki ARV [5]. Zgodnie z aktualnym stanem zdrowia pacjenci są leczeni ambulatoryjnie, a w razie potrzeby okresowo szpitalnie (okresowej hospitalizacji poddawanych jest obecnie około 1% pacjentów) [5, 25].

Wspomniany program obejmuje: zakup leków antyretrowirusowych, testów diagnostycznych do monitorowania leczenia antyretrowirusowego, w tym: HIV RNA, profilu immunologicznego

CD3/CD4/CD8, testów do oznaczania HLA B\*57, testów do oznaczania tropizmu CCR5 i oporności na leki ARV oraz szczepionek dla dzieci urodzonych przez matki zakażone HIV (szczepionki spoza ogólnopolskiego kalendarza szczepień). Poza terapią osób zakażonych, ze środków PPZ finansowana jest także profilaktyka poekspozycyjna po pozazawodowym, wypadkowym narażeniu na zakażenie (np. gwałt, pobicie). PPZ nie obejmuje natomiast finansowania profilaktyki przedekspozycyjnej oraz poekspozycyjnej po ekspozycjach zawodowych [5].

Brak jest zamkniętego wykazu leków stosowanych w ramach PPZ, dzięki czemu możliwe jest wprowadzenie do niego nowych, dopuszczonych do obrotu na terenie Unii Europejskiej, opcji terapeutycznych w trakcie trwania Programu i tym samym zapewnienie pacjentom dostępu do najbardziej optymalnych i rekomendowanych opcji terapeutycznych [5, 12].

W dniu 19 kwietnia 2019 r. leczeniem ARV w ramach PPZ objętych było 11 390 osób, w tym 101 dzieci oraz 27 kobiet w ciąży [5].

Wśród najczęściej stosowanych opcji terapeutycznych w ramach PPZ (sumarycznie przyjmowanych przez blisko 60% leczonych), zgodnie danymi Krajowego Centrum ds. AIDS na dzień 19 kwietnia 2019 r. (Tabela 6), najczęściej ordynowane są schematy jednotabletkowe (kolejno: Genvoya, Odefsey, Triumeq). Jednocześnie należy zauważyć, iż prawie wszystkie (z wyjątkiem leku Triumeq) wymienione schematy w swym składzie zawierają preferowany *backbone* FTC/TAF, podczas gdy FTC/TDF stosowany jest już wyłącznie u nielicznych pacjentów.

**Tabela 6.**

**Liczba osób leczonych ARV na najczęściej stosowanych (≥100 pacjentów) schematach terapeutycznych (stan na dzień 19.04.2019 r.) [5]**

Lp.	Schemat	Klasa leku <sup>a</sup>	Stosowane preparaty	Liczba pacjentów
1.	EVG/c/FTC/TAF	INI	Genvoya	1921
2.	RPV/FTC/TAF	NNRTI	Odefsey	1365
3.	DTG/ABC/3TC	INI	Triumeq	1104
4.	DTG + FTC/TAF	INI	Tivicay + Descovy	1039
5.	DRV/c + FTC/TAF	INI	Rezolsta + Descovy	979
6.	DRV + r + FTC/TAF	INI	Prezista + Norvir <sup>b</sup> + Descovy	315
7.	RAL + FTC/TAF	INI	Isentress + Descovy	293
8.	DTG + FTC/TDF	INI	Tivicay + Truvada	247
9.	LPV/r + FTC/TAF	PI	Kaletra + Descovy	209
10.	DRV + r + FTC/TDF	INI	Prezista + Norvir <sup>b</sup> + Truvada	145
11.	ATV/c + FTC/TAF	PI	Evotaz + Descovy	143
12.	EVG/c/FTC/TDF	INI	Stribild	135
13.	RAL + FTC/TDF	INI	Inestress + Truvada	134
14.	NVP + FTC/TDF	NNRTI	Nevirapine <sup>b</sup> + Truvada	112
15.	DRV/c + FTC/TDF	INI	Rezolsta + Truvada	109

Lp.	Schemat	Klasa leku <sup>a</sup>	Stosowane preparaty	Liczba pacjentów
16.	RPV/FTC/TDF	NNRTI	Eviplera	106
17.	DRV/c/FTC/TAF	PI	Symtuza	105

a) klasa trzeciego leku ARV połączonego z *backbone* (2x NRTI); b) przykład preparatu.

Koszt realizacji PPZ, po aktualizacji na lata 2019–2021 w przeliczeniu na jednego pacjenta na jeden miesiąc został określony na poziomie 2250 zł, podczas gdy w pierwszej wersji dokumentu (na lata 2017–2018) kwota ta była wyższa i wynosiła 3200 zł. Jako przyczyny obniżenia założonego kosztu terapii w ramach Programu wymienia się zwiększenie liczby dostępnych leków generycznych oraz polityki systematycznego obniżania cen [5].

## 2. Analiza dowodów naukowych dla leku Biktarvy®

### 2.1. Wyszukanie badań klinicznych

W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa leku Biktarvy® przeprowadzono przeszukiwanie systematyczne baz informacji medycznych (PubMed, EMBASE, rejestr badań klinicznych *clinicaltrials.gov*). Strategię wyszukiwania zaprezentowano w aneksie (Aneks B, Tabela 42). Kryteria kwalifikacji do niniejszego przeglądu spełniały wszystkie pozycje opublikowane do dnia przeszukiwania (06.06.2019 r.), oceniające skuteczność i/lub bezpieczeństwo leku Biktarvy® (BIC/FTC/TAF 50/200/25 mg) u dorosłych pacjentów z zakażeniem HIV-1 (Aneks B, Tabela 43). Proces selekcji na każdym z etapów prowadzony był niezależnie przez dwóch analityków. Ostatecznie 26 prac spełniło kryteria włączenia. W publikacjach tych opisano 5 badań pierwotnych (Tabela 7) oraz 4 przeglądy systematyczne (Tabela 13). W Aneks B zaprezentowano szczegółowo wyniki każdego z etapów wyszukiwania w postaci schematu PRISMA (Rysunek 6), listę publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu, stanowiące bazę dowodową dla leku Biktarvy® (Tabela 44), a także publikacje wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów (Tabela 45).

**Tabela 7.**  
Charakterystyka badań pierwotnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo Biktarvy® w porównaniu do innych schematów ARV

Badanie	Metodyka	N <sup>a</sup>	Komparator	I-rz. PK	FU	Ocena ryzyka błędu kierunkowego <sup>b</sup>	Ref.
<b>Wcześniej nieleczeni</b>							
1489	RCT (IIA), <i>double-blind</i> , <i>non-inferiority</i> (margines: 12%), mITT/PP	629	DTG/ABC/3TC	HIV-1 RNA ≤50 kopii/ml w 48 tyg.	144 tyg <sup>c</sup>	niskie	[36–41]
1490	RCT (IIA), <i>double-blind</i> , <i>non-inferiority</i> (margines: 12%), mITT/PP	645	DTG + FTC/TAF	HIV-1 RNA ≤50 kopii/ml w 48 tyg.	144 tyg <sup>c</sup>	niskie	[38, 39, 42–44]
<b>Wcześniej leczeni z supresją HIV-1</b>							
1844	RCT (IIA), <i>double-blind</i> , <i>non-inferiority</i> (margines: 4%), mITT/PP	563	DTG/ABC/3TC	HIV-1 RNA ≥50 kopii/ml w 48 tyg.	48 tyg. (+ EXT)	niskie	[40, 45–48]
1878	RCT (IIA), <i>open-label</i> , <i>non-inferiority</i> (margines: 4%), mITT/PP	577	PI <sup>d</sup>	HIV-1 RNA ≥50 kopii/ml w 48 tyg.	48 tyg. (+ EXT)	niskie	[47–54]
1961	RCT (IIA), <i>open-label</i> , <i>non-inferiority</i> (margines: 4%), mITT	470	SBR <sup>e</sup>	HIV-1 RNA ≥50 kopii/ml w 48 tyg.	48 tyg. (+ EXT)	niskie	[55, 56]

PK – punkt końcowy; FU – okres obserwacji (ang. *follow-up*); mITT – analiza zgodna z zamiarem leczenia (zmodyfikowana) (ang. *Modified intention-to-treat*); PP – analiza w populacji zgodnej z protokołem badania (ang. *per-protocol*); a) N pacjentów (analiza mITT); b) Ocena wiarygodności badań przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook – ryzyko wystąpienia błędu kierunkowego dla każdej z domen oceniono na niski; c) badanie w toku, opublikowano wyniki w 48 tyg. i 96 tyg.; d) kontynuacja dotychczas stosowanej terapii opartej o wzmacniany inhibitor proteazy (ang. *protease inhibitor*): ATV/c (Evotaz), ATV+r, DRV/c (Rezolsta) lub DRV+r w połączeniu z FTC/TDF (Truvada) lub ABC/3TC (Kivexa); e) kontynuacja dotychczas stosowanej terapii (ang. *stay on baseline regimen*): EVG/c/FTC/TAF (Genvoya), EVG/c/FTC/TDF (Stribild) lub ATV+r + FTC/TDF (Truvada).

## 2.2. Charakterystyka badań włączonych do analizy

### 2.2.1. Populacja uprzednio nieleczona z powodu infekcji HIV

Badania GS-US-380-1489 (dalej jako: 1489) [36] i GS-US-380-1490 (dalej jako: 1490) [42] to randomizowane, podwójnie zaślepienie próby kliniczne fazy III, w których uczestniczyli dorośli pacjenci z rozpoznaniem zakażeniem HIV-1 ( $\geq 500$  kopii/ml w osoczu), u których uprzednio nie stosowano terapii przeciwretrowirusowej. Do ww. badań nie kwalifikowano osób z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek (odpowiednio eGFR  $< 50$  ml/min w badaniu 1489,  $< 30$  ml/min w badaniu 1490). W przypadku badania 1489 kryterium wykluczenia stanowiła także koinfekcja HIV/HBV ze względu na brak skuteczności komparatora względem wirusa HBV. Pacjenci przydzielani byli losowo do grupy badanej (BIC/FTC/TAF 50/200/25 mg w preparacie złożonym Biktarvy®) lub kontrolnej. W obu pracach komparator stanowiła terapia oparta o DTG podawany w połączeniu z dwoma lekami NRTI (DTG/ABC/3TC w preparacie złożonym Triumeq 50/600/300 mg w badaniu 1489 oraz DTG + FTC/TAF w preparatach Tivacay 50 mg oraz Descovy 200/25 mg w badaniu 1490).

W obu badaniach stosowano randomizację ze stratyfikacją względem poziomu wirerii HIV, liczby komórek CD4 oraz regionu, w którym przeprowadzano badanie, a dla utrzymania zaślepienia stosowano odpowiednie placebo imitujące terapię w drugim ramieniu. Pierwszorzędownym punktem końcowym w obu przypadkach był odsetek pacjentów z supresją (HIV-1 RNA  $< 50$  kopii/ml) w 48 tyg. (ocena punktu końcowego za pomocą zdefiniowanego przez FDA algorytmu stanu chwilowego (ang. *snapshot algorithm*)). W obu pracach testowano hipotezę typu *non-inferiority* (predefiniowany margines *non-inferiority* na poziomie 12% zgodnie z aktualnymi zaleceniami FDA dla punktu końcowego: sukces wirusologiczny [57]). Analizę przeprowadzono zarówno w populacji mITT uwzględniając wszystkich pacjentów poddanych zostali randomizacji, którzy przyjęli  $\geq 1$  dawkę leku, jak i w populacji *per-protocol*, obejmującej pacjentów uwzględnionych w analizie mITT z wyjątkiem tych, dla których wynik HIV-1 RNA w 48 tyg. był niedostępny z przyczyn innych niż przerwanie leczenia z powodu braku jego skuteczności oraz tych o niskiej adherencji ( $\leq 2,5$  percentyla) lub naruszających kluczowe kryteria kwalifikacji. Stopień wiarygodności metodologicznej obu badań oceniono na wysoki.

### 2.2.2. Populacja uprzednio leczona z supresją HIV

Skuteczność i bezpieczeństwo zamiany dotychczas stosowanego schematu ARV na preparat Biktarvy® oceniono w ramach trzech randomizowanych badań klinicznych fazy III, w tym jednego podwójnie zaślepionego (GS-US-380-1844, dalej jako: 1844) [46] oraz dwóch badań otwartej próby (GS-US-380-1878, dalej jako: 1878) [49], GS-US-380-1961, dalej jako: 1961) [55]). We wszystkich pracach testowano hipotezę *non-inferiority* z predefiniowanym marginesem na poziomie 4%, zgodnie z aktualnymi zaleceniami FDA odnośnie punktu końcowego: niepowodzenie wirusologiczne [57]. We wszystkich badaniach uczestniczyli pacjenci eGFR  $\geq 50$  ml/min., których losowo przydzielono



do grupy badanej otrzymującej preparat Biktarvy® lub do grupy kontrolnej stosującej dotychczasową terapię. Do badania 1844 włączano pacjentów z utrzymującą się przez okres  $\geq 3$  mies. supresją wirusa (HIV-1 RNA  $< 50$  kopii/ml), bez stwierdzonej koinfekcji HIV/HBV, którzy otrzymywali terapię DTG w połączeniu z ABC/3TC (Triumeq lub Tivicay+Kivexa). Kryteria włączenia do pozostałych badań spełniali pacjenci, u których supresja utrzymywała się przez okres  $\geq 6$  mies., przy czym w badaniu 1878 uczestniczyli pacjenci przyjmujący stabilną terapię schematem opartym o wzmacniane rytonawirem lub kobicystatem inhibitory proteazy (ATV lub DRV) w połączeniu z FTC/TDF lub ABT/3TC. Z kolei w badaniu 1961 kryteria kwalifikacji spełniały kobiety leczone stabilną terapią EVG/c/FTC/TAF (Genvoya), EVG/c/FTC/TDF (Stribild) lub ATV+r w połączeniu z FTC/TDF (Truvada). Pacjenci obu ramion badania 1844 dodatkowo przyjmowali odpowiednie placebo. W badaniu 1878 zastosowano stratyfikację względem dotychczas stosowanego w schemacie *backbone* (TDF lub ABC).

We wszystkich trzech badaniach pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek pacjentów z niepowodzeniem wirusologicznym (HIV-1 RNA  $\geq 50$  kopii/ml) w 48 tyg. (algorytm stanu chwilowego (ang. *snapshot algorithm*)). W analizie uwzględniono wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy przyjęli  $\geq 1$  dawkę leku (populacja mITT). Dodatkowo przeprowadzono analizę *per-protocol*, wykluczając pacjentów, dla których wynik HIV-1 RNA w 48 tyg. był niedostępny z przyczyn innych niż przerwanie leczenia z powodu braku jego skuteczności oraz pacjentów o niskiej adherencji ( $\leq 2,5$  percentyla) lub naruszających kluczowe kryteria kwalifikacji. Badania charakteryzują się wysoką wiarygodnością metodologiczną.

### 2.3. Skuteczność kliniczna

Przeprowadzone badania porównawcze wskazują na wysoką skuteczność leku Biktarvy® u pacjentów zakażonych wirusem HIV-1 (Tabela 8, Tabela 9). Supresję wirusa w 48 tyg. leczenia z użyciem Biktarvy® uzyskano u około 90% nieleczonych wcześniej pacjentów (wynik dla komparatora: 93%). Z kolei wśród pacjentów wcześniej leczonych, u których liczba kopii cząsteczek wirusa HIV-1 na 1 ml nie przekraczała 50 przed rozpoczęciem badania, nawrót wirerii w 48 tyg. obserwowano wyłącznie u pojedynczych pacjentów ( $< 2\%$  niezależnie od ramienia). W każdym z przypadków obserwowane różnice nie były istotne statystycznie, a dolny (lub górny w przypadku pacjentów wcześniej leczonych) margines 95% przedziału ufności dla różnicy nie przekraczał predefiniowanego marginesu *non-inferority*. Wykazano tym samym, iż lek ten jest nie gorszy od komparatorów względem pierwszorzędownych punktów końcowych, niezależnie od umiejscowienia go w postępowaniu terapeutycznym.

W większości badań nie obserwowano także istotnie statystycznych różnic w drugorzędowym punkcie końcowym, jakim była zmiana poziomu CD4 względem wartości początkowych. Jedynie w badaniu 1844 (porównanie Biktarvy® z DTG/ABC/3TC (Triumeq), zmiana terapii) różnica ta była znamienna na niekorzyść przedmiotowej interwencji, jednak bez wpływu na stan kliniczny pacjenta. Należy jednocześnie zauważyć, iż bezwzględna zmiana liczby komórek CD4 była stosunkowo niewielka

w obu grupach, a ponieważ parametr ten może ulegać znacznym wahaniom np. w skutek obecnych infekcji innych niż HIV lub podejmowanego wysiłku fizycznego, do zaobserwowania ewentualnej tendencji konieczna byłaby analiza wyników w >1 punkcie czasowym [58].

Długoterminowe wyniki (96 tyg.) w populacji wcześniej nieleczonych wskazują na utrzymywanie się efektu terapeutycznego leku Biktarvy® w czasie (Aneks A, Tabela 38).

Wyniki uzyskane w analizie mITT nie odbiegają od rezultatów uzyskanych w analizie zgodnej z protokołem<sup>3</sup>. Brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami pacjentów, którzy przyjmowali terapię zgodnie z założeniami badania potwierdza, iż zastosowanie leku Biktarvy® w obu badanych populacjach pozwala na osiągnięcie nie gorszych wyników klinicznych niż obserwowane w przypadku terapii opartej na DTG lub lekach z klasy PI (PI/c lub PI/r).

Należy również wspomnieć, iż wśród pacjentów przyjmujących zarówno Biktarvy®, jak i większość schematów kontrolnych w ramach wspomnianych badań klinicznych nie raportowano wystąpienia oporności wirusa generowanej leczeniem (ang. *Treatment-emergent resistance*). Niepowodzenie wirusologiczne spowodowane opornością stwierdzono u jednego pacjenta przyjmującego wzmacniany boosterem DRV w połączeniu z ABC/3TC [38, 47].

Co istotne, analiza dodatkowa w subpopulacji pacjentów z koinfekcją HBV (badania 1490, 1878) wykazała, iż Biktarvy® jest skuteczny także względem tego patogenu. Nie raportowano przypadku wzrostu wirerii HBV u pacjentów z supresją tego wirusa przed rozpoczęciem terapii lekiem Biktarvy®. Dodatkowo, u wszystkich osób z aktywną infekcją przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie terapii uzyskano supresję (HBV DNA < 29 IU/ml) [50].

**Tabela 8.**  
Skuteczność Biktarvy® u pacjentów wcześniej nieleczonych

Punkt końcowy	1489 [36]			1490 [42]		
	Biktarvy® N=314	DTG/ABC/3TC N=315	Różnica, [95%CI]	Biktarvy® N=320	DTG+FTC/TAF N=325	Różnica, [95%CI]
<b>Analiza mITT</b>						
<b>HIV-1 RNA &lt;50 kopii/ml w 48 tyg.</b>	290 (92)	293 (93)	-0,6% [-4,8; 3,6]	286 (89)	302 (93)	-3,5% [-7,9; 1,0]
<b>HIV-1 RNA ≥50 kopii/ml w 48 tyg.</b>	3 (1)	8 (3)	-1,6% [-3,6; 0,5] <sup>a</sup>	14 (4)	4 (1,2)	<b>3,1% [0,6; 5,7]<sup>a</sup></b>
<b>Zmiana poziomu CD4 w 48 tyg. względem baseline</b>	233 (185)	229 (189)	4% [-27; 34]	180 (167)	201 (166)	-22% [-49; 5]
<b>Analiza per-protocol</b>						
<b>HIV-1 RNA &lt;50 kopii/ml w 48 tyg.</b>	287 (99)	289 (99)	0,7% [-1,4; 2,8]	279 (99)	296 (>99)	-0,7% [-2,6; 1,2]

pierwszorzędowy punkt końcowy badania; różnica istotna statystycznie; a) obliczenia własne.

<sup>3</sup> Wyniki analizy *per-protocol* badania 1961 na moment powstawania niniejszej analizy nie zostały zaprezentowane (brak publikacji pełnotekstowej).

**Tabela 9.**  
**Skuteczność Biktarvy® u pacjentów wcześniej leczonych z supresją HIV**

Punkt końcowy	1844 [46]			1878 [49]			1961 [55, 56]		
	Biktarvy® N=282	DTG/ABC/3TC N=281	Różnica, [95%CI]	Biktarvy® N=290	PI <sup>a</sup> N=287	Różnica, [95%CI]	Biktarvy® N=234	SBR <sup>b</sup> N=236	Różnica, [95%CI]
<b>Analiza mITT</b>									
HIV-1 RNA <50 kopii/ml w 48 tyg.	264 (94)	267 (95)	-1,4% [-5,5; 2,6]	267 (92)	255 (89)	3,2 [-1,6; 8,2]	224 (96)	225 (95)	0,4% [-3,7; 4,5]
HIV-1 RNA ≥50 kopii/ml w 48 tyg.	3 (1)	1 (<1)	0,7% [-1,0; 2,8]	5 (2)	5 (2)	0,0% [-2,5; 2,5]	4 (2)	4 (2)	0,0% [-2,9; 2,9]
Zmiana poziomu CD4 w 48 tyg. względem <i>baseline</i>	-31 (181)	4 (191)	<b>-35 [-67; -3]</b>	25 (151)	0 (159)	25 [-2; 52]	29 (159)	26 (170)	3 [-27; 34]
<b>Analiza per-protocol</b>									
HIV-1 RNA ≥50 kopii/ml w 48 tyg.	1 (<1)	0 (0)	0,4% [-1,1; 2,2]	3 (1)	2 (1)	0,3% [-1,9; 2,5]	bd		

pierwszorzędowy punkt końcowy badania; **różnica istotna statystycznie**; bd – brak danych; a) kontynuacja dotychczas stosowanej terapii opartej o wzmacniany inhibitor proteazy (ang. *protease inhibitor*): ATV/c (Evotaz), ATV+r, DRV/c (Rezolsta) lub DRV+r w połączeniu z FTC/TDF (Truvada) lub ABC/3TC (Kivexa); b) kontynuacja dotychczas stosowanej terapii (ang. *stay on baseline regimen*): EVG/c/FTC/TAF (Genvoya), EVG/c/FTC/TDF (Stribild) lub ATV+r + FTC/TDF (Truvada);

## 2.4. Profil bezpieczeństwa

### 2.4.1. Profil bezpieczeństwa w populacji uprzednio nieleczonej

Badania III fazy wskazują, iż Biktarvy® charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa (Tabela 10). Jest on dobrze tolerowany, a dyskontynuacje terapii spowodowane zdarzeniami niepożądanymi występują jedynie u pojedynczych pacjentów (ok. 1%).

W porównaniu z DTG/ABC/3TC (Triumeq) terapia lekiem Biktarvy® wiąże się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych (AE, ang. *adverse events*), w tym szczególnie zdarzeń niepożądanych mających związek z terapią (DR-AE, ang. *drug-related adverse events*), a zależność ta utrzymywała się w czasie, co potwierdzają to dane zbierane w dłuższym okresie obserwacji (96 tyg.) (Aneks A, Tabela 39). W grupie przyjmującej Biktarvy® ryzyko DR-AE było niższe w obu punktach czasowych badania tj. zarówno w 48 tyg. (RRR = 35%), jak i w 96 tyg. (RRR = 30%). Nie zaobserwowano jednak, aby różnica ta miała swoje odbicie w częstotliwości przerywania leczenia z powodu AE przez pacjentów.

U pacjentów przyjmujących lek Biktarvy® rzadziej raportowano wystąpienie nudności (RRR<sub>48 tyg.</sub> = 55%), a różnica ta obserwowana była także w 96-tygodniowym horyzoncie czasowym (RRR<sub>96 tyg.</sub> = 52%). Z kolei analiza uciążliwych objawów raportowanych przez pacjentów (dane zbierane przy pomocy zwalidowanej skali *HIV-Symptom Index* (HIV-SI)) wskazuje, iż znamienne różnice w przypadku nudności/wymiotów utrzymywała się do 12 tyg. od rozpoczęcia leczenia (OR<sub>12 tyg.</sub> = 0,39 [0,23; 0,68]), w kolejnych tygodniach natomiast, raportowano stopniowy spadek częstości zdarzeń w ramieniu komparatora. Dodatkowo, w rzeczonyj analizie wykazano, iż rozpoczęcie terapii lekiem Biktarvy® w porównaniu do schematu DTG/ABC/3TC (Triumeq), wiąże się z redukcją szansy wystąpienia raportowanych przez pacjentów, uciążliwych zaburzeń natury neuropsychiatrycznej tj. zaburzenia snu (OR<sub>48 tyg.</sub> = 0,64 [0,44; 0,94]), zmęczenia/utrąty energii (OR<sub>48 tyg.</sub> = 0,57 [0,39; 0,85]), czy zawrotów głowy (OR<sub>48 tyg.</sub> = 0,47 [0,29; 0,77]) (Aneks A, Tabela 40, Rysunek 4) [40]. W badaniach nie raportowano jednak wpływu wyżej wymienionych punktów końcowych na jakość życia pacjentów.

Terapia lekiem Biktarvy® u pacjentów wcześniej nieleczonych wiązała się z redukcją ryzyka DR-AE także w porównaniu do DTG + FTC/TAF (RRR<sub>48 tyg.</sub> = 30%, RRR<sub>96 tyg.</sub> = 29%). W dłuższym horyzoncie czasowym zaobserwowano wprawdzie wzrost ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE, ang. *serious adverse events*; Aneks A, Tabela 39) w grupie przyjmującej Biktarvy®, nie odnotowano jednak różnic w przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (DR-SAE, *drug-related serious adverse events*), które w obu ramionach badania dotyczyły jedynie pojedynczych pacjentów (1%). Porównywalne było także ryzyko AE prowadzących do przerwania leczenia oraz ryzyko poszczególnych AE.

Wyniki badań 1489 i 1490 wskazują, iż Biktarvy® (BIC/FTC/TAF) cechuje się nieznacznie lepszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu do schematu zawierającego w swym składzie DTG oraz taki sam *backbone* (FTC/TAF), natomiast zdecydowanie korzystniejszym niż DTG w połączeniu z ABC i 3TC. Oznacza to, że większe ryzyko zdarzeń niepożądanych w grupie kontrolnej badania 1489 związane jest z zastosowaniem mniej korzystnej kombinacji leków NRTI, tj. ABC i 3TC zamiast FTC/TAF, zaś profil bezpieczeństwa samych substancji z klasy INI (tj. BIC i DTG) pozostaje zbliżony.

Tabela 10.  
 Profil bezpieczeństwa leku Biktarvy® stosowanego u pacjentów wcześniej nieleczonych w porównaniu z innymi dostępnymi schematami ARV – punkt odcięcia 48 tyg.

Punkt końcowy	1489, 1490	1489 [36]			1490 [42]		
	Biktarvy	Biktarvy® N=314	DTG/ABC/3TC N=315	RR [95%CI] <sup>a</sup>	Biktarvy N=320	DTG + FTC/TAF N=325	RR [95%CI] <sup>a</sup>
<b>AE, n (%)</b>							
<b>AE</b>	265/314 (84)	265 (84)	283 (90)	<b>0,94 [0,88; 0,998]</b>	bd		-
<b>SAE</b>	19/314 (6)	19 (6)	25 (8)	0,76 [0,43; 1,36]	bd		-
<b>AE stopnia 3/4</b>	23/314 (7)	23 (7)	24 (8)	0,96 [0,55; 1,67]	bd		-
<b>DR-AE</b>	139/634 (22)	82 (26)	127 (40)	<b>0,65 [0,51; 0,81]</b>	57 (18)	83 (26)	<b>0,70 [0,52; 0,94]</b>
<b>DR-SAE</b>	1/314 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1,00 [0,06; 15,97]	bd		-
<b>AE prowadzące do przerwania leczenia</b>	5/634 (1)	0 (0)	4 (1)	0,11 [0,01; 2,06]	5 (2)	1 (<1)	5,08 [0,60; 43,23]
<b>Zgon</b>	1/634 (<1)	0 (0)	0 (0)	1,00 [0,02; 50,40]	1 (<1)	2 (1)	0,51 [0,05; 5,57]
<b>Najczęstsze AE występujące u ≥5% pacjentów w przynajmniej 1 ramieniu badania, n (%)</b>							
<b>Nudności</b>	57/634 (9)	32 (10)	72 (23)	<b>0,45 [0,30; 0,66]</b>	25 (8)	29 (9)	0,88 [0,52; 1,46]
<b>Biegunka</b>	77/634 (12)	40 (13)	41 (13)	0,98 [0,65; 1,47]	37 (12)	39 (12)	0,96 [0,63; 1,47]
<b>Ból głowy</b>	76/634 (12)	36 (11)	43 (14)	0,84 [0,56; 1,27]	40 (13)	40 (12)	1,02 [0,67; 1,53]
<b>Infekcja górnych dróg oddechowych</b>	35/634 (6)	20 (6)	34 (11)	0,59 [0,35; 1,002]	15 (5)	23 (7)	0,66 [0,35; 1,25]
<b>Zapalenie nosogardzieli</b>	45/634 (7)	23 (7)	29 (9)	0,80 [0,47; 1,34]	22 (7)	31 (10)	0,72 [0,43; 1,22]
<b>Zmęczenie</b>	38/634 (6)	19 (6)	27 (9)	0,71 [0,40; 1,24]	19 (6)	26 (8)	0,74 [0,42; 1,31]
<b>Kiła</b>	12/314 (4)	12 (4)	25 (8)	<b>0,48 [0,25; 0,94]</b>	bd		-
<b>Bezsenność</b>	30/634 (5)	14 (4)	20 (6)	0,70 [0,36; 1,37]	16 (5)	14 (4)	1,16 [0,58; 2,34]
<b>Artralgia</b>	27/634 (4)	11 (4)	19 (6)	0,58 [0,28; 1,20]	16 (5)	9 (3)	1,81 [0,81; 4,03]
<b>Wymioty</b>	12/314 (4)	12 (4)	17 (5)	0,71 [0,34; 1,46]	bd		-

Punkt końcowy	1489, 1490	1489 [36]			1490 [42]		
	Biktarvy	Biktarvy® N=314	DTG/ABC/3TC N=315	RR [95%CI] <sup>a</sup>	Biktarvy N=320	DTG + FTC/TAF N=325	RR [95%CI] <sup>a</sup>
<b>Kaszel</b>	20/314 (6)	20 (6)	8 (3)	<b>2,51 [1,12; 5,61]</b>	bd		-
<b>Zapalenie oskrzeli</b>	10/314 (3)	10 (3)	16 (5)	0,63 [0,29; 1,36]	bd		-
<b>Bóle brzucha</b>	9/314 (1)	9 (3)	16 (5)	0,56 [0,25; 1,26]	bd		-
<b>Limfadenopatia</b>	17/320 (5)	bd		-	17 (5)	18 (6)	0,96 [0,50; 1,83]
<b>Gorączka</b>	14/320 (4)	bd		-	14 (4)	21 (6)	0,67 [0,35; 1,31]
<b>Ból pleców</b>	11/320 (3)	bd		-	11 (3)	20 (6)	0,56 [0,27; 1,15]
<b>Grypa</b>	17/320 (5)	bd		-	17 (5)	10 (3)	1,73 [0,80; 3,71]

Mniejsze ryzyko w grupie Biktarvy; Większe ryzyko w grupie Biktarvy; różnica istotna statystycznie; AE – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); bd – brak danych; SAE – ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*); DR-AE – zdarzenia niepożądane mające możliwy lub prawdopodobny związek z lekiem (ang. *drug-related adverse events*); DR-SAE – ciężkie zdarzenia niepożądane mające związek z lekiem (ang. *drug-related serious adverse events*); a) obliczenia własne;

## 2.4.2. Profil bezpieczeństwa w populacji uprzednio leczonej z supresją HIV

W 3 badaniach oceniano bezpieczeństwo Biktarvy® w porównaniu z dotychczas stosowaną terapią u pacjentów z supresją wirusa HIV. Pacjenci włączeni do badania musieli przyjmować stabilne leczenie ARV przez okres  $\geq 6$  (badania 1878 i 1961) lub  $\geq 3$  miesięcy (badanie 1844). Wyniki badań wskazują, iż Biktarvy® jest dobrze tolerowany również w takiej populacji (Tabela 11). Podobnie jak w przypadku pacjentów wcześniej nieleczonych, przerwanie terapii w związku z AE zdarzało się jedynie u pojedynczych pacjentów (1%).

Zamiana dotychczas stosowanego schematu DTG/ABC/3TC (Triumeq) na Biktarvy® wiązała się z redukcją ryzyka wystąpienia działań niepożądanych niemal o połowę ( $RRR_{48\text{ tyg.}} = 48\%$ ). Podobnie jak w populacji wcześniej nieleczonej, również w grupie zmieniającej terapię, analiza uciążliwych objawów raportowanych bezpośrednio przez pacjentów (kwestionariusz HIV-SI) wskazuje, że w grupie Biktarvy® niższy był odsetek pacjentów raportujących nudności/wymioty ( $OR_{48\text{ tyg.}} = 0,32 [0,14; 0,74]$ ) oraz problemy natury neuropsychiatrycznej: poczucie przygnębienia, smutku lub depresji ( $OR_{48\text{ tyg.}} = 0,43 [0,27; 0,70]$ ), nerwowość/niepokój ( $OR_{48\text{ tyg.}} = 0,58 [0,36; 0,92]$ ) (Aneks A, Tabela 41, Rysunek 5) [40].

W badaniu 1878, w którym większość pacjentów leczonych było za pomocą wzmocnionego PI w połączeniu z FTC/TDF zaobserwowano, iż zamiana terapii na Biktarvy® wiązała się z wyższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z terapią (TR-AE, ang. *treatment-related adverse events*). Zdarzenia te jednak klasyfikowane były głównie jako łagodne lub umiarkowane (głównie: ból głowy, wzdęcia brzucha, mdłości i biegunka) i nie prowadziły do porzucenia terapii. Nie zaobserwowano natomiast ryzyka wystąpienia TR-AE w przypadku zamiany na Biktarvy® terapii opartej o EVG/c (Stribild lub Genvoya) lub ATV+r (badanie 1961) połączonych z FTC/TDF lub FTC/TAF (badanie 1961). Jedynym AE, w przypadku którego zaobserwowano istotną statystycznie różnicę było zapalenie dróg moczowych, co można jednak tłumaczyć czynnikami losowymi.

Zdarzenia niepożądane w przypadku terapii ARV najczęściej występują niedługo po jej wprowadzeniu. W większości, tak jak w przypadku nudności, mają charakter przemijający, a jeśli jednak utrzymują się w czasie i są uciążliwe – stanowią podstawę do zmiany schematu terapeutycznego na inny. W związku z tym u pacjentów, którzy od dłuższego czasu kontynuują terapię liczba zdarzeń jest zazwyczaj niewielka, natomiast wprowadzenie nowego leku może wiązać się z uwidocznieniem specyficznych dla niego AE (Rozdz. 2.4.3). W tym kontekście, redukcja ryzyka TR-AE obserwowana w przypadku zastąpienia DTG/ABC/3TC (Triumeq) świadczy o wyraźnie lepszym profilu bezpieczeństwa leku Biktarvy®, co związane jest z faktem, że zawiera on zdecydowanie korzystniejszy *backbone* niż preparat Triumeq. Obserwowane w jednym z badań wyższe ryzyko TR-AE w grupie Biktarvy® należy tłumaczyć tym, że zastępował on schemat różniący się 3. składnikiem (PI), podczas gdy *backbone* zawierał kombinację NNRTI o zbliżonym profilu bezpieczeństwa, jeśli chodzi



o krótkoterminowe AE (tj. FTC/TDF). W tej sytuacji w grupie badanej pojawiły się AE typowe dla BIC, natomiast w grupie kontrolnej AE typowe dla PI były mniej nasilone, gdyż pacjenci stosowali ten schemat znacznie dłużej, a w konsekwencji ew. dolegliwości albo ustąpiły, albo konieczna była zmiana terapii.

W związku z powyższym wydaje się, iż do oceny profilu bezpieczeństwa bardziej odpowiednie są badania 1489 i 1490 (populacja wcześniej nieleczonych). W pozostałych badaniach dokonano bowiem sztucznej zamiany stabilnego leczenia na alternatywne, podczas gdy w praktyce klinicznej to właśnie występowanie nieakceptowalnych AE jest najczęstszym powodem do zmiany schematu terapeutycznego.

Tabela 11.  
 Profil bezpieczeństwa leku Biktarvy® stosowanego u pacjentów wcześniej leczonych z supresją HIV w porównaniu z innymi dostępnymi schematami ARV – punkt odcięcia 48 tyg.

Punkt końcowy	1844, 1878, 1961	1844 [46]			1878 [49]			1961 [55]		
	Biktarvy	Biktarvy N=282	DTG/ABC/3TC N=281	RR [95%CI] <sup>a</sup>	Biktarvy N=290	PI <sup>b</sup> N=287	RR [95%CI] <sup>a</sup>	Biktarvy N=234	SBR <sup>c</sup> N=236	RR [95%CI] <sup>a</sup>
<b>AE, n/N (%)</b>										
<b>AE</b>	612/806 (76)	225 (80)	225 (80)	1,00 [0,92; 1,08]	233 (80)	226 (79)	1,02 [0,94; 1,11]	154 (66)	159 (67)	0,98 [0,86; 1,11]
<b>SAE</b>	39/806 (5)	15 (5)	22 (8)	0,68 [0,36; 1,28]	17 (6)	20 (7)	0,84 [0,45; 1,57]	7 (3)	8 (3)	0,88 [0,33; 2,39]
<b>AE stopnia 3/4</b>	40/806 (5)	16 (6)	10 (4)	1,59 [0,74; 3,45]	13 (4)	18 (6)	0,71 [0,36; 1,43]	11 (5)	14 (6)	0,79 [0,37; 1,71]
<b>TR-AE</b>	97/806 (12)	23 (8)	44 (16)	<b>0,52 [0,32; 0,84]</b>	54 (19)	6 (2)	<b>8,91 [3,89; 20,38]</b>	20 (9)	13 (6)	1,55 [0,79; 3,05]
<b>TR-SAE</b>	2/572 (<1)	1 (<1)	0 (0)	2,99 [0,12; 73,07]	1 (<1)	0 (0)	2,97 [0,12; 72,58]	bd		-
<b>AE prowadzące do przerwania leczenia</b>	8/806 (1)	6 (2)	2 (1)	2,99 [0,61; 14,68]	2 (1)	1 (<1)	1,98 [0,18; 21,71]	0 (0)	0 (0)	1,01 [0,02; 50,61]
<b>Zgon</b>	3/806 (<1)	2 (1)	0 (0)	4,98 [0,24; 103,31]	1 (<1)	1 (<1)	0,99 [0,06; 15,75]	0 (0)	1 (<1)	0,34 [0,01; 8,21]
<b>Najczęstsze AE występujące u ≥5% pacjentów w przynajmniej 1 ramieniu badania, n/N (%)</b>										
<b>Biegunka</b>	48/572 (8)	24 (9)	14 (5)	1,71 [0,90; 3,23]	24 (8)	18 (6)	1,32 [0,73; 2,38]	bd		-
<b>Ból głowy</b>	67/806 (8)	19 (7)	21 (7)	0,90 [0,50; 1,64]	35 (12)	12 (4)	<b>2,89 [1,53; 5,45]</b>	13 (6)	13 (6)	1,01 [0,48; 2,13]
<b>Infekcja górnych dróg oddechowych</b>	65/806 (8)	29 (10)	27 (10)	1,07 [0,65; 1,76]	21 (7)	22 (8)	0,94 [0,53; 1,68]	15 (6)	14 (6)	1,08 [0,53; 2,19]
<b>Zapalenie nosogardzieli</b>	59/806 (7)	20 (7)	22 (8)	0,91 [0,51; 1,62]	21 (7)	34 (12)	0,61 [0,36; 1,03]	18 (8)	15 (6)	1,21 [0,62; 2,34]
<b>Bezsennaść</b>	8/282 (3)	8 (3)	14 (5)	0,57 [0,24; 1,34]	bd		-	bd		-
<b>Artralgia</b>	31/572 (5)	19 (7)	10 (4)	1,89 [0,90; 4,00]	12 (4)	15 (5)	0,79 [0,38; 1,66]	bd		-
<b>Ból pleców</b>	13/290 (4)		bd	-	13 (4)	17 (6)	0,76 [0,37; 1,53]	bd		-
<b>Zapalenie dróg moczowych</b>	16/234 (7)		bd	-	bd		-	16 (7)	4 (2)	<b>4,03 [1,37; 11,89]</b>

Punkt końcowy	1844, 1878, 1961	1844 [46]			1878 [49]			1961 [55]		
	Biktarvy	Biktarvy N=282	DTG/ABC/3TC N=281	RR [95%CI] <sup>a</sup>	Biktarvy N=290	PI <sup>b</sup> N=287	RR [95%CI] <sup>a</sup>	Biktarvy N=234	SBR <sup>c</sup> N=236	RR [95%CI] <sup>a</sup>
<b>Grzybicze zapalenie pochwy</b>	12/234 (5)		bd	-		bd	-	12 (5)	9 (4)	1,34 [0,58; 3,13]

Mniejsze ryzyko w grupie Biktarvy; Większe ryzyko w grupie Biktarvy; różnica istotna statystycznie; AE – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); bd – brak danych; SAE – ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*); TR-AE – zdarzenia niepożądane mające możliwy lub prawdopodobny związek z terapią (ang. *treatment-related adverse events*); TR-SAE – ciężkie zdarzenia niepożądane mający możliwy lub prawdopodobny związek z terapią (ang. *treatment-related serious adverse events*); a) obliczenia własne; b) kontynuacja dotychczas stosowanej terapii opartej o wzmacniany inhibitor proteazy (ang. *protease inhibitor*): ATV/c (Evotaz), ATV+r, DRV/c (Rezolsta) lub DRV+r w połączeniu z FTC/TDF (Truvada) lub ABC/3TC (Kivexa); c) kontynuacja dotychczas stosowanej terapii (ang. *stay on baseline regimen*): EVG/c/FTC/TAF (Genvoya), EVG/c/FTC/TDF (Stribild) lub ATV+r + FTC/TDF (Truvada);

### 2.4.3. Zdarzenia niepożądane w zależności od czasu trwania terapii

Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem danego leku lub schematu zazwyczaj pojawiają się na początku terapii, a w miarę trwania leczenia ustępują samoistnie lub pod wpływem leczenia. U niewielkiego odsetka chorych stają się jednak na tyle uciążliwe, że dla zachowania ciągłości leczenia i odpowiedniej adherencji konieczna jest modyfikacja lub zmiana schematu. Z tego względu w grupie rozpoczynającej leczenie danym schematem AE raportowane są częściej niż w grupie kontynuującej terapię tym samym schematem od dłuższego czasu.

Poniżej zestawiono dane dotyczące AE raportowanych u pacjentów rozpoczynających terapię schematem DTG/ABC/3TC (badaniu 1489) oraz dane dotyczące pacjentów kontynuujących tą terapię od co najmniej 3 miesięcy (badanie 1844). W grupie rozpoczynającej leczenie w porównaniu do grupy kontynuującej terapię numerycznie wyższe było ryzyko AE ogółem oraz AE stopnia 3/4. Największe różnice obserwowano dla TR-AE, nudności, biegunki oraz bólu głowy (Tabela 12).

**Tabela 12.**  
Zdarzenia niepożądane u pacjentów rozpoczynających vs kontynuujących terapię schematem DTG/ABC/3TC

Punkt końcowy	Pacjenci rozpoczynający leczenie Badanie 1489 [36]	Pacjenci kontynuujący terapię Badanie 1844 [46]
<b>AE</b>		
<b>AE ogółem</b>	283 (90)	225 (80)
<b>SAE</b>	25 (8)	22 (8)
<b>AE stopnia 3/4</b>	24 (8)	10 (4)
<b>DR-AE</b>	127 (40)	44 (16)
<b>DR-SAE</b>	1 (<1)	0 (0)
<b>AE prowadzące do przerwania leczenia</b>	4 (1)	2 (1)
<b>Zgon</b>	0 (0)	0 (0)
<b>Najczęstsze AE występujące u ≥5% pacjentów w przynajmniej 1 ramieniu badania, n (%)</b>		
<b>Nudności</b>	72 (23)	<5%
<b>Biegunka</b>	41 (13)	14 (5)
<b>Ból głowy</b>	43 (14)	21 (7)
<b>Infekcja górnych dróg oddechowych</b>	34 (11)	27 (10)
<b>Zapalenie nosogardzieli</b>	29 (9)	22 (8)
<b>Bezsenna</b>	20 (6)	14 (5)
<b>Artralgia</b>	19 (6)	10 (4)

#### 2.4.4. Zdarzenia niepożądane o szczególnej istotności klinicznej

Doniesienia literaturowe wskazują na wpływ niektórych leków ARV na profil lipidowy, czynność nerek oraz strukturę kości u poddawanych terapii pacjentów. Analiza punktów końcowych związanych z tymi obszarami szczególnego zainteresowania wskazuje na brak różnic pomiędzy lekiem Biktarvy®, a komparatorami lub (rzadziej) na niewielkie różnice o braku trwałych następstw klinicznych dla pacjenta [37, 43, 46, 49, 55].

Dodatkowo, w związku z raportowanymi w literaturze przypadkami wystąpienia wad cewy nerwowej płodu w przypadku, gdy matka w momencie zapłodnienia kontynuowała terapię ARV przy pomocy jednego z INI (DTG), poddano ocenie profil bezpieczeństwa leku Biktarvy® w tym względzie. W tym celu przeprowadzono zbiorczą analizę wszystkich raportowanych przypadków kobiet w ciąży poddawanych terapii lekiem Biktarvy® (n = 25, dane z badań klinicznych i doniesienia z rzeczywistej praktyki klinicznej). W żadnym przypadku nie odnotowano wystąpienia wad cewy nerwowej [59].

## 2.5. Opracowania wtórne

W ramach przeprowadzonego przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 4 przeglądy systematyczne uwzględniające lek Biktarvy® [17, 60–62], w tym jeden obejmujący ilościową syntezę danych – WHO 2018 [61]. Skróconą charakterystykę wraz z najważniejszymi wnioskami autorów dotyczącymi leku Biktarvy® przedstawiono poniżej (Tabela 13) natomiast szerzej opisano wyłącznie wyniki przeglądu WHO.

**Tabela 13.**  
Zidentyfikowane przeglądy systematyczne uwzględniające lek Biktarvy®

Przegląd	Metodyka	N publikacji	Wnioski
WHO 2018 [61]	<b>Data przeszukania:</b> 02.2018 <sup>a</sup> <b>Bazy:</b> MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, abstrakty konferencyjne, rejestry badań klinicznych, referencje <b>Włączone badania:</b> RCT+inne <b>Meta-analiza:</b> tak	163 <sup>b</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Szansa wystąpienia TR-AE była najniższa w grupie pacjentów przyjmujących BIC.</li> <li>•Skuteczność BIC nie odbiega od innych stosowanych obecnie leków (różnica istotna jedynie względem DTG).</li> </ul>
Caplan 2018 [62]	<b>Data przeszukania:</b> 11.2017 <b>Bazy:</b> PubMed, abstrakty konferencyjne <b>Włączone badania:</b> przed-kliniczne i kliniczne <b>Meta-analiza:</b> nie	bd	<ul style="list-style-type: none"> <li>•W ostatnich trzech latach zostały wprowadzone nowe schematy ARV (w tym terapia lekiem Biktarvy®) charakteryzujące się dużą aktywnością, wysoką skutecznością i dobrym profilem bezpieczeństwa.</li> </ul>
Deeks 2018 [17]	<b>Data przeszukania:</b> 10.2018 <b>Bazy:</b> MEDLINE, EMBASE, PubMed, abstrakty, rejestry badań klinicznych <b>Włączone badania:</b> RCT <b>Meta-analiza:</b> nie	38	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Dowody naukowe wskazują, iż Biktarvy® jest dobrą opcją terapeutyczną zarówno u pacjentów nieleczonych, jak i wcześniej leczonych, w tym z koinfekcją HIV/HBV.</li> <li>•Biktarvy® jest nie gorszy od schematów opartych o DTG w odniesieniu do skuteczności w uzyskiwaniu supresji wirusologicznej u pacjentów wcześniej nieleczonych.</li> <li>•Biktarvy® pozwala na utrzymanie supresji wirusologicznej u pacjentów dorosłych wcześniej leczonych schematami opartymi o DTG lub wzmacniane boosterem EVG lub leki klasy PI.</li> <li>•Biktarvy® jest lekiem dobrze tolerowanym.</li> </ul>

Przegląd	Metodyka	N publikacji	Wnioski
Sebaaly 2019 [60]	Data przeszukania: 05.2018 Bazy: PubMed Włączone badania: RCT+ obserwacyjne Meta-analiza: nie	bd	•Schematy jednotabletkowe, w tym B ktarvy®, umożliwiają uproszenie ARV, wzrost adherencji i minimalizację toksyczności.

a) przeszukanie aktualizacyjne; b) w tym 2 badania dla BIC.

Jedyny zidentyfikowany przegląd systematyczny z meta-analizą – WHO 2018 [61] przeprowadzono w celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa leków ARV stosowanych w leczeniu zakażenia wirusem HIV. W ramach przeglądu baz informacji medycznej (przeszukanie oryginalne: 05.2015, przeszukanie aktualizacyjne: 02.2018) autorzy zidentyfikowali łącznie 163 publikacji opisujących 90 badań spełniających kryteria włączenia, a następnie przeprowadzili meta-analizę sieciową pozwalającą na porównanie leków między sobą. Pod uwagę wzięto wszystkie schematy trójlekowe (wyjątek stanowiły 4-składnikowe schematy wzmacniane rytonawirem lub kobicystatem) stosowane w pierwszej linii leczenia, zawierające *backbone* składający się z 2 leków NRTI. Sama analiza skierowana była na porównanie substancji stanowiących tzw. „trzeci lek ARV” (ang. *non-backbone antiretroviral*), między innymi: BIC, DTG, EVG/c, ATV/r, DRV/r. Wyniki meta-analizy sieciowej dla wybranych leków przedstawiono poniżej (Tabela 14).

Analiza punktów końcowych wskazujących na skuteczność terapii ARV, tj. osiągnięcie supresji (HIV-1 RNA  $\leq 50$  kopii/ml) oraz średnia zmiana poziomu CD4 względem wartości początkowych w 48 tyg. pozwala na potwierdzenie większości wcześniej prezentowanych wyników badań pierwotnych. Schemat terapeutyczny oparty o BIC cechuje się porównywalną skutecznością do dostępnych obecnie innych opcji terapeutycznych, a nieznacznie niższą szansę uzyskania supresji odnotowano jedynie w porównaniu z DTG. Warto jednak zwrócić uwagę, że w 2 badaniach bezpośrednio porównujących BIC z DTG nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy tymi lekami [36, 42]. Jednocześnie powyższe badania stanowią jedyne źródło informacji na temat BIC we wspomnianym przeglądzie. Wydaje się zatem, że uzyskana w metaanalizie sieciowej różnica wyniku najprawdopodobniej z transformacji, jakim poddawane są wyniki poszczególnych badań w celu szerszego porównania preparatów i cechuje się ona zdecydowanie niższą wiarygodnością niż wynik uzyskany w ramach porównania bezpośredniego.

Jednocześnie, wyniki meta-analizy wskazują na korzystny profil bezpieczeństwa BIC w porównaniu do pozostałych leków. Autorzy podkreślają, iż w grupie pacjentów przyjmujących ten lek szansa (OR) wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z terapią była najniższa w porównaniu z innymi uwzględnionymi w analizie lekami. Statystycznie istotną różnicę w tym względzie wykazano w porównaniu z ATV/r, a także z DTG – szansa wystąpienia DR-AE niższa o kolejno 72% i 31%.

Tabela 14.  
Skuteczność i bezpieczeństwo BIC u pacjentów wcześniej nieleczonych względem wybranych leków przeciwretrowirusowych – wyniki meta-analizy sieciowej [7]

Punkt końcowy	OR [95%CI]			
	BIC vs DTG	BIC vs EVG/c	BIC vs ATV/r	BIC vs DRV/r
<b>Analiza skuteczności</b>				
HIV-1 RNA ≤50 kopii/ml w 48 tyg.	<b>0,63 [0,40; 0,97]</b>	0,91 [0,51; 1,57]	1,37 [0,83; 2,24]	1,36 [0,81; 2,27]
Średnia zmiana poziomu CD4 w 48 tyg. względem <i>baseline</i> <sup>a</sup>	-7,54 [-28,19; 12,78]	-6,58 [-35,03; 21,40]	3,29 [-21,42; 28,02]	9,51 [-16,30; 35,23]
<b>Profil bezpieczeństwa</b>				
Przerwanie udziału w badaniu	1,57 [1,00; 2,52]	1,21 [0,70; 2,13]	0,89 [0,53; 1,49]	0,87 [0,51; 1,48]
Przerwanie udziału w badaniu z powodu AE	1,41 [0,36; 5,40]	0,74 [0,17; 3,08]	0,48 [0,12; 1,96]	0,61 [0,15; 2,54]
TR-AE	<b>0,69 [0,52; 0,91]</b>	0,64 [0,40; 1,04]	<b>0,28 [0,19; 0,40]</b>	0,77 [0,46; 1,30]
TE-AE	0,82 [0,22; 2,98]	0,69 [0,16; 3,19]	0,51 [0,14; 1,96]	1,07 [0,27; 4,28]
TE-SAE	0,89 [0,44; 1,76]	0,86 [0,40; 1,82]	0,67 [0,32; 1,37]	0,92 [0,43; 1,91]

Różnica na korzyść Biktarvy; Różnica na niekorzyść Biktarvy; różnica istotna statystycznie; a) wyniki zaprezentowano w postaci średnich różnic (MD, ang. *mean difference*) [95%CI].

## 2.6. Wnioski

Przeprowadzona analiza dowodów naukowych wykazała, że preparat Biktarvy® jest nie gorszy od technologii alternatywnych pod względem skuteczności wirusologicznej, niezależnie od umiejscowienia go w postępowaniu terapeutycznym. Dodatkowo wykazano, iż lek charakteryzuje się co najmniej zbliżonym, a w wybranych przypadkach nawet korzystniejszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu do innych obecnie stosowanych schematów, choć nie przekłada się to bezpośrednio na redukcję ryzyka przerwania terapii z powodu AE. Należy jednak podkreślić, że terapia lekiem Biktarvy® pozwala na uproszczenie schematu terapeutycznego i zmniejszenie uciążliwości terapii dla pacjentów z zakażeniem wirusem HIV-1.



## 3. Analiza ekonomiczna

### 3.1. Metodyka i sposób przeprowadzenia analizy

Analizę ekonomiczną opracowano w celu oceny opłacalności finansowania leku Biktarvy® w terapii antyretrowirusowej (ARV) u pacjentów zakażonych HIV finansowanego w ramach programu polityki zdrowotnej pn.: „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce” (nazywanego dalej PPZ).

Populację docelową analizy określono jako dorosłych pacjentów z zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1) bez potwierdzonej obecnie lub w przeszłości oporności wirusologicznej na klasę inhibitorów integrazy (INI), emtrycyabinę lub tenofowir.

Zgodnie z ogólnie przyjętymi zasadami prowadzenia analiz HTA w duchu EBM interwencję ocenianą w pierwszej kolejności należy porównać z technologiami aktualnie stosowanymi w zdefiniowanej populacji docelowej, które w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej będą przez nią zastępowane.

W ramach PPZ w leczeniu pacjentów z populacji docelowej obecnie finansowanych jest szereg schematów ARV [5] (szczegóły przedstawiono w rozdz. 1). Wyboru odpowiedniego schematu leczenia u pacjenta dokonuje lekarz, uwzględniając obowiązujące zalecenia terapeutyczne oraz stan zdrowia, możliwe interakcje stosowanych leków i styl życia chorego.

Wytyczne praktyki klinicznej jako preferowaną opcję terapeutyczną u zakażonych HIV wskazują terapię skojarzoną dwóch leków z klasy NRTI z trzecim lekiem z klasy INI (INI+2xNRTI). Do wskazanej grupy zalicza się również lek Biktarvy®. W ramach PPZ od co najmniej 5 lat finansowane są leki z klas INI i NRTI wchodzące w skład schematów ARV o udowodnionej i zbliżonej do leku Biktarvy® skuteczności i bezpieczeństwie (patrz rozdz. 2). Uznano, że tak długi okres dostępności tych schematów w ramach PPZ był wystarczający do osiągnięcia stabilizacji ich udziałów w populacji leczonych ARV w Polsce. Założenie to potwierdzają najnowsze dostępne dane w zakresie udziałów poszczególnych schematów leczenia ARV w Polsce – zsumowane udziały najczęściej stosowanych schematów INI + 2xNRTI (DTG + FTC/TAF, DTG + ABC/3TC, EVG/c/FTC/TAF, RAL + FTC/TAF, EVG/c/FTC/TDF oraz DTG + FTC/TDF) raportowane za grudzień 2018 roku i kwiecień 2019 roku są zbliżone i wynoszą około 40%.

W związku z powyższym w analizie założono, że w przypadku wprowadzenia finansowania preparatu Biktarvy® w ramach PPZ jedynie pacjenci leczeni schematami INI + 2xNRTI będą kwalifikować się do leczenia tym preparatem. Przyjęto, że pozostali pacjenci leczeni w ramach PPZ mają przeciwwskazania lub są oporni na leki stosowane w schematach INI + 2xNRTI lub z innych powodów

leczeni są pozostałymi schematami ARV i stan ten nie ulegnie zmianie wraz ze zmianą statusu refundacyjnego preparatu Biktarvy®. W analizie przyjęto zatem, że zmiana dotychczas stosowanego lub planowanego schematu ARV na Biktarvy® będzie możliwa jedynie w obrębie klasy, do której on należy, tj. INI + 2xNRTI.

Spośród dostępnych opcji terapeutycznych opartych na lekach z klasy INI na liście najczęściej stosowanych schematów dostępnych w ramach PPZ znajdują się:

- DTG + FTC/TAF (Descovy + Tivicay),
- DTG + ABC/3TC (Triumeq),
- DTG + FTC/TDF (Tivicay + Truvada),
- EVG/c/FTC/TAF (Genvoya),
- EVG/c/FTC/TDF (Stribild),
- RAL + FTC/TAF (Descovy + Isentress) [5, 63, 64].

Zgodnie z obowiązującymi zaleceniami leczenia HIV, schematy zawierające FTC/TAF są preferowane przed schematami zawierającymi FTC/TDF. W przypadku obu ww. schematów INI + 2xNRTI zawierających FTC/TDF (EVG/c/FTC/TDF i DTG + FTC/TDF) w ramach PPZ już w 2016 roku finansowane były odpowiednie schematy zawierające ten sam lek INI skojarzony z preferowanym zestawem FTC/TAF (odpowiednio EVG/c/FTC/TAF i DTG + FTC/TAF), co umożliwiło zmianę stosowanego schematu zgodnie z przytoczonymi zaleceniami. W związku z tym w analizie założono, że terapię schematem zawierającym FTC/TDF zastąpiono dotychczas odpowiednim schematem zawierającym FTC/TAF u wszystkich pacjentów, u których uznano to postępowanie terapeutyczne za korzystne, a u pacjentów, u których nadal są stosowane terapie schematami zawierającymi FTC/TDF, jest to spowodowane innymi względami, które najpewniej nie ulegną zmianie wraz z wprowadzeniem finansowania preparatu Biktarvy® w ramach PPZ. W związku z tym przyjęto, że schematy oparte na FTC/TDF nie będą zastępowane przez terapię preparatem Biktarvy®.

Preparat Isentress (RAL) jest lekiem INI pierwszej generacji o stosunkowo niskiej barierze genetycznej oporności [13]. W przypadku HIV raz nabyta oporność na leki nigdy się nie cofa, dlatego leczenie należy optymalizować tak, aby zapewnić jego maksymalną skuteczność [63, 64]. Od 2007 roku, w którym RAL został zarejestrowany w leczeniu zakażenia HIV jako pierwszy lek z klasy INI, finansowaniem objęte zostały kolejne leki z tej klasy (DTG i EVG) o niższym ryzyku wystąpienia oporności. W związku z tym w analizie założono, że u pacjentów aktualnie leczonych schematem opartym na RAL (odsetek pacjentów leczonych schematem RAL + FTC/TAF w ramach PPZ jest stosunkowo niski - w grudniu 2018 roku wynosił 2,8%, a w kwietniu 2019 roku - 2,6%), terapia ta przynosi korzyść terapeutyczną i z tego powodu nie została zastąpiona przez inne terapie. Przyjęto, że w przypadku wprowadzenia finansowania preparatu Biktarvy® w ramach PPZ stan ten nie ulegnie zmianie i terapia schematem RAL + FTC/TAF nie będzie zastępowana przez terapię preparatem Biktarvy®.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, w ramach analizy ekonomicznej rozważono porównanie leku Biktarvy® z następującymi schematami INI + 2xNRTI jako terapiami, które w rzeczywistości mogą zostać zastąpione przez interwencję ocenianą: DTG + FTC/TAF (Descovy + Tivicay), DTG/ABC/3TC (Triumeq) oraz EVG/c/FTC/TAF (Genvoya). W rozdziale 4.3 przedstawiono analizę aktualnych i prognozowanych, w przypadku wprowadzenia refundacji Biktarvy w populacji docelowej, udziałów analizowanych terapii. Założono, że terapia preparatem Biktarvy® będzie zastępowała jednocześnie każdą z wymienionych terapii w części populacji pacjentów leczonych z ich zastosowaniem. W związku z tym w celu przedstawienia całościowego wyniku oceny opłacalności interwencji ocenianej względem interwencji alternatywnych dokonano jej porównania z uśrednioną terapią schematami Descovy + Tivicay, Triumeq i Genvoya, która najpewniej zostanie zastąpiona przez terapię preparatem Biktarvy® w przypadku objęcia jej finansowaniem w ramach PPZ. Zastępowaną terapię ARV określono w analizie przy uwzględnieniu udziałów schematów Descovy + Tivicay, Triumeq i Genvoya w grupie pacjentów, u których aktualnie stosowana terapia zostanie zastąpiona przez terapię preparatem Biktarvy®. Tak przedstawiony wynik analizy ekonomicznej wydaje się najbardziej miarodajny dla płatnika, gdyż odzwierciedla wypadkową opłacalność zamiany terapii aktualnie stosowanych w leczeniu ARV na terapię ocenianą. Porównania terapii Biktarvy z każdą z terapii alternatywnych rozważanych z osobna zostały uwzględnione w ramach analizy wrażliwości (warianty A1, A2 oraz A3 analizy wrażliwości analizy ekonomicznej).

Pomimo wykazanej w ramach analizy dowodów naukowych (por. rozdz. 2) równoważności w zakresie skuteczności oraz przewagi w zakresie bezpieczeństwa terapii preparatem Biktarvy® nad terapiami alternatywnymi, możliwości przełożenia tych korzyści na zyskaną liczbę lat życia skorygowanych jakością (QALY, ang. *quality adjusted life years*) są ograniczone. Opracowanie niniejszej analizy ekonomicznej w formie analizy kosztów-żyteczności związane byłoby z koniecznością przyjęcia szeregu założeń i uproszczeń, a uzyskane wyniki byłyby mało wiarygodne. W związku z tym zastosowano podejście konserwatywne i porównanie interwencji ocenianej względem technologii alternatywnych opracowano w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA, *Cost-Minimization Analysis*) przy założeniu równych efektów terapeutycznych wszystkich ocenianych terapii. W związku z tym dla porównywanych interwencji wyznaczone zostały jedynie koszty terapii przy uwzględnieniu horyzontu czasowego analizy równego 365 dni. W analizie CMA za opcję najbardziej opłacalną uznaje się interwencję o najniższym koszcie. Cena progowa w analizie tego typu określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie / jednostkę ocenianego leku, przy której koszty porównanych terapii są sobie równe.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Ministerstwo Zdrowia) oraz perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów (w przypadku współpłacenia za leki). Ze względu na sposób finansowania terapii ARV w Polsce nie dochodzi do współpłacenia pacjenta za leki, co oznacza, że wyniki analizy z obu perspektyw są takie same.

Biorąc pod uwagę przytoczone powyżej informacje, analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki / punkty końcowe) określonym następująco:

### Populacja

- Dorośli pacjenci z zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1) bez potwierdzonej obecnie lub w przeszłości oporności wirusologicznej na klasę inhibitorów integrazy (INI), emtrycytabinę lub tenofowir.

### Interwencja

- **Biktarvy®** 50 mg/ 200 mg/ 25 mg (biktegrawir/ emtrycytabina/ alafenamid tenofowiru).  
Dawkowanie zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego (jedna tabletką raz na dobę) [14].

### Komparatory

- **Uśredniona terapia schematami Genvoya** 150 mg/ 150 mg/ 200 mg/ 10 mg (elwitegrawir/ kobicystat/ emtrycytabina/ alafenamid tenofowiru), **Triumeq** 50 mg/ 600 mg/ 300 mg (dolutagrewir/ abakawir/ lamiwudyna), **Descovy** 200 mg/ 10 mg (emtrycytabina/ alafenamid tenofowiru) + **Tivicay** 50 mg (dolutegrawir), która najpewniej zostanie zastąpiona przez terapię preparatem Biktarvy® w przypadku objęcia jej finansowaniem w ramach PPZ (analiza podstawowa),
- **Genvoya** 150 mg/ 150 mg/ 200 mg/ 10 mg (elwitegrawir/ kobicystat/ emtrycytabina/ alafenamid tenofowiru; analiza wrażliwości),
- **Triumeq** 50 mg/ 600 mg/ 300 mg (dolutagrewir/ abakawir/ lamiwudyna; analiza wrażliwości),
- **Descovy** 200 mg/ 10 mg (emtrycytabina/ alafenamid tenofowiru) + **Tivicay** 50 mg (dolutegrawir; analiza wrażliwości).

### Punkty końcowe

- Koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- cena progowa (zbytu netto za opakowanie).

Do niniejszego dokumentu został dołączony arkusz kalkulacyjny wykonany w programie MS Excel® 2016, umożliwiający przeprowadzenie analizy ekonomicznej zgodnie z przyjętymi założeniami.

### 3.2. Koszty terapii ARV

W analizie uwzględniono tylko koszty leków, gdyż pozostałe kategorie kosztowe nie są różnicujące dla porównanych schematów (a nawet mogą być niższe w przypadku zastosowania preparatu Biktarvy® niż opcji alternatywnych, jak w przypadku kosztów leczenia działań niepożądanych związanych z leczeniem preparatem Triumeq).

Koszt opakowania preparatu Biktarvy® uzyskano od Zamawiającego. Koszty pozostałych leków uwzględnionych w analizie wyznaczono na podstawie wyników najnowszych przetargów ogłoszonych przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia na zakup leków ARV. Dzieląc całkowitą kwotę zamówienia na dany lek przez liczbę jego zamówionych opakowań, otrzymano koszt pojedynczego opakowania tego leku.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Descovy, dawka dobową tego preparatu stosowanego w skojarzeniu z preparatem Tivicay wynosi 1 tabletkę zawierającą 200 mg FTC oraz 25 mg TAF. W związku z tym w oszacowaniu kosztów terapii preparatem Descovy uwzględniono jedynie opakowania Descovy 25.

Koszty uśrednionej terapii, która najpewniej zostanie zastąpiona przez terapię preparatem Biktarvy® w przypadku objęcia jej finansowaniem w ramach PPZ, wyznaczono przy uwzględnieniu udziałów schematów zastępowanych (Descovy + Tivicay, Triumeq i Genvoya) w grupie pacjentów, u których aktualnie stosowana terapia zostanie zastąpiona przez terapię preparatem Biktarvy®. Udziały te wyznaczono na podstawie aktualnych udziałów terapii Descovy + Tivicay, Triumeq i Genvoya (konserwatywnie przyjęto udziały przyjęte w analizie dla grudnia 2019 roku) oraz założonego stopnia ich zastępowania przez terapię Biktarvy w scenariuszu nowym. Oszacowane udziały poszczególnych terapii Descovy + Tivicay, Triumeq i Genvoya wykorzystane do oszacowania kosztów uśrednionej terapii zastępowanej przez terapię preparatem Biktarvy® przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 15.**  
**Udziały terapii Descovy + Tivicay, Triumeq i Genvoya w uśrednionej terapii zastępowanej**

Terapia	Aktualny udział terapii - stan na grudzień 2019 r.	Stopień zastępowania przez terapię preparatem Biktarvy®	Udział w uśrednionej terapii zastępowanej
Genvoya	16,95%	■	■
Triumeq	9,54%	■	■
Descovy + Tivicay	9,25%	■	■

Średnie koszty uwzględnionych w analizie terapii zamieszczono poniżej.





### 3.4. Przeszukanie systematyczne – analizy ekonomiczne

W celu odnalezienia analiz ekonomicznych, porównujących koszty oraz efekty zdrowotne stosowania preparatu Biktarvy u pacjentów z HIV przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy PubMed [65] oraz Cochrane Library [66].

Strategię wyszukiwania wykorzystaną w ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 21).

**Tabela 21.**  
**Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed (w tym Medline) oraz w bazie Cochrane Library**

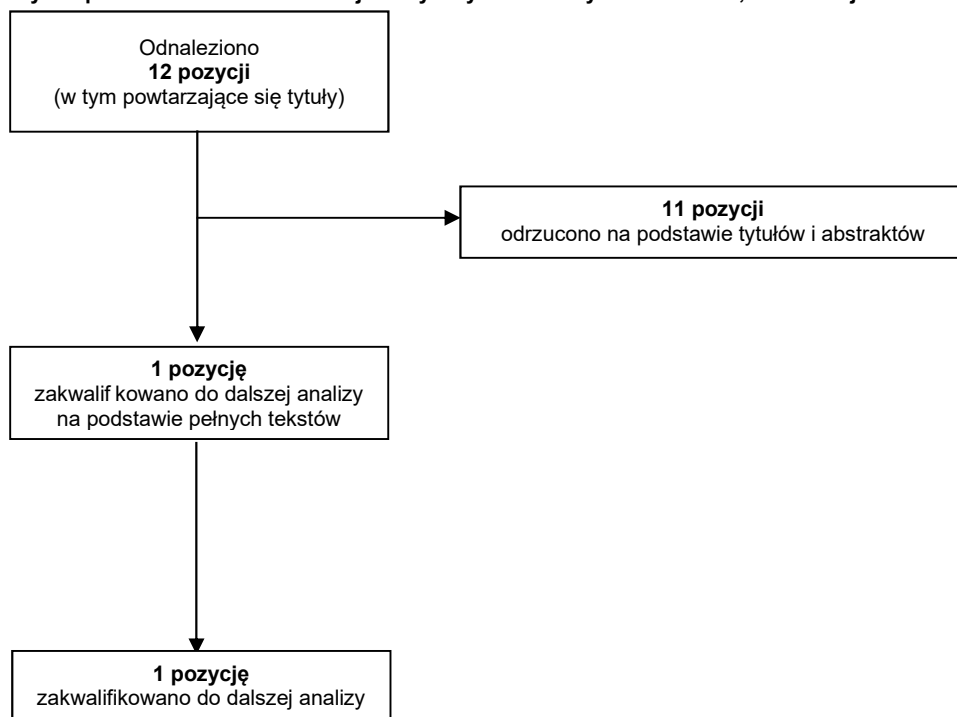
Lp.	Zapytanie/słowo kluczowe	Liczba wyników	
		PubMed	Cochrane Library
#1	(economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR "cost minimization" OR cost-minimization OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "cost analysis" OR cost OR costs OR model)	3 145 058	154 826
#2	(Biktarvy OR Bictegravir)	67	65
#3	#1 AND #2	6	6

W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 12 publikacji (w tym powtarzające się tytuły), z czego 11 zostało odrzuconych na etapie analizy tytułów i abstraktów. Finalnie w analizie uwzględniono dane tylko z jednej publikacji [67], w której oceniono opłacalność Biktarvy® w porównaniu z innymi lekami ARV stosowanymi w leczeniu zakażeń wirusem HIV-1. Odnaleziona analiza została przeprowadzona w formie analizy kosztów-użyteczności, ze względu na różnice w skuteczności i bezpieczeństwie porównanych interwencji wykazane w ramach metaanalizy zgromadzonych danych klinicznych. W odnalezionej publikacji nie przedstawiono szczegółowego opisu metodologii przeprowadzonej analizy. Wyniki analizy wskazują, że w każdym z rozważanych porównań preparat Biktarvy był opcją dominującą (lepszą i tańszą). Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 22).

W związku z wynikami przytoczonej analizy należy uznać, że przeprowadzona w ramach niniejszego opracowania analiza minimalizacji kosztów jest podejściem konserwatywnym do oceny opłacalności preparatu Biktarvy w porównaniu z rozważanymi schematami alternatywnymi.



**Rysunek 3.**  
**Wyniki przeszukania baz informacji medycznych – analizy ekonomiczne, interwencja**



### 3.4.1. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 22.  
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Publikacja	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa	Użyteczności
Pharmacoeconomic Review Report [67]	Dorośli z zakażeniem wirusem HIV-1	Biktarvy vs. Genvoya, Biktarvy vs. Triumeq, Biktarvy vs. Descovy+Tivicay vs. Biktarvy vs. Descovy + Isentress	Model Markowa, CUA	Dożywni (70 lat), 13 tygodni dla pierwszych 4 cykli, 26 tygodni dla kolejnych cykli od 5	Kanada, perspektywa kanadyjskiego systemu opieki zdrowotnej finansowanego ze środków publicznych	Inkrementalne QALY vs. Biktarvy: Genvoya: -0,05 Triumeq: -0,03 Descovy+Tivicay: -0,03 Descovy+Isentress: -0,12 ICUR (\$/QALY) vs. Biktarvy: Genvoya: Zdominowany Triumeq: Zdominowany Descovy+Tivicay; Zdominowany Descovy+Isentress: Zdominowany	1,5 % dla kosztów i efektów	b.d.

## 4. Analiza wpływu na budżet płatnika

### 4.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analiza wpływu na budżet (BIA, ang. *Budget Impact Analysis*) została przeprowadzona celem określenia przewidywanych wydatków płatnika publicznego (Ministerstwo Zdrowia, MZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu leku Biktarvy® w terapii antyretrowirusowej (ARV) u pacjentów zakażonych HIV w ramach programu polityki zdrowotnej pn.: „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce” (nazywanego dalej PPZ). Ze względu na sposób finansowania terapii ARV w Polsce nie dochodzi do współpłacenia pacjenta, co oznacza, że wyniki analizy z obu perspektyw są takie same.

Realizacja obecnej edycji programu zaplanowana została na lata 2017–2021. W związku z tym analizę opracowano w 2-letnim horyzoncie czasowym, obejmującym pozostały okres funkcjonowania tego programu, tj. lata 2020–2021. Do niniejszego dokumentu został dołączony arkusz kalkulacyjny wykonany w programie MS Excel® 2016, umożliwiający obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

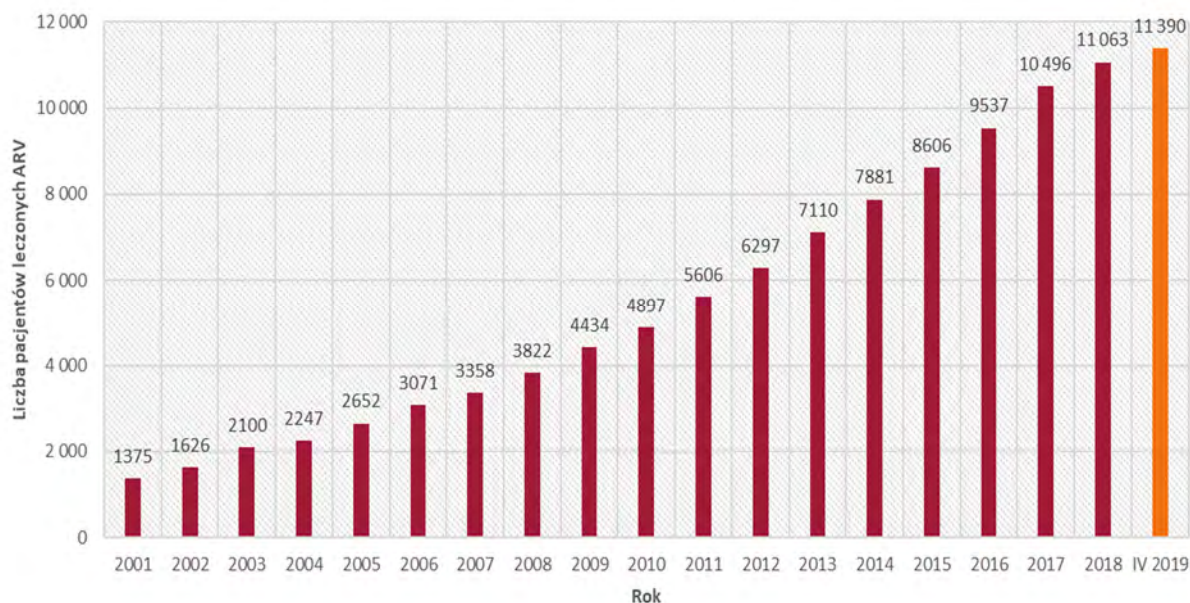
1. zdefiniowano populację docelową jako osoby zakażone HIV, u których nie doszło do rozwoju oporności wirusa na leki przeciw HIV zwane inhibitorami integrazy bądź na tenofowir lub emtrycyabinę, stosowane w ramach PPZ,
2. przeprowadzono prognozę liczebności populacji docelowej na kolejne 2 lata analizy,
3. określono rozpowszechnienie schematów ARV w populacji docelowej w przypadku braku finansowania leku Biktarvy® w ramach PPZ,
4. określono rozpowszechnienie schematu zawierającego lek Biktarvy® w populacji docelowej w przypadku objęcia go finansowaniem w ramach PPZ,
5. określono koszty płatnika związane ze stosowaniem analizowanych terapii ARV (por. rozdz. 3.2),
6. obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w kolejnych latach analizy dla scenariusza istniejącego, czyli w przypadku braku finansowania leku Biktarvy® ze środków publicznych w ramach PPZ,
7. obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w kolejnych latach analizy dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu leku Biktarvy® ze środków publicznych w ramach PPZ,
8. wyznaczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę w wydatkach pomiędzy scenariuszem nowym a scenariuszem istniejącym; w przypadku gdy wydatki inkrementalne są ujemne, oznacza to oszczędności dla płatnika; w przypadku oszacowania dodatnich wydatków inkrementalnych, oznaczają one dodatkowe nakłady finansowe płatnika,

9. przeprowadzono analizę wrażliwości, w której przetestowano wpływ przyjętych założeń i uwzględnionych źródeł danych na wyniki analizy.

## 4.2. Liczebność populacji docelowej

Leczenie ARV osób zakażonych HIV i chorych na AIDS w Polsce od 2001 roku prowadzone jest w ramach programu polityki zdrowotnej Ministra Zdrowia pn.: „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce” (PPZ). W analizie założono, że w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu preparatu Biktarvy® w ramach ww. programu zastosowanie tego leku będzie możliwe u pacjentów zakażonych HIV, u których nie doszło do rozwoju oporności wirusa na leki przeciw HIV zwane inhibitorami integrazy bądź na tenofowir lub emtrycytabinę (zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym preparatu Biktarvy® [14]). Aktualnie w ramach PPZ finansowane są liczne schematy ARV oparte na skojarzeniu inhibitora integrazy i tenofowiru lub emtrycytabiny o udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie. W związku z tym założono, że populacja docelowa dla preparatu Biktarvy® nie wykracza poza populację osób zakażonych HIV leczonych w ramach tego programu i tym samym objęcie finansowaniem leku Biktarvy® nie spowoduje wzrostu liczby pacjentów leczonych w tym programie.

Koordinacją funkcjonowania PPZ, na zlecenie Ministra Zdrowia, zajmuje się Krajowe Centrum ds. AIDS. Informacje dotyczące liczby pacjentów otrzymujących leczenie ARV w ramach PPZ zamieszczane są w corocznych sprawozdaniach z realizacji programu (dostępne są dane za lata 2001-2018) [63, 64]. W ostatnim czasie na stronie MZ opublikowano także zaktualizowany raport z działalności programu, w którym przedstawiono liczbę osób poddanych terapii ARV aktualną na dzień 19 kwietnia 2019 roku [35]. Na poniższym wykresie przedstawiono liczby pacjentów leczonych ARV w ramach programu od 2001 roku do kwietnia 2019 roku raportowane w ww. sprawozdaniach.

**Wykres 2.****Liczba pacjentów leczonych ARV w Polsce od 2001 roku do kwietnia 2019 roku**

Liczba pacjentów leczonych ARV w Polsce rosła nieprzerwanie od 2001 roku, co wynika nie tylko z rosnącej liczby nowych zakażeń HIV, ale również z rosnącej dostępności skutecznych leków ARV, w tym nowoczesnych inhibitorów proteazy, nie- i nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy oraz inhibitorów integrazy.

Prognoza liczby pacjentów leczonych ARV w ramach PPZ na kolejne lata 2020–2021 opracowana na potrzeby niniejszej analizy w oparciu o dostępne dane dla lat 2001–2018 i trend liniowy dała niewiarygodne wyniki. Prognozowana w ten sposób liczba pacjentów leczonych ARV w 2019 roku wynosiła 10 836 osób (patrz Tabela 24), co jest wartością mniejszą niż raportowana liczba osób, które otrzymały leczenie ARV w roku 2018 (11 063 osoby) oraz raportowana liczba pacjentów leczonych ARV w kwietniu 2019 roku (11 390 osób). Prognoza ww. parametru przeprowadzona z zastosowaniem innych możliwych trendów (wykładniczego, potęgowego i wielomianowego) również dała niezadowalające wyniki. Z tego samego powodu zrezygnowano z oszacowania analizowanego parametru na podstawie danych raportowanych dla okresu 2001 – 04.2019, a także krótszych okresów, w tym okresu 2017 – 04.2019 (wartość prognozowana dla kwietnia 2019 roku była niższa niż wartość obserwowana w tym czasie). Ostatecznie liczbę pacjentów otrzymujących leczenie ARV w latach 2020-2021 oszacowano na podstawie najnowszych dostępnych danych z grudnia 2018 r. oraz kwietnia 2019 r. W obliczeniach uwzględniono trend liniowy.

Prognozowane liczby pacjentów leczonych ARV w ramach PPZ w latach 2019–2021 zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 23.**  
**Prognozowana liczba pacjentów leczonych ARV w latach 2019–2021**

Parametr	Stan na grudzień 2019 r.	Stan na grudzień 2020 r.	Stan na grudzień 2021 r.
Prognoza liniowa na podstawie danych z grudnia 2018 r. oraz kwietnia 2019 r.	12 044	13 025	14 006
Prognoza liniowa na podstawie danych z lat 2001–2018	10 836	11 414	11 992

Należy zauważyć, że oszacowana liczba pacjentów leczonych ARV w kolejnych latach analizy jest niższa od wartości prognozowanych przez MZ na te lata na poziomie 14 400 osób w 2020 roku i 15 850 osób w 2021 roku [63]. Jednocześnie prognozowane przez MZ liczby pacjentów leczonych w ramach PPZ w latach 2017–2018 są wyższe od wartości obserwowanych. W związku z tym wartości prognozowane przez MZ na lata 2020–2021 uwzględniono w obliczeniach analizy w ramach analizy wrażliwości (wariant A).

Prognozowane przez MZ liczby pacjentów leczonych ARV w ramach PPZ w latach 2019–2021 zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 24.**  
**Prognozowana liczba pacjentów leczonych ARV w ramach PPZ w latach 2017–2021 zgodnie z danymi z opisu PPZ**

Parametr	Stan na grudzień 2017 r.	Stan na grudzień 2018 r.	Stan na grudzień 2019 r.	Stan na grudzień 2020 r.	Stan na grudzień 2021 r.
Prognoza MZ	10 800	11 900	13 100	14 400	15 850

Oszacowana liczba pacjentów leczonych ARV w ramach PPZ wyniesie w latach 2020–2021 odpowiednio 13 025 oraz 14 006 osób.

**Tabela 25.**  
**Liczebność populacji leczonych ARV w ramach PPZ w latach 2020–2021**

Parametr	Wariant analizy	2020	2021
Liczebność populacji leczonych ARV w ramach PPZ	Wariant podstawowy	13 025	14 006
	Wariant A	14 400	15 850

W trakcie prac nad analizą odnaleziono pracę Parczewski 2015 [22], w której raportowano częstotści występowania oporności na wybrane klasy leków ARV w grupie 833 dotychczas nieleczonych pacjentów z HIV w Polsce. W pracy podano, że najczęściej obserwowano oporność na leki z klasy NRTI, którą stwierdzono u 5,8% pacjentów w badaniu, co jest zbieżne z wartościami uzyskanymi w tym zakresie w badaniach zagranicznych i w populacji chorych w trakcie leczenia ARV [21, 68, 69]. Nie raportowano odsetka pacjentów, u których stwierdzono oporność na leki z klasy INI. W związku z powyższym w analizie przyjęto, że u 5,8% pacjentów zakażonych HIV dochodzi do rozwoju

oporności wirusa na leki przeciw HIV zwane inhibitorami integrazy bądź na tenofowir lub emtrycyabinę.

W świetle przytoczonych danych liczebność populacji docelowej dla preparatu Biktarvy® oszacowano na 12 270 osób w 2020 roku i 13 194 osób w 2021 roku. Prognozowaną liczbę pacjentów w populacji docelowej analizy w latach 2020–2021 zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 26.**  
**Liczebność populacji docelowej w latach 2020–2021**

Parametr	Wariant analizy	2020	2021
Liczebność populacji docelowej	Wariant podstawowy	12 270	13 194
	Wariant A	13 565	14 931

### 4.3. Rozpowszechnienie schematów ARV

Zgodnie z uzasadnieniem przedstawionym w rozdziale 3.1 zasadnicze obliczenia analizy BIA zawężono do grupy pacjentów z populacji docelowej, u których stosowane są obecnie następujące schematy INI + 2xNRTI: DTG + FTC/TAF (Descovy + Tivicay), DTG/ABC/3TC (Triumeq) oraz EVG/c/FTC/TAF (Genvoya). Dodatkowo, dla celów poglądowych analizy, wydatki płatnika generowane w populacji docelowej poza przytoczoną grupą chorych oszacowano w oparciu o informacje zawarte w opisie PPZ (patrz rozdz. 3.2).

Liczbę osób stosujących 3 analizowane terapie ARV w ramach PPZ po raz pierwszy raportowano w sprawozdaniu z działalności programu za 2017 rok, a następnie w sprawozdaniu za rok 2018 [63, 64]. W opublikowanym na stronie MZ raporcie z działalności programu przedstawiono liczbę osób leczonych analizowanymi schematami ARV w kwietniu 2019 roku (dane aktualne na dzień 19 kwietnia 2019 roku) [35]. Zebrane informacje w zakresie udziałów wyróżnionych schematów ARV wśród chorych leczonych w ramach PPZ zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 27.**  
**Liczba pacjentów leczonych z zastosowaniem rozważanych schematów ARV**

Terapia	Stan na grudzień 2017 r.	Stan na grudzień 2018 r.	Stan na kwiecień 2019 r.
<b>Genvoya</b>	1500 (14,29%)	1921 (17,36%)	1962 (17,23%)
<b>Triumeq</b>	928 (8,84%)	1104 (9,98%)	1130 (9,92%)
<b>Descovy + Tivicay</b>	833 (7,94%)	1039 (9,39%)	1074 (9,43%)
<b>Wszystkie leki ARV</b>	10 496 (100,00%)	11 063 (100,00%)	11 390 (100,00%)

W nawiasach podano udziały poszczególnych terapii w odniesieniu do wszystkich terapii ARV stosowanych w ramach PPZ w danym punkcie czasowym.

Biorąc pod uwagę trend zmian udziałów rozważanych schematów ARV obserwowany w obrębie dostępnych danych, udziały terapii preparatami Genvoya, Triumeq i Descovy + Tivicay w populacji pacjentów leczonych ARV w ramach PPZ w kolejnych latach analizy, przy założeniu braku zmian

w zakresie finansowania leków ARV (scenariusz istniejący), oszacowano na podstawie danych raportowanych dla grudnia 2018 r. oraz kwietnia 2019 r. W obliczeniach uwzględniono trend liniowy. W oszacowaniach pominięto dane raportowane dla grudnia 2017 roku z uwagi na odmienny trend zmian analizowanych wartości od danych dla okresu późniejszego, tj. dla grudnia 2018 r. i kwietnia 2019 r. Prognozowane udziały terapii preparatami Genvoya, Triumeq i Descovy + Tivicay w kolejnych latach analizy w scenariuszu istniejącym przedstawiono poniżej.

**Tabela 28.**  
**Prognozowana liczba pacjentów stosujących rozważane schematy ARV w scenariuszu istniejącym**

Terapia	Stan na grudzień 2019 r.	Stan na grudzień 2020 r.	Stan na grudzień 2021 r.
<b>Genvoya</b>	2041 (16,95%)	2061 (15,82%)	2129 (15,20%)
<b>Triumeq</b>	1149 (9,54%)	1200 (9,22%)	1249 (8,92%)
<b>Descovy + Tivicay</b>	1114 (9,25%)	1199 (9,20%)	1285 (9,18%)
<b>Wszystkie leki ARV</b>	12 044 (100,00%)	13 025 (100,00%)	14 006 (100,00%)

W analizie przyjęto, że w przypadku wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu preparatu Biktarvy® w ramach PPZ terapia z jego zastosowaniem będzie zastępowała ww. terapie ARV. Założono jednocześnie, że stopień, w jakim będą zastępowane analizowane schematy, będzie odmienny dla pacjentów kontynuujących terapię z poprzednich lat (*switch*) i pacjentów dotychczas nieleczonych.

W wytycznych wskazano, że zmiana skutecznej terapii ARV na inną może być dokonana w celu uproszczenia terapii (mniejsza liczba tabletek, złagodzenie ograniczeń przyjmowania pokarmu lub płynów), poprawy adherencji, uniknięcia toksyczności krótko- lub długoterminowej oraz interakcji międzylekowych, a także obniżenia kosztów terapii [25–28].

Lek Biktarvy® jest wymieniany w wytycznych leczenia ARV na równi ze schematem DTG + FTC/TAF, który w *backbone* zawiera te same substancje z grupy NRTI i cechuje się podobną skutecznością oraz profilem bezpieczeństwa do terapii preparatem Biktarvy®. [REDACTED]

W przypadku pozostałych dwóch rozważanych opcji terapeutycznych udowodniono, że terapia preparatem Biktarvy® jest bezpieczniejsza od terapii preparatem Triumeq (niższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych, w tym w szczególności nudności, wymiotów, bólów brzucha; rzadziej zgłaszane były także uciążliwe objawy raportowane przez pacjentów, w tym mdłości/wymioty i objawy neuropsychiatryczny), a w opinii ekspertów niesie też mniejsze ryzyko interakcji międzylekowych od terapii preparatem Genvoya (obecność boostera w tym preparacie może zwiększać ryzyko



interakcji). [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W ramach analizy wrażliwości przetestowano wpływ założenia o pełnym zastąpieniu terapii preparatami Genvoya i Triumeq przez terapię Biktarvy® (wariant B).

**Tabela 29.**  
Stopień zastępowania rozważanych schematów ARV przez terapię preparatem Biktarvy® u pacjentów kontynuujących leczenie

Terapia	Stopień zastępowania terapii ARV przez terapię preparatem Biktarvy® w scenariuszu nowym	
	Wariant podstawowy	Wariant B
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W przypadku pacjentów zakażonych HIV rozpoczynających leczenie ARV większość wytycznych leczenia HIV wskazuje terapię lekiem Biktarvy® jako jedną z dwóch preferowanych opcji (obok schematu DTG + FTC/TAF). Ponadto w przypadku wprowadzenia jej finansowania w ramach PPZ przy zaproponowanej cenie za opakowanie preparatu Biktarvy® terapia tym lekiem będzie jedną z najtańszych terapii schematem INI + 2xNRTI w ramach PPZ. W związku z tym w obliczeniach dla scenariusza nowego założono, że u wszystkich pacjentów, u których przy zachowaniu aktualnego statusu refundacyjnego dla preparatu Biktarvy® (w scenariuszu istniejącym) rozpoczęto by leczenie preparatami Genvoya, Triumeq lub Descovy + Tivicay, w przypadku wprowadzenia finansowania preparatu Biktarvy® w ramach PPZ podjęta zostanie terapia tym lekiem.

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej wynosi 12 270 osób w 2020 roku oraz 13 194 osoby w 2021 roku. W przypadku braku refundacji preparatu Biktarvy® w ramach PPZ żaden pacjent z populacji docelowej nie będzie stosował tego leku w kolejnych latach analizy (Tabela 30). Liczba pacjentów leczonych za pomocą leku Biktarvy® w przypadku podjęcia decyzji o jego finansowaniu w ramach PPZ wyniesie w kolejnych latach analizy odpowiednio [REDACTED] (Tabela 31).

**Tabela 30.**  
Liczba pacjentów leczonych preparatami Biktarvy®, Genvoya, Triumeq i Descovy + Tivicay w scenariuszu istniejącym

Terapia	2020	2021
B ktarvy®	0	0
Genvoya	2153	2257
Triumeq	1254	1324
Descovy + Tivicay	1253	1363

Terapia	2020	2021
Pozostałe schematy ARV	7609	8249
<b>Łącznie</b>	<b>12 270</b>	<b>13 194</b>

Tabela 31.

Liczba pacjentów leczonych preparatami Biktarvy®, Genvoya, Triumeq, Descovy + Tivicay oraz pozostałymi schematami ARV w scenariuszu nowym

Terapia	2020	2021
Biktarvy®	■	■
Genvoya	■	■
Triumeq	■	■
Descovy + Tivicay	■	■
Pozostałe schematy ARV	■	■
<b>Łącznie</b>	<b>12 270</b>	<b>13 194</b>

#### 4.4. Wydatki płatnika publicznego

W przypadku zachowania aktualnego statusu refundacyjnego leków ARV finansowanych w ramach PPZ płatnik publiczny nie ponosi kosztów związanych z terapią lekiem Biktarvy® w populacji docelowej analizy. Całkowite wydatki ponoszone na leczenie pacjentów z populacji docelowej wyniosą w latach 2020–2021 odpowiednio 353,34 mln zł oraz 379,58 mln zł.

Tabela 32.

Wydatki płatnika publicznego w scenariuszu istniejącym

Terapia	2020	2021
<b>Biktarvy®</b>	0,00 mln zł	0,00 mln zł
<b>Genvoya</b>	64,57 mln zł	67,50 mln zł
<b>Triumeq</b>	32,90 mln zł	34,64 mln zł
<b>Descovy + Tivicay</b>	50,43 mln zł	54,71 mln zł
<b>Pozostałe schematy ARV</b>	205,45 mln zł	222,73 mln zł
<b>Łącznie</b>	<b>353,34 mln zł</b>	<b>379,58 mln zł</b>

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu leku Biktarvy® w ramach PPZ całkowite wydatki płatnika publicznego wyniosą ■ w 2020 roku oraz ■ w 2021 roku, w tym wydatki na lek Biktarvy® wyniosą odpowiednio ■ w 2020 roku oraz ■ w 2021 roku.

**Tabela 33.**  
Wydatki płatnika publicznego w scenariuszu nowym

Terapia	2020	2021
Biktarvy®	████████	████████
Genvoya	████████	████████
Triumeq	████████	████████
Descovy + Tivicay	████████	████████
Pozostałe schematy ARV	████████	████████
<b>Łącznie</b>	████████	████████

**Tabela 34.**  
Wydatki inkrementalne

Terapia	2020	2021
Biktarvy®	████████	████████
Genvoya	████████	████████
Triumeq	████████	████████
Descovy + Tivicay	████████	████████
Pozostałe schematy ARV	████████	████████
<b>Łącznie</b>	████████	████████

**Tabela 35.**  
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – wyniki inkrementalne

Wariant analizy	2020	2021
Wariant podstawowy	████████	████████
Wariant A	████████	████████
Wariant B	████████	████████

#### 4.5. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych w przypadku podawania leku Biktarvy® (sprzętowe, osobowe i inne), monitorowania terapii oraz leczenia działań niepożądanych nie zmieniają się w przypadku finansowania Biktarvy® ze środków publicznych w przedmiotowym wskazaniu w stosunku do wymogów stawianych obecnie ośrodkom prowadzącym terapię ARV. Podjęcie

pozytywnej decyzji o finansowaniu Biktarvy® zwiększyłoby spektrum terapeutyczne pacjentom z populacji docelowej. Ze względów etycznych i społecznych (poprawa równości dostępu do świadczeń) należy rozważyć finansowanie produktu Biktarvy® w populacji chorych z zakażeniem HIV.

**Tabela 36.**  
Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu Kisqali® ze środków publicznych

<b>Analiza aspektów etycznych i społecznych</b>	
<b>Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności</b>	
<b>Czy koszty efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach?</b>	Nie dotyczy
<b>Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej</b>	Brak zidentyfikowanych grup
<b>Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych</b>	
<b>Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii</b>	Finansowanie Biktarvy® pozwoli zapewnić równy dostęp do skutecznego leczenia dla wszystkich potrzebujących pacjentów.
<b>Zaspokajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych</b>	Finansowanie preparatu Biktarvy® pozwoli na rozszerzenie dostępnych opcji terapeutycznych dla pacjentów z zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 bez potwierdzonej obecnie lub w przeszłości oporności wirusologicznej na klasę inhibitorów integrazy, emtrycytabinę lub tenofowir.
<b>Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia</b>	
<b>Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi</b>	Finansowanie technologii jest zgodne z obowiązującym prawem.
<b>Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka</b>	Zbliżona do alternatywnych technologii
<b>Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych</b>	
<b>Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej</b>	Ze względu na równowagę w zakresie skuteczności oraz przewagę w zakresie bezpieczeństwa terapii preparatem Biktarvy® nad terapiami alternatywnymi wprowadzenie tej metody terapeutycznej może zwiększyć satysfakcję pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej.
<b>Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych</b>	Ryzyko niezaakceptowania terapii przez pacjentów jest niewielkie.
<b>Możliwość stygmatyzacji chorych</b>	Zbliżona do alternatywnych technologii.
<b>Możliwość wywoływania lęku</b>	Zbliżona do alternatywnych technologii.
<b>Możliwość powodowania dylematów moralnych</b>	Zbliżona do alternatywnych technologii.
<b>Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych</b>	Zbliżona do alternatywnych technologii.
<b>Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie leku</b>	Zbliżona do alternatywnych technologii.
<b>Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu leku</b>	Zbliżona do alternatywnych technologii.
<b>Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii</b>	Zbliżona do alternatywnych technologii.
<b>Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii</b>	Zbliżona do alternatywnych technologii.

## 5. Podsumowanie

Aktualnie w leczeniu zakażenia wirusem HIV dostępnych jest wiele opcji terapeutycznych wykazujących wysoką skuteczność u większości pacjentów, a wskaźnik supresji wirusowej dla większości schematów przekracza 90%. Niestety w trakcie terapii pojawiają się zdarzenia niepożądane, które ze względu na konieczność jej kontynuacji do końca życia, stanowią poważny problem w zapewnieniu wysokiego stopnia adherencji. W związku z powyższym istnieje ciągła potrzeba upraszczania stosowanych schematów i wprowadzania nowych leków, cechujących się lepszą tolerancją.

Lek Biktarvy® jest nowym, trójskładnikowym preparatem złożonym, zaliczanym do tzw. schematów jednotabletkowych (STR), które pozwalają na ograniczenie liczby przyjmowanych pojedynczych preparatów. Ma postać tabletki o niewielkich rozmiarach w porównaniu do innych trójskładnikowych preparatów zawierających inhibitor integrazy (INI), co może przekładać się na wygodę stosowania i ułatwić zażycie leku pacjentom, u których występują utrudnienia przy przelatykaniu. W przeciwieństwie do schematów opartych o elwitegravir (EVG; Genvoya, Stribild), produkt Biktarvy® może być przyjmowany niezależnie od posiłku. Wszystkie powyższe cechy preparatu sprawiają, że jest on stosunkowo wygodny w przyjmowaniu, a liczba restrykcji organizacyjnych podczas terapii została zredukowana do minimum, dzięki czemu w praktyce klinicznej stosowanie Biktarvy® może poprawić adherencję, co wobec konieczności długotrwałej kontynuacji leczenia, ma istotne znaczenie.

Biktarvy® w swym składzie zawiera biktegrawir (BIC) należący do inhibitorów integrazy (INI), wskazywanej przez wytyczne praktyki klinicznej jako preferowana grupa przy inicjacji leczenia, a także najkorzystniejszy po względem bezpieczeństwa *backbone* złożony z emcytrytabiny (FTC) i alafenamidu tenofowiru (TAF). W badaniach klinicznych o wysokiej jakości metodologicznej **wykazano nie gorszą skuteczność BIC w porównaniu do preferowanego dotychczas innego leku z tej klasy, tj. dolutegrawiru (DTG)**. Pod względem profilu bezpieczeństwa Biktarvy® nie odbiega od innych schematów zawierających ten sam *backbone*, natomiast powoduje mniej zdarzeń niepożądanych oraz uciążliwych objawów (takich jak nudności i wymioty lub objawy neuropsychiatryczne, tj. zaburzenia snu, obniżenie nastroju, uczucie zmęczenia) w porównaniu ze schematami zawierającymi wciąż powszechnie stosowany *backbone* złożony z ABC oraz 3TC. Zmiana dotychczasowej stabilnej terapii (DTG, EVG/c lub wzmocniane boosterem inhibitory proteazy) na lek Biktarvy® nie zwiększała ryzyka nawrotu wirusologicznego, przy niskim ryzyku zdarzeń niepożądanych (AE) prowadzących do przerwania leczenia. Dodatkowo wykazano, iż stosowanie leku Biktarvy® nie wiąże się ze wzrostem ryzyka selekcji szczepów opornych spowodowanej terapią.

Zastosowany w produkcie Biktarvy® związek tenofowiru – afalenamid (TAF) charakteryzuje się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa niż wcześniej stosowany dizoprosyl (TDF), który wykazuje

toksyczność względem kości i nerek. Ograniczenie nefrotoksyczności pozwala na stosowanie Biktarvy® również u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (CrCR  $\geq 30$  ml/min).

Składniki leku Biktarvy®, w przeciwieństwie do abakawiru (ABC), zawartego w leku Triumeq, nie wywołują ciężkich reakcji nadwrażliwości u genetycznie uwarunkowanych pacjentów, a dodatkowo wykazują aktywność przeciwko HBV. W związku z tym, terapia lekiem Biktarvy® może być rozpoczęta niezwłocznie, bez konieczności wykonywania testu HLA-B\*5701, także u chorych z koinfekcją HBV.

Dodatkowo Biktarvy® jest jedynym obecnie dostępnym preparatem jednotabletkowym stanowiącym połączenie leku klasy INI z FTC/TAF, który nie zawiera tzw. boostera. Przypuszcza się, że brak dodatkowej, czwartej substancji może zmniejszać ryzyko wystąpienia interakcji międzylekowych. Ponadto, w przeciwieństwie do DTG (obecnego w Tivicay i Triumeq), dotychczas nie raportowano wad cew płodu w przypadku kontynuacji terapii Biktarvy® w pierwszym okresie ciąży. Tym niemniej, ze względu na ograniczone dane kliniczne w tym zakresie, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, Biktarvy® może być stosowany u kobiet w ciąży tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przeważają nad możliwym ryzykiem.

W ocenie efektywności finansowej założono, że jedynie schematy oparte o leki należące do klasy INI będą zastępowane przez Biktarvy®. Wytyczne praktyki klinicznej wskazują terapię skojarzone leku z tej klasy z dwoma lekami z klasy NRTI (INI+2xNRTI) jako preferowaną opcję terapeutyczną u zakażonych HIV. Jednocześnie od dłuższego czasu w ramach PPZ dostępne są różne leki z grupy INI, w tym DTG, który cechuje się zbliżonym do BIC profilem skuteczności i bezpieczeństwa. Można zatem uznać, że stosowanie schematów opartych o leki z innej klasy (niż INI) uwarunkowane jest kwestiami medycznymi lub organizacyjnymi, które nie znikną po wprowadzeniu Biktarvy®.

W ocenie efektywności finansowej nie uwzględniono także zastępowania schematów zawierających w swym składzie INI pierwszej generacji (tj. raltegrawir, RAL) i/lub FTC/TDF, wychodząc z założenia, że stosowanie mniej preferowanych schematów wynika z przesłanek klinicznych (np. schemat jest optymalny dla danego pacjenta) lub organizacyjnych, które nie ulegną zmianie w przypadku pojawienia się Biktarvy® w ramach PPZ. [REDACTED]

W świetle powyższych argumentów w analizie założono, że terapia z zastosowaniem preparatu Biktarvy® w przypadku jej finansowania w ramach PPZ będzie zastępowała schematy: DTG + FTC/TAF (Descovy + Tivicay), DTG/ABC/3TC (Triumeq) oraz EVG/c/FTC/TAF (Genvoya).

W analizie ekonomicznej w świetle zgromadzonych dowodów klinicznych konserwatywnie założono, że terapia z zastosowaniem preparatu Biktarvy® jest co najmniej tak samo efektywna jak terapie Descovy + Tivicay, Triumeq i Genvoya i porównano roczne koszty terapii preparatem Biktarvy® i uśrednionej terapii tymi schematami, która najpewniej zostanie zastąpiona przez terapię preparatem

Biktarvy® w przypadku objęcia jej finansowaniem w ramach PPZ. [REDACTED]

Podsumowując, Biktarvy® charakteryzuje się wysoką skutecznością oraz korzystnym profilem bezpieczeństwa przy jednoczesnym zachowaniu wygody stosowania zarówno dla pacjenta (schemat jednotabletkowy, małe rozmiary, brak restrykcji dot. przyjmowania z pożywieniem), jak i dla lekarza (mniej potencjalnych interakcji, brak konieczności dostosowania dawki u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek lub modyfikacji leczenia w przypadku koinfekcji HIV/HBV). Lek Biktarvy® odpowiada zatem na wszystkie potrzeby polskich pacjentów przy jednoczesnym zachowaniu konkurencyjnej ceny, w związku z czym stanowi korzystną alternatywę dla obecnie stosowanych schematów terapeutycznych (Tabela 37).

Tabela 37.  
Porównanie leku Biktarvy® z najczęściej stosowanymi obecnie schematami w Polsce (10 najczęstszych schematów; stan na dzień: 19.04.2019) [5, 13, 14, 16, 70–78]

Preparat	Schemat	N	Charakterystyka produktu leczniczego					Skuteczność i bezpieczeństwo				
			Klasa <sup>a</sup>	Booster	STR	Konieczność oznaczenia HLA-B*5701	Niezależnie od posiłku	Skuteczność	Profil bezp.	Koinfekcja HIV/HBV	Umiarkowana niewydolność nerek (CrCl 30–50 ml/min)	
Genvoya	EVG/d/FTC/TAF	1962	INI	Tak	Tak	Nie	Nie	Wysoka	Korzystny	Tak	Tak	
Odefsey	RPV/FTC/TAF	1355	NNRTI	Nie	Tak	Nie	Nie	Wysoka	Korzystny	Tak	Tak	
Triumeq	DTG/ABC/3TC	1130	INI	Nie	Tak	Tak	Tak	Wysoka	Niekorzystny <sup>c</sup>	Nie	Nie	
Tivicay + Descovy	DTG + FTC/ TAF	1074	INI	Nie	Nie	Nie	Tak	Wysoka	Korzystny	Tak	Tak	
Rezolsta+ Descovy	DRV/c + FTC/TAF	956	PI	Tak	Nie	Nie	Nie	Wysoka	Korzystny	Tak	Tak	
Prezista + Norvir <sup>b</sup> + Descovy	DRV + r + FTC/TAF	315	PI	Tak	Nie	Nie	Nie	Wysoka	Korzystny	Tak	Tak	
Isentress+ Descovy	RAL + FTC/TAF	293	INI	Nie	Nie	Nie	Tak	Wysoka	Korzystny	Tak	Tak	
Tivicay + Truvada	DTG + FTC/TDF	247	INI	Nie	Nie	Nie	Tak	Wysoka	Niekorzystny <sup>c</sup>	Tak	Nie	
Kaletra + Descovy	LPV/r + FTC/TAF	209	PI	Tak	Nie	Nie	Tak	Wysoka	Korzystny	Tak	Tak	
Prezista + Norvir <sup>b</sup> + Truvada	DRV + r + FTC/TDF	145	PI	Tak	Nie	Nie	Nie	Wysoka	Niekorzystny <sup>c</sup>	Tak	Nie	
<b>Biktarvy®</b>	BIC/FTC/TAF	-	INI	Nie	Tak	Nie	Tak	Wysoka	Korzystny	Tak	Tak	

N – liczba pacjentów leczonych danym schematem w ramach PPZ na dzień 19.04.2019; CrCl – klirens kreatyniny a) klasa trzeciego leku ARV połączonego z *backbone*; b) przykład preparatu zawierającego rytonawir; c) większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych wynikające z nieoptymalnej kombinacji leków w *backbone*



## Bibliografia

1. Gajewski P. *Interna Szczeklika - Podręcznik chorób wewnętrznych 2018*. 2018.
2. WHO. (2018) HIV/AIDS - Fact sheets. Dostęp: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids> (5.6.2019).
3. Ogden J, Nyblade L. (2005) Common at its core: HIV-related stigma across contexts. ICRW Dostęp: <https://www.icrw.org/publications/common-at-its-core-hiv-related-stigma-across-contexts/> (5.6.2019).
4. CDC. (2018) Evidence of HIV Treatment and Viral Suppression in Preventing the Sexual Transmission of HIV. Dostęp: <https://www.cdc.gov/hiv/pdf/risk/art/cdc-hiv-art-viral-suppression.pdf> (17.6.2019).
5. Minister Zdrowia. (2019) Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce na lata 2017 – 2021 (aktualizacja kwiecień/maj 2019). Dostęp: [https://www.gov.pl/documents/292343/436711/PROGRAM\\_ARV\\_2017-2021\\_po\\_aktualizacji\\_kwiecie%C5%84\\_2019.pdf/667af7e6-628c-b1e9-2af3-55ef2ce0433b](https://www.gov.pl/documents/292343/436711/PROGRAM_ARV_2017-2021_po_aktualizacji_kwiecie%C5%84_2019.pdf/667af7e6-628c-b1e9-2af3-55ef2ce0433b) (10.6.2019).
6. Iacob SA, Iacob DG, Jugulete G. (2017) Improving the Adherence to Antiretroviral Therapy, a Difficult but Essential Task for a Successful HIV Treatment—Clinical Points of View and Practical Considerations. *Front Pharmacol* 8:.
7. EMA. (2008) Fuzeon - Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fuzeon-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fuzeon-epar-product-information_pl.pdf) (14.6.2019).
8. EMA. (2009) Celsentri - Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/celsentri> (14.6.2019).
9. PBAC. (2018) March 2018 PBAC Meeting - BICTEGRAVIR + EMTRICITABINE + TENOFOVIR ALAFENAMIDE FIXED DOSE COMBINATION. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-03/files/tenofovir-alafenamide-emtricitabine-bictegravir-psd-march-2018.pdf> (14.6.2019).
10. CADTH. (2018) Biktarvy - CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation. Dostęp: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0567%20Biktarvy%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20October%2029%2C%202018.pdf> (10.6.2019).
11. Bąkowska E, Rogowska-Szadkowska D. (2008) Leczenie antywirusowe (ARV). Materiały informacyjne dla osób żyjących z HIV. Krajowe Centrum ds. AIDS.
12. AOTMiT. (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.
13. EMA. (2007) Isentress - Charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161114136376/anx\\_136376\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161114136376/anx_136376_pl.pdf) (18.6.2019).
14. EMA. (2018) Biktarvy - Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/biktarvy-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/biktarvy-epar-product-information_pl.pdf) (6.6.2019).
15. SMC. (2018) SMC2093 - bictegravir 50mg/emtricitabine 200mg/tenofovir alafenamide 25mg film-coated tablet (Biktarvy®). Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3687/bictegravir-biktarvy-final-august-2018-amended-310818-for-website.pdf> (30.5.2019).
16. EMA. (2014) Triumeq- Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/triumeq-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/triumeq-epar-product-information_pl.pdf) (6.6.2019).
17. Deeks ED. (2018) Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide: A Review in HIV-1 Infection. *Drugs* 78(17):1817–1828.
18. Global HIV & AIDS statistics - 2018 fact sheet. Dostęp: <http://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet> (11.1.2019).
19. Krajowe Centrum ds. AIDS. (2019) Summary of the HIV/AIDS epidemic in Poland. Dostęp: <https://aids.gov.pl/epidemiology/poland/> (14.6.2019).
20. PZH. Zakażenia HIV i zachorowania na AIDS w Polsce. Dostęp: [http://www.old.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/hiv\\_aids/](http://www.old.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/hiv_aids/) (14.6.2019).
21. Günthard HF, Calvez V, Paredes R, Pillay D, Shafer RW, Wensing AM, Jacobsen DM, Richman DD. (2019) Human Immunodeficiency Virus Drug Resistance: 2018 Recommendations of the International Antiviral Society—USA Panel. *Clin Infect Dis* 68(2):177–187.
22. Parczewski M, Leszczyszyn-Pynka M, Witak-Jędra M, Maciejewska K, Rymer W, Szymczak A, Szetela B, Gąsiorowski J, Bociąga-Jasik M, Skwara P, Garlicki A, Grzeszczuk A, Rogalska M, Jankowska M, Lemańska

- M, i in. (2015) Transmitted HIV drug resistance in antiretroviral-treatment-naïve patients from Poland differs by transmission category and subtype. *J. Antimicrob. Chemother.* 70(1):233–242.
23. Machnowska P, Meixenberger K, Schmidt D, Jessen H, Hillenbrand H, Gunsenheimer-Bartmeyer B, Hamouda O, Kücherer C, Bannert N, Group the GH-1 SS. (2019) Prevalence and persistence of transmitted drug resistance mutations in the German HIV-1 Seroconverter Study Cohort. *PLOS ONE* 14(1):e0209605.
24. Aldous AM, Castel AD, Parenti DM. (2017) Prevalence and trends in transmitted and acquired antiretroviral drug resistance, Washington, DC, 1999–2014. *BMC Res Notes* 10:.
25. PTN AIDS. (2019) Zasady opieki nad osobami zakażonymi HIV 2019. Dostęp: <http://www.ptnaids.pl/images/AIDS-2019-final.pdf>.
26. EACS. (2018) EACS Guidelines 9.1. Dostęp: <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html> (3.6.2018).
27. Saag MS, Benson CA, Gandhi RT, Hoy JF, Landovitz RJ, Mugavero MJ, Sax PE, Smith DM, Thompson MA, Buchbinder SP, Del Rio C, Eron JJ, Fätkenheuer G, Günthard HF, Molina J-M, i in. (2018) Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2018 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA* 320(4):379–396.
28. DHHS Group. (2018) Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. Dostęp: <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf> (3.6.2019).
29. WHO. (2018) Updated recommendations on first-line and second-line antiretroviral regimens and post-exposure prophylaxis and recommendations on early infant diagnosis of HIV - interim guideline. Dostęp: <https://www.who.int/hiv/pub/guidelines/ARV2018update/en/> (3.6.2019).
30. NICE. (2018) Clinical Commissioning Policy Proposition: Bictegravir-emtricitabine-tenofovir alafenamide for the treatment of HIV-1 in adults. Dostęp: [https://www.engage.england.nhs.uk/consultation/bictegravir-emtricitabine-tenofovir-alafenamide/user\\_uploads/1702-policy-proposition.pdf](https://www.engage.england.nhs.uk/consultation/bictegravir-emtricitabine-tenofovir-alafenamide/user_uploads/1702-policy-proposition.pdf) (11.6.2019).
31. HAS. (2018) Biktarvy - Transparency committee opinion summary. Dostęp: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2019-04/biktarvy\\_summary\\_ct17014.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2019-04/biktarvy_summary_ct17014.pdf) (10.6.2019).
32. PBAC. (2018) Recommendations made by the PBAC - July 2018. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2018-07/positive-recommendations-07-2018.pdf> (10.6.2019).
33. Information NC for B, Pike USNL of M 8600 R, MD B, Usa 20894. *Fixed-dose combination of bictegravir / emtricitabine / tenofovir alafenamide (Biktarvy) for the treatment of HIV: Fixed-dose combination of bictegravir / emtricitabine / tenofovir alafenamide (Biktarvy) as a first-line treatment of HIV.* 2018.
34. Information NC for B, Pike USNL of M 8600 R, MD B, Usa 20894. *Fixed-dose combination of bictegravir / emtricitabine / tenofovir alafenamide (Biktarvy) for the treatment of HIV: Fixed-dose combination of bictegravir / emtricitabine / tenofovir alafenamide (Biktarvy) as a subsequent treatment of HIV.* 2018.
35. Program polityki zdrowotnej. Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce na lata 2017-2021. Minister Zdrowia 2019 Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/leczenie-antyretrowirusowe-osob-zyjacych-z-wirusem-hiv-w-polsce> (4.6.2019).
36. Gallant J, Lazzarin A, Mills A, Orkin C, Podzamczar D, Tebas P, Girard P-M, Brar I, Daar ES, Wohl D, Rockstroh J, Wei X, Custodio J, White K, Martin H, i in. (2017) Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet* 390(10107):2063–2072.
37. Wohl DA, Yazdanpanah Y, Baumgarten A, Clarke A, Thompson MA, Brinson C, Hagins D, Ramgopal MN, Antinori A, Wei X, Acosta R, Collins SE, Brainard D, Martin H. (2019) Bictegravir combined with emtricitabine and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection: week 96 results from a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV.*
38. Acosta RK, Willkom M, Martin R, Chang S, Wei X, Garner W, Lutz J, Majeed S, SenGupta D, Martin H, Quirk E, White KL. (2019) Resistance Analysis of Bictegravir-Emtricitabine-Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Treatment-Naïve Patients through 48 Weeks. *Antimicrob. Agents Chemother.* 63(5):.
39. Podzamczar D, Stellbrink H-J, Orkin C. B/F/TAF vs DTG/ABC/3TC or DTG + F/TAF in Treatment-Naïve Adults With High Baseline Viral Load or Low Baseline CD4 Count in 2 Phase 3, Randomized, Controlled, Clinical Trials: Week 96 Results. *HIV Drug Therapy*; 2018; Glasgow. .
40. Wohl D, Clarke A, Maggiolo F, Garner W, Laouri M, Martin H, Quirk E. (2018) Patient-Reported Symptoms Over 48 Weeks Among Participants in Randomized, Double-Blind, Phase III Non-inferiority Trials of Adults with HIV on Co-formulated Bictegravir, Emtricitabine, and Tenofovir Alafenamide versus Co-formulated Abacavir, Dolutegravir, and Lamivudine. *Patient* 11(5):561–573.
41. Safety and Efficacy of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Abacavir/Dolutegravir/Lamivudine in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02607930> (12.6.2019).

42. Sax PE, Pozniak A, Montes ML, Koenig E, DeJesus E, Stellbrink H-J, Antinori A, Workowski K, Slim J, Reynes J, Garner W, Custodio J, White K, SenGupta D, Cheng A, i in. (2017) Coformulated bicittegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 390(10107):2073–2082.
43. Stellbrink H-J, Arribas JR, Stephens JL, Albrecht H, Sax PE, Maggiolo F, Creticos C, Martorell CT, Wei X, Acosta R, Collins SE, Brainard D, Martin H. (2019) Co-formulated bicittegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide for initial treatment of HIV-1 infection: week 96 results from a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV*.
44. Safety and Efficacy of Bicittegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02607956> (12.6.2019).
45. Safety and Efficacy of Switching From Dolutegravir and ABC/3TC or ABC/DTG/3TC to B/F/TAF in HIV-1 Infected Adults Who Are Virologically Suppressed - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02603120> (12.6.2019).
46. Molina J-M, Ward D, Brar I, Mills A, Stellbrink H-J, López-Cortés L, Ruane P, Podzamczar D, Brinson C, Custodio J, Liu H, Andreatta K, Martin H, Cheng A, Quirk E. (2018) Switching to fixed-dose bicittegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from dolutegravir plus abacavir and lamivudine in virologically suppressed adults with HIV-1: 48 week results of a randomised, double-blind, multicentre, active-controlled, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet HIV* 5(7):e357–e365.
47. Andreatta K, Willkom M, Ross M. Long-Term B/F/TAF Switch Efficacy in Patients with Archived Pre-Existing Resistance. *HIV/HEP Americas*; 2019; Bogota, Kolumbia. .
48. Andreatta K, Willkom M, Ross M. Resistance Analyses of Bicittegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Switch Studies. *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*; 2018; Boston, Massachusetts. .
49. Daar ES, DeJesus E, Ruane P, Crofoot G, Oguchi G, Creticos C, Rockstroh JK, Molina J-M, Koenig E, Liu Y-P, Custodio J, Andreatta K, Graham H, Cheng A, Martin H, i in. (2018) 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. *Lancet HIV* 5(7):e347–e356.
50. Rockstroh J, Sax PE, Daar ES. High HBV and HIV Suppression With Treatment of HIV/HBV Coinfection in B/F/TAF Studies. *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*; 2018; Boston, Massachusetts. .
51. Schembri G, Andreatta K, Willkom M. Resistance analyses of bicittegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide switch studies. *HIV Medicine*; 2018; Glasgow. 19 (suppl.2):28.
52. Andreatta K, Haubrich R, Willkom M. High Prevalence of Previously Undocumented Baseline M184V/I Does Not Affect Virologic Outcome in Virologically-Suppressed Patients Switching to Bicittegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (B/F/TAF) from a Boosted Protease Inhibitor-based Regimen. *HIV Glasgow*; 2018; Glasgow. .
53. Fox J, Post F, Johnson M. Phase 3, randomised, controlled trial of switching to fixed-dose bicittegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (B/F/TAF) from boosted protease inhibitor-based regimens in virologically suppressed adults: a sub-analysis of week-48 lipid results. *HIV Medicine*; 2018; 19 (suppl.2):84–85.
54. Safety and Efficacy of Switching From Regimens Consisting of Boosted Atazanavir or Darunavir Plus Either Emtricitabine/Tenofovir or Abacavir/Lamivudine to Bicittegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Adults - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02603107> (12.6.2019).
55. Kityo C, Hagins D, Koenig E, Avihingsanon A. Switching to Bicittegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in Women. *CROI Conference*; 2018; Seattle, Washington. .
56. Safety and Efficacy of Switching to a FDC of B/F/TAF From E/C/F/TAF, E/C/F/TDF, or ATV+RTV+FTC/TDF in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Women - Study Results - ClinicalTrials.gov. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02652624> (30.5.2019).
57. FDA. (2015) Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Developing Antiretroviral Drugs for Treatment Guidance for Industry. Dostęp: <https://www.fda.gov/media/86284/download> (12.6.2019).
58. HIV i-Base. (2007) Kurs trenerów o leczeniu antyretrowirusowym. Dostęp: <http://i-base.info/wp-content/uploads/2007/09/manual-polish07.pdf> (12.6.2019).
59. Farrow T, Deaton C, Nguyen N. Cumulative Safety Review of Elvitegravir and Bicittegravir use During Pregnancy and Risk of Neural Tube Defects. *HIV Glasgow*; 2018; Glasgow. .
60. Sebaaly JC, Kelley D. (2019) HIV Clinical Updates: New Single-Tablet Regimens. *Ann Pharmacother* 53(1):82–94.
61. WHO. (2018) Updated recommendations on first-line and second-line antiretroviral regimens and post-exposure prophylaxis and recommendations on early infant diagnosis of HIV - Anex B. Dostęp: <https://www.who.int/hiv/pub/guidelines/ARV2018update/en/> (31.5.2019).

62. Caplan MR, Daar ES, Corado KC. (2018) Next generation fixed dose combination pharmacotherapies for treating HIV. *Expert Opin Pharmacother* 19(6):589–596.
63. Krajowe Centrum ds. AIDS. Sprawozdanie z Harmonogramu realizacji Krajowego Programu Zapobiegania Zakażeniom HIV i Zwalczenia AIDS na lata 2017 – 2021 za 2018 r. Dostęp: [https://aids.gov.pl/krajowy\\_program/spr2018/](https://aids.gov.pl/krajowy_program/spr2018/) (4.6.2019).
64. Krajowe Centrum ds. AIDS. Sprawozdanie z Harmonogramu realizacji Krajowego Programu Zapobiegania Zakażeniom HIV i Zwalczenia AIDS na lata 2017 – 2021 za 2017 r. Dostęp: [https://aids.gov.pl/krajowy\\_program/817-4/](https://aids.gov.pl/krajowy_program/817-4/) (4.6.2019).
65. PubMed. Dostęp: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (18.9.2019).
66. Cochrane Library. Dostęp: <https://www.cochranelibrary.com/advanced-search/search-manager> (18.9.2019).
67. *Pharmacoeconomic Review Report: Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (B/FTC/TAF) (Biktarvy): (Gilead Sciences Canada, Inc.): Indication: A complete regimen for the treatment of HIV-1 infection in adults with no known substitution associated with resistance the individual components of Biktarvy.* Ottawa (ON) 2018.
68. Hofstra LM, Sauvageot N, Albert J, Alexiev I, Garcia F, Struck D, Van de Vijver DAMC, Åsjö B, Beshkov D, Coughlan S, Descamps D, Griskevicius A, Hamouda O, Horban A, Van Kasteren M, i in. (2016) Transmission of HIV Drug Resistance and the Predicted Effect on Current First-line Regimens in Europe. *Clin. Infect. Dis.* 62(5):655–663.
69. Federer LM, Belter CW, Joubert DJ, Livinski A, Lu Y-L, Snyders LN, Thompson H. (2018) Data sharing in PLOS ONE: An analysis of Data Availability Statements. *PLOS ONE* 13(5):e0194768.
70. EMA. (2015) Genvoya - Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/genvoya-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/genvoya-epar-product-information_pl.pdf).
71. EMA. (2016) Odefsey - Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/odefsey-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/odefsey-epar-product-information_pl.pdf).
72. EMA. (2014) Tivicay- Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tivicay-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tivicay-epar-product-information_pl.pdf) (6.6.2019).
73. EMA. (2016) Descovy - Charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170329137477/anx\\_137477\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170329137477/anx_137477_pl.pdf) (4.6.2019).
74. EMA. (2014) Rezolsta - Charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rezolsta-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rezolsta-epar-product-information_pl.pdf) (4.6.2019).
75. EMA. (2009) Prezista - Charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/prezista-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/prezista-epar-product-information_pl.pdf) (4.6.2019).
76. EMA. (2009) Norvir - Charakterystyka Produktu leczniczego. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/norvir-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/norvir-epar-product-information_pl.pdf).
77. EMA. (2009) Kaletra - Charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kaletra-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kaletra-epar-product-information_pl.pdf) (4.6.2019).
78. EMA. (2009) Truvada - Charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/truvada-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/truvada-epar-product-information_pl.pdf) (19.6.2019).

## Spis tabel

Tabela 1.	Charakterystyka najczęściej rekomendowanych schematów ARV [5, 10, 13].....	12
Tabela 2.	Charakterystyka leku Biktarvy® [14].....	15
Tabela 3.	Klasy leków zalecane w I-linii leczenia zakażenia wirusem HIV zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej.....	17
Tabela 4.	Schematy terapeutyczne rekomendowane w leczeniu zakażenia HIV pacjentów wcześniej nieleczonych.....	18
Tabela 5.	Rekomendacje wybranych agencji HTA dotyczące opcji terapeutycznych uwzględnionych w analizie.....	20
Tabela 6.	Liczba osób leczonych ARV na najczęściej stosowanych (≥100 pacjentów) schematach terapeutycznych (stan na dzień 19.04.2019 r.) [5].....	21
Tabela 7.	Charakterystyka badań pierwotnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo Biktarvy® w porównaniu do innych schematów ARV.....	23
Tabela 8.	Skuteczność Biktarvy® u pacjentów wcześniej nieleczonych.....	26
Tabela 9.	Skuteczność Biktarvy® u pacjentów wcześniej leczonych z supresją HIV.....	27
Tabela 10.	Profil bezpieczeństwa leku Biktarvy® stosowanego u pacjentów wcześniej nieleczonych w porównaniu z innymi dostępnymi schematami ARV – punkt odcięcia 48 tyg.....	30
Tabela 11.	Profil bezpieczeństwa leku Biktarvy® stosowanego u pacjentów wcześniej leczonych z supresją HIV w porównaniu z innymi dostępnymi schematami ARV – punkt odcięcia 48 tyg.....	34
Tabela 12.	Zdarzenia niepożądane u pacjentów rozpoczynających vs kontynuujących terapię schematem DTG/ABC/3TC.....	36
Tabela 13.	Zidentyfikowane przeglądy systematyczne uwzględniające lek Biktarvy®.....	37
Tabela 14.	Skuteczność i bezpieczeństwo BIC u pacjentów wcześniej nieleczonych względem wybranych leków przeciwretrowirusowych – wyniki meta-analizy sieciowej [7].....	39
Tabela 15.	Udziały terapii Descovy + Tivicay, Triumeq i Genvoya w uśrednionej terapii zastępowanej.....	45
Tabela 16.	Koszty analizowanych terapii uwzględnione w analizie.....	46
Tabela 17.	Średni roczny koszt terapii ARV w ramach PPZ uwzględniony w analizie wpływu na budżet.....	46
Tabela 18.	Roczny koszt terapii: porównanie Biktarvy® vs. uśredniona terapia zastępowana.....	46
Tabela 19.	Ceny progowe: porównanie Biktarvy® vs. uśredniona terapia zastępowana.....	47
Tabela 20.	Wyniki analizy wrażliwości.....	47
Tabela 21.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed (w tym Medline) oraz w bazie Cochrane Library.....	48
Tabela 22.	Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego.....	50
Tabela 23.	Prognozowana liczba pacjentów leczonych ARV w latach 2019–2021.....	54
Tabela 24.	Prognozowana liczba pacjentów leczonych ARV w ramach PPZ w latach 2017–2021 zgodnie z danymi z opisu PPZ.....	54
Tabela 25.	Liczebność populacji leczonych ARV w ramach PPZ w latach 2020–2021.....	54
Tabela 26.	Liczebność populacji docelowej w latach 2020–2021.....	55
Tabela 27.	Liczba pacjentów leczonych z zastosowaniem rozważanych schematów ARV.....	55
Tabela 28.	Prognozowana liczba pacjentów stosujących rozważane schematy ARV w scenariuszu istniejącym.....	56
Tabela 29.	Stopień zastępowania rozważanych schematów ARV przez terapię preparatem Biktarvy® u pacjentów kontynuujących leczenie.....	57
Tabela 30.	Liczba pacjentów leczonych preparatami Biktarvy®, Genvoya, Triumeq i Descovy + Tivicay w scenariuszu istniejącym.....	57
Tabela 31.	Liczba pacjentów leczonych preparatami Biktarvy®, Genvoya, Triumeq, Descovy + Tivicay oraz pozostałymi schematami ARV w scenariuszu nowym.....	58
Tabela 32.	Wydatki płatnika publicznego w scenariuszu istniejącym.....	58
Tabela 33.	Wydatki płatnika publicznego w scenariuszu nowym.....	59
Tabela 34.	Wydatki inkrementalne.....	59
Tabela 35.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – wyniki inkrementalne.....	59



Tabela 36.	Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu Kisqali® ze środków publicznych .....	60
Tabela 37.	Porównanie leku Biktarvy® z najczęściej stosowanymi obecnie schematami w Polsce (10 najczęstszych schematów; stan na dzień: 19.04.2019) [5, 13, 14, 16, 70–78].....	64
Tabela 38.	Skuteczność leku Biktarvy® w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych w badaniach porównawczych – punkt odcięcia 96 tyg. ....	73
Tabela 39.	Profil bezpieczeństwa leku Biktarvy® stosowanego u pacjentów wcześniej nieleczonych w porównaniu z innymi dostępnymi schematami ARV – punkt odcięcia 96 tyg. ....	74
Tabela 40.	Szansa wystąpienia uciążliwych objawów raportowanych przez pacjentów (kwestionariusz HIVSI) związana z Biktarvy® w porównaniu z DTG/ABC/3TC (Triumeq) w badaniu 1489 (pacjenci wcześniej nieleczeni) [40] .....	75
Tabela 41.	Szansa wystąpienia uciążliwych objawów raportowanych przez pacjentów (kwestionariusz HIVSI) związana z Biktarvy® w porównaniu z DTG/ABC/3TC (Triumeq) w badaniu 1844 (pacjenci wcześniej leczeni z supresją HIV, <i>switch</i> ) [40].....	75
Tabela 42.	Wyniki przeszukania baz informacji medycznej (06.06.2019) .....	78
Tabela 43.	Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego .....	78
Tabela 44.	Publikacje/ abstrakty konferencyjne spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego .....	78
Tabela 45.	Publikacje wykluczone na podstawie selekcji pełnych tekstów .....	80

## Spis rysunków

Rysunek 1. Klasy leków ARV w zależności od mechanizmu działania wraz z wybranymi przykładami [5].....	10
Rysunek 2. Algorytm wyboru leków w terapii zakażenia wirusa HIV [9].....	11
Rysunek 3. Wyniki przeszukania baz informacji medycznych – analizy ekonomiczne, interwencja.....	49
Rysunek 4. Częstość raportowania uciążliwych objawów wśród pacjentów przyjmujących terapię Biktarvy® i DTG/ABC/3TC (Triumeq) w ramach badania 1489 (wcześniej nieleczeni).....	77
Rysunek 5. Częstość raportowania uciążliwych objawów wśród pacjentów HIV przyjmujących terapię Biktarvy® i DTG/ABC/3TC (Triumeq) w ramach badania 1844 (wcześniej leczeni z supresją HIV, switch) .....	77
Rysunek 6. Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA.....	80

## Spis wykresów

Wykres 1. Zakażenia HIV, zachorowania na AIDS i zgony chorych na AIDS w latach 1986–2017 [20].....	16
Wykres 2. Liczba pacjentów leczonych ARV w Polsce od 2001 roku do kwietnia 2019 roku.....	53



## Aneks A. Wyniki uzupełniające

Tabela 38.

Skuteczność leku Biktarvy® w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych w badaniach porównawczych – punkt odcięcia 96 tyg.

PK	1489 [37]		1490 [43]	
	Biktarvy®	DTG <sup>a</sup>	Biktarvy®	DTG <sup>b</sup>
<b>HIV-1 RNA &lt;50 kopii/ml w 96 tyg. (mITT)</b>				
n/N (%)	276/314 (88)	283/315 (90)	269/320 (84)	281/325 (86)
Różnica, [95%CI]	-1,9% [-6,9; 3,1]		-2,3 [-7,9; 3,2]	
<b>HIV-1 RNA ≤50 kopii/ml w 96 tyg. (per-protocol)</b>				
n/N (%)	275/276 (>99)	278/281 (99)	263/263 (100)	276/281 (98)
Różnica, [95%CI]	0,7% [-1,3; 2,7]		1,8 [-0,3; 3,9]	
<b>HIV-1 RNA ≥50 kopii/ml w 96 tyg. (mITT)</b>				
n/N (%)	2/314 (1)	7/315 (2)	14/320 (4)	9/325 (3)
Różnica, [95%CI]	-1,6% [-3,4; 0,3] <sup>c</sup>		1,6 [-1,3; 4,5] <sup>c</sup>	
<b>Zmiana poziomu CD4 w 96 tyg. względem wartości początkowych (mITT)</b>				
Średnia (SD) [komórek/μl]	287 (207)	288 (247)	237 (204)	281 (209)
Różnica, [95%CI]	-1 [-37; 35] <sup>c</sup>		<b>-44 [-76; -12]<sup>c</sup></b>	

bd – brak danych; różnica istotna statystycznie.

a) DTG/ABC/3TC (Triumeq); b) DTG (Tivacay) + FTC/TAF (Descovy); c) obliczenia własne.

Tabela 39.

Profil bezpieczeństwa leku Biktarvy® stosowanego u pacjentów wcześniej nieleczonych w porównaniu z innymi dostępnymi schematami ARV – punkt odcięcia 96 tyg.

Punkt końcowy	1489, 1490	1489 [37]			1490 [43]		
	Biktarvy	Biktarvy N=314	DTG/ABC/3TC N=315	RR [95%CI] <sup>b</sup>	Biktarvy N=320	DTG+FTC/TAF N=325	RR [95%CI] <sup>b</sup>
<b>AE, n/N (%)</b>							
<b>AE</b>	575/634 (91)	292 (93)	302 (96)	0,97 [0,93; 1,01]	283 (88)	288 (89)	1,00 [0,94; 1,06]
<b>SAE</b>	91/634 (14)	36 (11)	39 (12)	0,93 [0,61; 1,42]	55 (17)	33 (10)	<b>1,69 [1,13; 2,53]</b>
<b>AE stopnia 3/4</b>	85/634 (13)	42 (13)	37 (12)	1,14 [0,75; 1,72]	43 (13)	38 (12)	1,15 [0,76; 1,73]
<b>DR-AE</b>	153/634 (24)	89 (28)	127 (40)	<b>0,70 [0,56; 0,88]</b>	64 (20)	92 (28)	<b>0,71 [0,53; 0,93]</b>
<b>DR-SAE</b>	6/634 (1)	3 (1)	1 (<1)	3,01 [0,31; 28,78]	3 (1)	2 (1)	1,52 [0,26; 9,06]
<b>AE prowadzące do przerwania leczenia</b>	6/634 (1)	0 (0)	5 (2)	0,09 [0,01; 1,64]	6 (2)	5 (2)	1,22 [0,38; 3,95]
<b>Zgon</b>	5/634 (1)	2 (1)	0 (0)	5,02 [0,24; 104,06]	3 (1)	3 (1)	1,02 [0,21; 4,99]
<b>Najczęstsze AE występujące u ≥10% pacjentów w przynajmniej 1 ramieniu badania, n/N (%)</b>							
<b>Nudności</b>	66/634 (10)	36 (11)	76 (24)	<b>0,48 [0,33; 0,68]</b>	30 (9)	36 (11)	0,85 [0,53; 1,34]
<b>Biegunka</b>	105/634 (17)	48 (15)	50 (16)	0,96 [0,67; 1,39]	57 (18)	51 (16)	1,14 [0,80; 1,60]
<b>Ból głowy</b>	92/634 (15)	41 (13)	51 (16)	0,81 [0,55; 1,18]	51 (16)	48 (15)	1,08 [0,75; 1,55]
<b>Infekcja górnych dróg oddechowych</b>	64/634 (10)	33 (11)	51 (16)	<b>0,65 [0,43; 0,98]</b>	31 (10)	43 (13)	0,73 [0,47; 1,13]
<b>Zapalenie nosogardzieli</b>	71/634 (11)	36 (11)	39 (12)	0,93 [0,61; 1,42]	35 (11)	52 (16)	0,68 [0,46; 1,02]
<b>Zmęczenie</b>	53/634 (8)	27 (9)	35 (11)	0,77 [0,48; 1,25]	26 (8)	34 (10)	0,78 [0,48; 1,26]
<b>Kiła</b>	27/314 (9)	27 (9)	39 (12)	0,69 [0,44; 1,11]	bd	-	-
<b>Bezsenność</b>	22/314 (7)	22 (7)	31 (10)	0,71 [0,42; 1,20]	bd	-	-
<b>Ból pleców</b>	25/314 (8)	25 (8)	30 (10)	0,84 [0,50; 1,39]	bd	-	-

Mniejsze ryzyko w grupie Biktarvy; Większe ryzyko w grupie Biktarvy; różnica istotna statystycznie; AE – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); bd – brak danych; SAE – ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*); DR-AE – zdarzenia niepożądane mające możliwy lub prawdopodobny związek z terapią (ang. *drug-related adverse events*); DR-SAE – ciężkie zdarzenia niepożądane mające związek z terapią (ang. *drug-related serious adverse events*); a) obliczenia własne;

Tabela 40.

Szansa wystąpienia uciążliwych objawów raportowanych przez pacjentów (kwestionariusz HIVSI) związana z Biktarvy® w porównaniu z DTG/ABC/3TC (Triumeq) w badaniu 1489 (pacjenci wcześniej nieleczeni) [40]

Objaw OR [95%CI]; wartość p	4 tyg.		12 tyg.		48 tyg.	
	Bez dopasowania	Z dopasowaniem <sup>a</sup>	Bez dopasowania	Z dopasowaniem <sup>a</sup>	Bez dopasowania	Z dopasowaniem <sup>a</sup>
Zmęczenie/utrata energii	0,68 [0,49; 0,94]; 0,018	0,58 [0,40; 0,84]; 0,004	0,70 [0,51; 0,98]; 0,036	0,62 [0,43; 0,89]; 0,010	0,69 [0,49; 0,96]; 0,030	0,57 [0,39; 0,85]; 0,005
Zawroty głowy	0,69 [0,47; 1,02]; 0,066	0,59 [0,39; 0,91]; 0,016	0,83 [0,54; 1,27]; 0,38	0,74 [0,46; 1,17]; 0,20	0,54 [0,35; 0,84]; 0,006	0,47 [0,29; 0,77]; 0,003
Mdłości/wymioty	0,51 [0,34; 0,77]; 0,001	0,47 [0,30; 0,73]; <0,001	0,44 [0,26; 0,74]; 0,002	0,39 [0,23; 0,68]; <0,001	0,75 [0,44; 1,26]; 0,27	0,70 [0,40; 1,23]; 0,21
Zaburzenia snu	0,88 [0,63; 1,22]; 0,45	0,79 [0,54; 1,17]; 0,24	0,66 [0,47; 0,93]; 0,017	0,58 [0,40; 0,85]; 0,005	0,73 [0,52; 1,03]; 0,075	0,64 [0,44; 0,94]; 0,022
Bóle głowy	0,89 [0,61; 1,31]; 0,55	0,86 [0,57; 1,29]; 0,47	0,86 [0,58; 1,28]; 0,45	0,80 [0,52; 1,24]; 0,32	0,50 [0,33; 0,78]; 0,002	0,46 [0,29; 0,73]; 0,001
Utrata apetytu	0,78 [0,50; 1,22]; 0,27	0,67 [0,39; 1,14]; 0,14	0,53 [0,33; 0,84]; 0,007	0,43 [0,25; 0,72]; 0,002	0,72 [0,43; 1,21]; 0,22	0,61 [0,33; 1,10]; 0,10
Wzdęcie/ból/gazy w żołądku	1,00 [0,69; 1,44]; 0,98	0,95 [0,63; 1,42]; 0,81	0,90 [0,61; 1,33]; 0,60	0,86 [0,57; 1,30]; 0,48	0,67 [0,45; 1,00]; 0,048	0,61 [0,40; 0,93]; 0,022
Utrata wagi	1,02 [0,60; 1,75]; 0,93	0,92 [0,51; 1,67]; 0,79	0,61 [0,35; 1,06]; 0,079	0,53 [0,29; 0,97]; 0,039	1,02 [0,61; 1,69]; 0,94	0,95 [0,55; 1,66]; 0,87

Mniejsza szansa w grupie Biktarvy; większa szansa w grupie Biktarvy; Różnica statystycznie istotna,  $p < 0,05$ ; W żadnym z punktów czasowych nie zaobserwowano statystycznie znaczących różnic dla objawów: gorączka/dreszcze/poty, ból/drętwienie/mrowienie stóp lub dłoni, problemy z pamięcią, biegunka/luźne stolce, uczucie smu ku/przygnębienia/depresji, nerwowość/niepokój, problemy skórne/wysypka/świąd, kaszel/problemy z oddychaniem, bóle mięśni/stawów, zaburzenia seksualne, zmiany w składzie ciała, utrata/zmiany włosów; a) model regresji logistycznej z dopasowaniem dla: wyniku HIVSI w *baseline*, wieku, płci, współczynnika VACS, obecności poważnych zaburzeń psychiatrycznych, wyniku SF-36 PCS i SF-36 MCS w *baseline*.

Tabela 41.

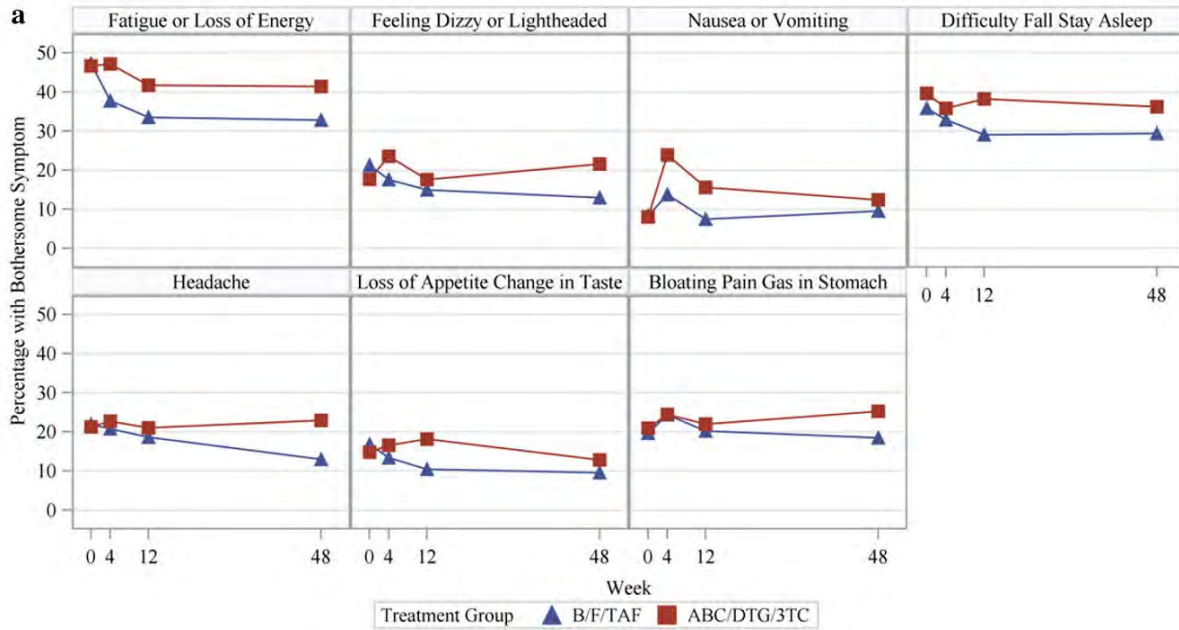
Szansa wystąpienia uciążliwych objawów raportowanych przez pacjentów (kwestionariusz HIVSI) związana z Biktarvy® w porównaniu z DTG/ABC/3TC (Triumeq) w badaniu 1844 (pacjenci wcześniej leczeni z supresją HIV, *switch*) [40]

Objaw OR [95%CI]; wartość p	4 tyg.		12 tyg.		48 tyg.	
	Bez dopasowania	Z dopasowaniem <sup>a</sup>	Bez dopasowania	Z dopasowaniem <sup>a</sup>	Bez dopasowania	Z dopasowaniem <sup>a</sup>
Zmęczenie/utrata energii	0,80 [0,56; 1,14]; 0,21	0,65 [0,43; 0,99]; 0,045	0,97 [0,69; 1,37]; 0,86	0,86 [0,58; 1,28]; 0,47	0,85 [0,60; 1,21]; 0,37	0,71 [0,47; 1,07]; 0,099
Zawroty głowy	0,69 [0,41; 1,15]; 0,15	0,52 [0,29; 0,95]; 0,033	0,87 [0,55; 1,38]; 0,54	0,69 [0,41; 1,17]; 0,17	0,82 [0,49; 1,35]; 0,43	0,59 [0,32; 1,09]; 0,091
Ból/drętwienie/mrowienie stóp lub dłoni	0,85 [0,56; 1,29]; 0,44	0,63 [0,38; 1,05]; 0,077	0,84 [0,56; 1,26]; 0,41	0,70 [0,44; 1,12]; 0,13	0,80 [0,54; 1,19]; 0,27	0,60 [0,37; 0,97]; 0,033
Mdłości/wymioty	0,85 [0,44; 1,63]; 0,62	0,62 [0,29; 1,29]; 0,20	0,48 [0,23; 1,00]; 0,051	0,41 [0,18; 0,93]; 0,032	0,50 [0,24; 1,03]; 0,058	0,32 [0,14; 0,74]; 0,008

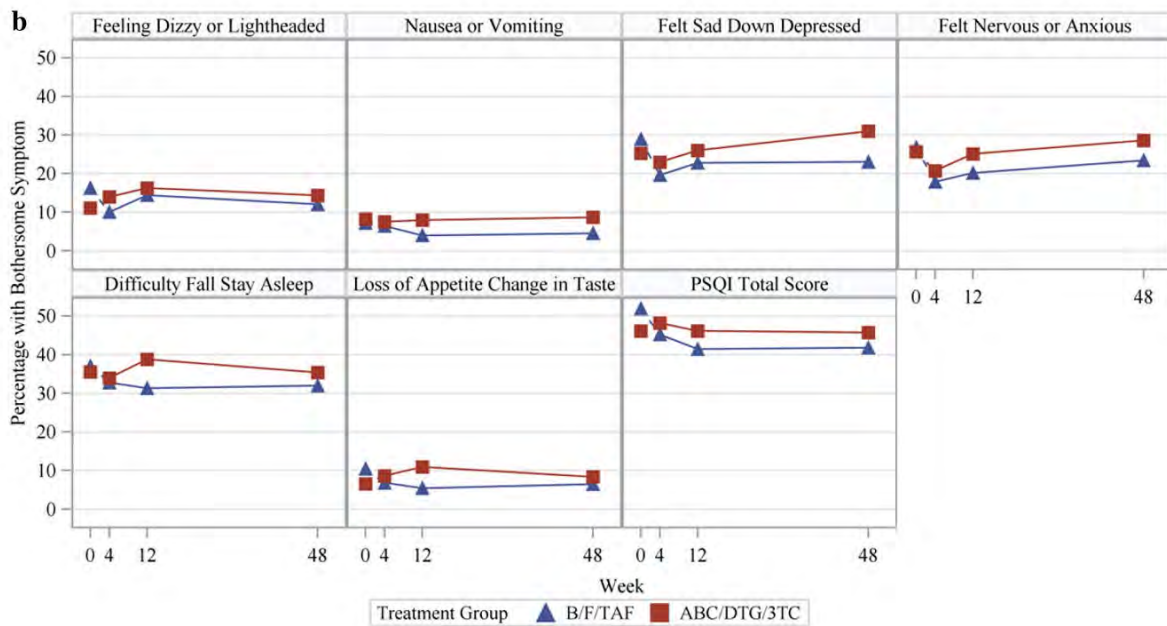
Objaw OR [95%CI]; wartość p	4 tyg.		12 tyg.		48 tyg.	
	Bez dopasowania	Z dopasowaniem <sup>a</sup>	Bez dopasowania	Z dopasowaniem <sup>a</sup>	Bez dopasowania	Z dopasowaniem <sup>a</sup>
<b>Uczucie smutku/ przygnębienia/depresji</b>	0,82 [0,54; 1,23]; 0,33	<b>0,57 [0,34; 0,96]; 0,034</b>	0,84 [0,57; 1,24]; 0,37	0,62 [0,38; 1,01]; 0,056	<b>0,67 [0,45; 0,98]; 0,040</b>	<b>0,43; 0,27; 0,70]; 0,001</b>
<b>Nerwowość/niepokój</b>	0,83 [0,55; 1,27]; 0,39	<b>0,55 [0,32; 0,96]; 0,035</b>	0,75 [0,50; 1,12]; 0,17	<b>0,58 [0,36; 0,94]; 0,027</b>	0,76 [0,52; 1,13]; 0,17	<b>0,58 [0,36; 0,92]; 0,021</b>
<b>Zaburzenia snu</b>	0,95 [0,67; 1,35]; 0,77	0,80 [0,53; 1,18]; 0,26	0,72 [0,51; 1,02]; 0,066	<b>0,56 [0,37; 0,84]; 0,005</b>	0,86 [0,60; 1,23]; 0,41	0,71 [0,47; 1,06]; 0,096
<b>Utrata apetytu</b>	0,78 [0,42; 1,45]; 0,43	0,59 [0,28; 1,25]; 0,17	<b>0,47 [0,24; 0,89]; 0,020</b>	<b>0,26 [0,12; 0,59]; 0,001</b>	0,76 [0,39; 1,46]; 0,41	0,59 [0,27; 1,29]; 0,18
<b>Wzdęcie/ból/gazy w żołądku</b>	0,81 [0,55; 1,21]; 0,31	0,70 [0,44; 1,10]; 0,12	0,74 [0,49; 1,13]; 0,17	<b>0,62 [0,39; 1,00]; 0,049</b>	1,00 [0,65; 1,53]; 0,98	0,89 [0,54; 1,45]; 0,64
<b>Utrata/zmiany włosów</b>	<b>2,44 [1,10; 5,43]; 0,029</b>	<b>2,43 [1,03; 5,71]; 0,042</b>	0,65 [0,31; 1,38]; 0,26	0,54 [0,24; 1,19]; 0,13	1,04 [0,58; 1,88]; 0,89	0,82 [0,43; 1,56]; 0,54

Mniejsza szansa w grupie Biktarvy; większa szansa w grupie Biktarvy® Różnica statystycznie istotna,  $p < 0,05$ ; W żadnym z punktów czasowych nie zaobserwowano statystycznie znamiennej różnicy dla objawów: gorączka/dreszcze/poty, problemy z pamięcią, biegunka/luźne stolce, problemy skórne/wysypka/świąd, kaszel/problemy z oddychaniem, bóle głowy, bóle mięśni/stawów, zaburzenia seksualne, zmiany w składzie ciała, utrata wagi; a) model regresji logistycznej z dopasowaniem dla: wyniku HIVSI w *baseline*, wieku, płci, współczynnika VACS, obecności poważnych zaburzeń psychiatrycznych, wyniku SF-36 PCS i SF-36 MCS w *baseline*.

**Rysunek 4.**  
Częstość raportowania uciążliwych objawów wśród pacjentów przyjmujących terapie Biktarvy® i DTG/ABC/3TC (Triumeq) w ramach badania 1489 (wcześniej nieleczeni)



**Rysunek 5.**  
Częstość raportowania uciążliwych objawów wśród pacjentów HIV przyjmujących terapie Biktarvy® i DTG/ABC/3TC (Triumeq) w ramach badania 1844 (wcześniej leczeni z supresją HIV, switch)



## Aneks B. Przeszukanie systematyczne

Tabela 42.  
Wyniki przeszukania baz informacji medycznej (06.06.2019)

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów		
		Pubmed	Embase	clinicaltrials
1.	B ktarvy OR Bictegravir	57	160	5

Tabela 43.  
Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego

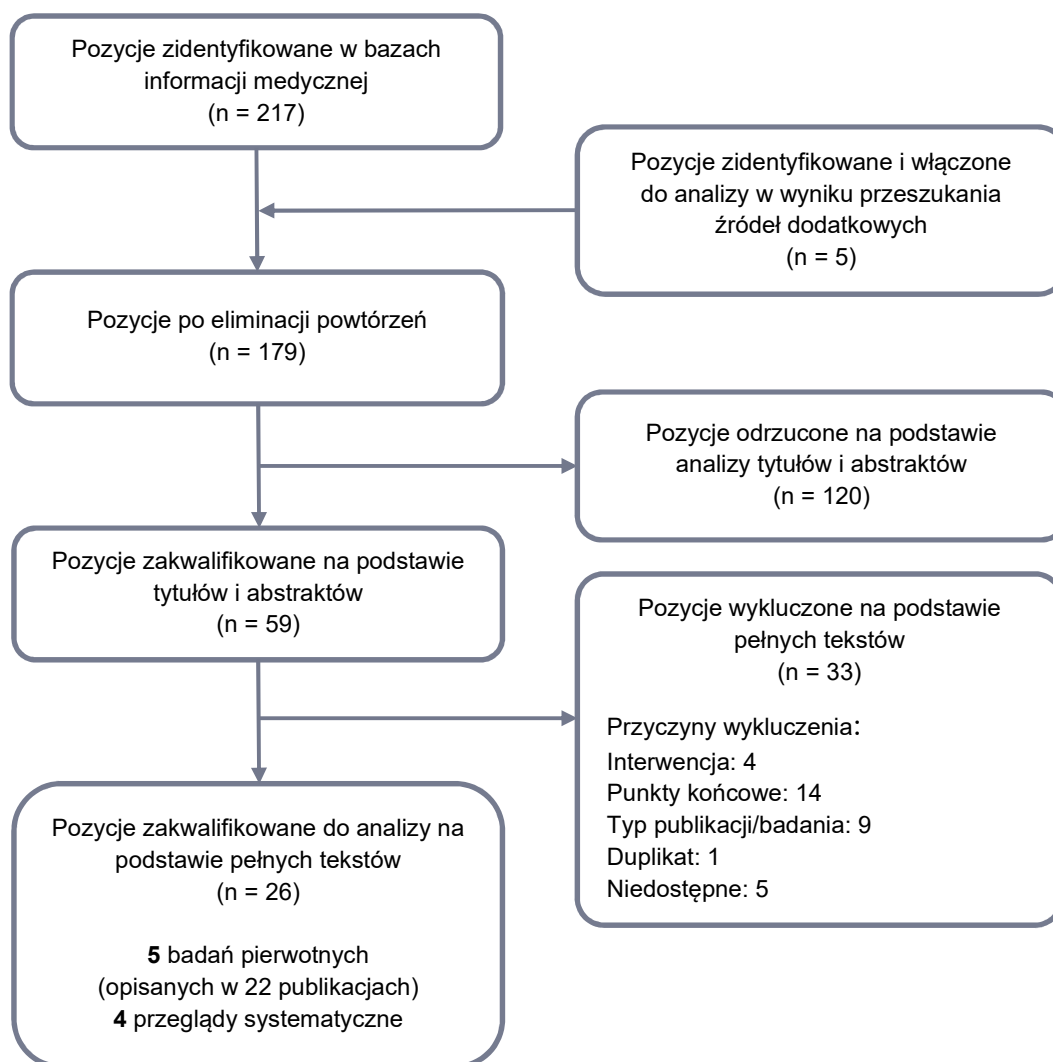
Obszar	Kryterium włączenia
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dorośli pacjenci z zakażeniem wirusem HIV-1; zgodnie z ChPL</li> </ul>
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Biktarvy® (BIC/FTC/TAF 50/200/25 mg); zgodnie z ChPL</li> </ul>
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak ograniczeń</li> </ul>
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak ograniczeń</li> </ul>
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania pierwotne</li> <li>• Analizy zbiorcze lub subanalizy badań pierwotnych,</li> <li>• Przeglądy systematyczne</li> <li>• Publikacje pełnotekstowe lub abstrakty konferencyjne w języku angielskim lub polskim</li> </ul>

Tabela 44.  
Publikacje/ abstrakty konferencyjne spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego

Lp.	Publikacja	Badanie	Uwagi	Cytowana w analizie	Ref.
<b>Badania główne</b>					
1.	Gallant 2017	GS-US-380-1489	Wyniki wstępne (48 tyg.)	Tak	[36]
2.	Wohl 2019	GS-US-380-1489	Wyniki wstępne (96 tyg.)	Tak	[37]
3.	NCT02607930	GS-US-380-1489	Wyniki opublikowane na clinicaltrials.gov	Nie	[41]
4.	Sax 2017	GS-US-380-1490	Wyniki wstępne (48 tyg.)	Tak	[42]
5.	Stellbrink 2019	GS-US-380-1490	Wyniki wstępne (96 tyg.)	Tak	[43]
6.	NCT02607956	GS-US-380-1490	Wyniki opublikowane na clinicaltrials.gov	Nie	[44]
7.	Molina 2018	GS-US-380-1844	-	Tak	[46]
8.	NCT02603120	GS-US-380-1844	Wyniki opublikowane na clinicaltrials.gov	Nie	[45]
9.	Daar 2018		-	Tak	[49]
10.	Andreatta 2018a	GS-US-380-1878	Analiza krótkotrwałych epizodów wzrostu wirerii (ang. <i>blip</i> ), analiza w podgrupach ze względu na mutację M184V/I stwierdzoną w <i>baseline</i>	Nie	[52]
11.	Fox 2018		Subanaliza wyników dot. wpływu na profil lipidowy	Tak	[53]

Lp.	Publikacja	Badanie	Uwagi	Cytowana w analizie	Ref.
12.	NCT02603107		Wyniki opublikowane na clinicaltrials.gov	Nie	[54]
13.	Kityo 2018		-	Tak	[55]
14.	NCT02652624	GS-US-380-1961	Wyniki opublikowane na clinicaltrials.gov	Nie	[56]
<b>Opracowania zbiorcze</b>					
15.	Acosta 2019	GS-US-380-1489 GS-US-380-1490	Analiza w podgrupach ze względu na oporność stwierdzoną w <i>baseline</i> ; analiza oporności	Tak	[38]
16.	Podzamczar 2018		Analiza w podgrupach ze względu na wirus HIV-1 i liczbę CD4 w <i>baseline</i>	Nie	[39]
17.	Andreatta 2019		Analiza w podgrupach ze względu na oporność stwierdzoną w <i>baseline</i> ; analiza oporności	Tak	[47]
18.	Andreatta 2018	GS-US-380-1844 GS-US-380-1878	Analiza w podgrupach ze względu na oporność stwierdzoną w <i>baseline</i>	Nie	[48]
19.	Schembri 2018		Analiza w podgrupach ze względu na oporność stwierdzoną w <i>baseline</i> ; analiza oporności	Nie	[51]
20.	Wohl 2018	GS-US-380-1489 GS-US-380-1844	Uzupełniająca analiza objawów zgłaszanych przez pacjentów	Tak	[40]
21.	Rockstroh 2018	GS-US-380-1490 GS-US-380-1878	Subanaliza z uwzględnieniem pacjentów z koinfekcją HIV/HBV	Tak	[50]
22.	Farrow 2018	-	Zbiorcza analiza ryzyka wystąpienia defektów cewy nerwowej płodu	Tak	[59]
<b>Przeglądy systematyczne</b>					
23.	WHO 2018		-	Tak	[61]
24.	Caplan 2018		-	Tak	[62]
25.	Deeks 2018		-	Tak	[17]
26.	Sebaaly 2019		-	Tak	[60]

**Rysunek 6.**  
**Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA**



**Tabela 45.**  
**Publikacje wykluczone na podstawie selekcji pełnych tekstów**

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
1.	Acosta 2019	Interwencja	Brak analizy punktów końcowych dla ocenianej interwencji	HIV Medicine. 2019;20:6
2.	McGee 2018	Interwencja	Brak analizy ocenianej interwencji	Open Forum Infect Dis. 2018 Nov 8;5(11):ofy294.
3.	Sax 2017	Interwencja	Brak analizy ocenianej interwencji (BIC 75 mg)	Lancet HIV. 2017 Apr;4(4):e154-e160.
4.	Sax 2018	Interwencja	Brak analizy ocenianej interwencji (BIC 75 mg)	AIDS. 2018 Jul 31;32(12):1723-1725.
5.	Alvarez 2018	Punkty końcowe	Ocena definicji punktów końcowych	Journal of the International AIDS Society. 2018;21:191-192
6.	Daar 2018	Punkty końcowe	Brak dodatkowych PK do 1878	Journal of the International AIDS Society. 2018;21:36-37
7.	Hearmon 2019	Punkty końcowe	Analiza farmakoekonomiczna - brak danych pierwotnych	HIV Medicine. 2019;20:21



Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
8.	Kityo 2018	Punkty końcowe	Brak dodatkowych PK do 1961	HIV Medicine. 2018;19:S30
9.	Llibre 2018	Punkty końcowe	Ocena definicji punktów końcowych	AIDS Rev. 2018;20(3):158-170..
10.	Molina 2018	Punkty końcowe	Brak dodatkowych PK do 1844	Topics in Antiviral Medicine. 2018;26:9s
11.	Molina 2018	Punkty końcowe	Brak dodatkowych PK do 1844	Journal of the International AIDS Society. 2018;21:8
12.	Podzamczar. 2018	Punkty końcowe	Brak dodatkowych PK do Podzamczar 2018	Journal of the International AIDS Society. 2018;21:88
13.	Stellbrink 2018	Punkty końcowe	Brak dodatkowych PK do 1490	Journal of the International AIDS Society. 2018;21:8
14.	Ustianowski 2018	Punkty końcowe	Brak dodatkowych PK do 1844	HIV Medicine. 2018;19:S29-S30
15.	Waters 2019	Punkty końcowe	Brak dodatkowych PK do 1878	HIV Medicine. 2019;20:16
16.	White 2018	Punkty końcowe	Brak dodatkowych PK do Acosta 2019	Topics in Antiviral Medicine. 2018;26:224s-225s
17.	Wohl 2019	Punkty końcowe	Brak dodatkowych PK do Wohl 2018	HIV Medicine. 2019;20:63
18.	Wohl 2019	Punkty końcowe	Brak dodatkowych PK do 1878	Journal of the International AIDS Society. 2019;22:
19.	Anstett 2017	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne	Retrovirology. 2017;14:
20.	Barber 2019	Typ publikacji	Komentarz do 1489 i 1490	Lancet HIV. 2019 Jun;6(6):e342-e343
21.	Barber 2017	Typ publikacji	Komentarz do 1489 i 1490	The Lancet HIV. 2017;4:e142-e143
22.	Hill 2018	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne	HIV AIDS (Auckl). 2018 Oct 29;10:203-213.
23.	Hussar 2018	Typ publikacji	Praca poglądowa	J Am Pharm Assoc (2003). 2018 Jul - Aug;58(4):460-463.
24.	Kuritzkes 2018	Typ publikacji	Praca poglądowa	Journal of the International AIDS Society. 2018;21:9
25.	NA 2019	Typ publikacji	Praca poglądowa	Aust Prescr. 2019 Apr;42(2):68-69.
26.	Spagnuolo 2018	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne	Curr Opin HIV AIDS. 2018 Jul;13(4):326-333.
27.	Tsiang 2016	Typ badania	Badanie in vitro	Antimicrob Agents Chemother. 2016 Nov 21;60(12):7086-7097.
28.	Anstett 2017	Duplikat		Retrovirology. 2017 Jun 5;14(1):36.
29.	Acosta 2019	Publikacja niedostępna		Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2019;:
30.	Cole 2017	Publikacja niedostępna		Drugs of the Future. 2017;42:541-547
31.	Johnson 2019	Publikacja niedostępna		HIV Medicine. 2019;20:40
32.	Sobhie Diaz 2018	Publikacja niedostępna		Journal of the International AIDS Society. 2018;21:3
33.	Sonnet 2017	Publikacja niedostępna		Arzneimitteltherapie. 2017;35:495-496

# Aneks C. Zgodność dokumentu z Wytycznymi oceny technologii medycznych (AOTMiT 2016)

	Wymaganie	Rozdział	Strona
<b>Analiza problemu decyzyjnego</b>			
	Opis problemu zdrowotnego	Rozdz. 1.1	Str. 9
	Epidemiologia	Rozdz. 1.3	Str. 15
Aktualne postępowanie medyczne	Wytyczne praktyki klinicznej	Rozdz. 1.4	Str. 17
	Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	Rozdz. 1.6	Str. 20
	Opis wnioskowanej interwencji	Rozdz. 1.2	Str. 14
	Rekomendacje finansowe	Rozdz. 1.5	Str. 20
	Opis technologii opcjonalnych	Rozdz. 1.2	Str. 10
<b>Analiza kliniczna</b>			
Przegląd systematyczny badań (metodyka)	Wskazanie baz bibliograficznych	Rozdz. 2.1 Rozdz. Aneks B	Str. 23 Str. 78
	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Rozdz. Aneks B	Str. 78
	Kryteria selekcji badań do przeglądu	Rozdz. Aneks B	Str. 78
	Diagram PRISMA	Rozdz. Aneks B	Str. 80
	Wskazanie wszystkich badań spełniających wcześniej założone kryteria	Rozdz. Aneks B	Str. 78
	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdz. 2.5 Rozdz. Aneks B	Str. 37 Str. 78
	Lista publikacji wyłączonych wraz z przyczyną	Rozdz. Aneks B	Str. 80
Ocena jakości informacji	Charakterystyka badań włączonych do przeglądu	Tabela 7 Rozdz. 2.2	Str. 23 Str. 24
	Ocena wiarygodności włączonych badań	Tabela 7	Str. 23
Synteza danych	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną	Rozdz. 2.3 Rozdz. Aneks A	Str. 25 Str. 73
	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w postaci tabelarycznej	Rozdz. 2.3 Rozdz. Aneks A	Str. 25 Str. 73
Ocena bezpieczeństwa	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną	Rozdz. 2.4 Rozdz. Aneks A	Str. 28 Str. 73
	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w postaci tabelarycznej	Rozdz. 2.4 Rozdz. Aneks A	Str. 28 Str. 73
	Poszerzona analiza bezpieczeństwa	Rozdz. 2.4.4	Str. 37
	Podsumowanie wniosków końcowych w postaci tabelarycznej	Rozdz. 5	Str. 61
	Dyskusja	Rozdz. 5	Str. 61

Wymaganie		Rozdział	Strona
<b>Analiza ekonomiczna</b>			
Wskazanie opublikowanych wcześniej analiz ekonomicznych		Rozdz. 3.4	Str. 48
Zgodność z analizą kliniczną		Rozdz. 3.1	Str. 41
Perspektywa analizy	Perspektywa płatnika	Rozdz. 3.1	Str. 41
	Perspektywa wspólnej płatnika publicznego i pacjentów	Rozdz. 3.1	Str. 41
Horyzont czasowy analizy		Rozdz. 3.1	Str. 41
Uzasadnienie wykorzystanej techniki analitycznej		Rozdz. 3.1	Str. 41
Zestawienie wyników	Analiza podstawowa, w formie tabelarycznej	Tabela 18 Tabela 19	Str. 46
	Analiza wrażliwości, w formie tabelarycznej	Tabela 20	Str. 47
Dyskusja		Rozdz. 5	Str. 61
<b>Analiza wpływu na budżet</b>			
Perspektywa analizy	Perspektywa płatnika	Rozdz. 4.1	Str. 51
	Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów	Rozdz. 4.1	Str. 51
Horyzont czasowy analizy		Rozdz. 4.1	Str. 51
Liczebność i charakterystyka populacji		Rozdz. 4.2	Str. 52
Scenariusz przedstawiający aktualną praktykę (scenariusz istniejący)		Rozdz. 4.3	Str. 55
Scenariusz przewidywany po wprowadzeniu nowej (scenariusz nowy)		Rozdz. 4.3	Str. 55
Koszty ww. scenariuszy		Rozdz. 4.1, 4.4	Str. 51, 58, 59
Zestawienie wyników inkrementalnych	Analiza podstawowa, w formie tabelarycznej	Tabela 30 – Tabela 34	Str. 57 – 59
	Analiza wrażliwości, w formie tabelarycznej	Tabela 35	Str. 59
Aspekty etyczne, społeczne, prawne		Rozdz. 4.5	Str. 59