



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Studium efektywności finansowej
produktu leczniczego Biktarvy
(biktegrawir / emtrycytabina / alafenamid
tenofowiru) w ramach programu polityki zdrowotnej
„Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z
wirusem HIV w Polsce na lata 2017-2021”**

Opracowanie dla Rady Przejrzystości

Nr: OT.4320.9.2019

Data ukończenia: 19.12.2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Gilead Sciences Poland Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Wykaz wybranych skrótów

3TC	Lamiwudyna
ABC	Abakawir
AE	Analiza ekonomiczna
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AIDS	Zespół nabytego niedoboru odporności (ang. Acquired immunodeficiency syndrome)
ARV	Przeciwwretowirusowy (ang. Antiretroviral)
ATV	Atazanawir
AWB	Analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BIC	Biktegrawir
c	Kobicystat
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CCR-5	Inhibitor koreceptora CCR5 (ang. CCR5 inhibitor)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. Confidence interval)
CMA	Analiza minimalizacji kosztów (ang. Cost minimization analysis)
CrCl	Klirens kreatyniny (ang. Creatinine clearance)
DHHS	United States Department of Health and Human Services
DR-AE	Zdarzenia niepożądane związane z lekiem (ang. Drug-related adverse events)
DR-SAE	Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z lekiem (ang. Drug-related serious adverse-events)
DRV	Darunawir
DTG	Dolutegrawir
EACS	European AIDS Clinical Society
EFV	Efawirenz
eGFR	Szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. Estimated glomerular filtration rate)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EVG	Elwitegrawir
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
FTC	Emtrycytabina
FU	Okres obserwacji (ang. Follow up)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
HAS	Haute Autorité de Santé
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B (ang. Hepatitis B virus)
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C (ang. Hepatitis C virus)
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (ang. Human immunodeficiency virus)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
IAS-USA	International Antiviral Society–USA
INI	Inhibitor transferu łańcucha integrazy (ang. Integrase inhibitor)
INSTI	Inhibitor transferu łańcucha integrazy
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499, z późn. zm.)
mITT	Analiza zgodna z zamiarem leczenia (zmodyfikowana) (ang. Modified intention-to-treat)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	Liczba pacjentów
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	Nie dotyczy
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNRTI	Nienukleozydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy (ang. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor)
NRTI	Nukleozydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy (ang. Nucleoside reverse transcriptase inhibitor)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PBMC	Komórki jednojądrzaste krwi obwodowej (ang. Peripheral blood mononuclear cells)
PI	Inhibitor proteazy (ang. Protease inhibitor)
PK	Punkt końcowy
PP	Analiza w populacji zgodnej z protokołem badania (ang. Per-protocol)
PPZ	Program Polityki Zdrowotnej
PTN AIDS	Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS
r	Rytonawir
RAL	Raltegrawir
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją (ang. Randomized clinical trial)
RNA	Kwasy rybonukleinowe (ang. Ribonucleic acid)
RR	Ryzyko względne (ang. Relative risk, risk ratio)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (ang. Risk sharing scheme)
RT	Odwrotna transkryptaza (ang. Reverse transcriptase)
SAE	Poważne zdarzenie niepożądane (ang. Serious adverse events)
SMC	Scottish Medicines Consortium
TAF	Alafenamid tenofowiru
TDF	Dizoproksyl tenofowiru
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TR-AE	Zdarzenia niepożądane związane z terapią (ang. Treatment-related adverse events)
TR-SAE	Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z terapią (ang. Treatment-related serious adverse events)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373, z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	9
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.4. Wnioskowany sposób finansowania	10
3.2. Problem zdrowotny	10
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	19
3.5. Finansowane technologie medyczne	20
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez podmiot odpowiedzialny	22
4. Ocena analizy klinicznej	23
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	23
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	23
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	23
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	23
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	25
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego podmiotu odpowiedzialnego	25
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	25
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	26
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	28
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	28
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	28
4.3. Komentarz Agencji	29
5. Ocena analizy ekonomicznej	30
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej	30
5.1.1. Opis i struktura modelu	30
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	30

5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej	31
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	31
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	31
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	31
5.2.4.	Obliczenia własne Agencji	32
5.3.	Komentarz Agencji	32
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	33
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet	33
6.1.1.	Opis modelu	33
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	33
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet.....	34
6.2.1.	Wyniki analiz wrażliwości.....	35
6.2.2.	Obliczenia własne Agencji	35
6.3.	Komentarz Agencji	36
7.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	37
8.	Kluczowe informacje i wnioski	40
9.	Źródła.....	42
10.	Załączniki.....	46

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 22.05.2019
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami ZPŚ.404.4.2019.MB

Przedmiot wniosku (art. 31n pkt 5 ustawy o refundacji) – zlecenie dotyczy:

- Wykonania studium efektywności finansowej produktu leczniczego Biktarvy (biktegravir/emtrycytabina/alafenamid tenofoviru)
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Biktarvy (biktegravir/emtrycytabina/alafenamid tenofoviru), 50 mg + 200 mg + 25 mg, tabletki powlekane, 30 tabl., kod EAN: 5391507144973
 - Wnioskowane wskazanie:
w ramach programu polityki zdrowotnej „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce na lata 2017-2021”
-

Wnioskowany sposób finansowania:

- w ramach programu polityki zdrowotnej
-

Koszt brutto za opakowanie:

- 
-

Analiza załączona do wniosku:

- Ocena efektywności klinicznej i ekonomicznej oraz analiza wpływu na budżet płatnika dla produktu leczniczego Biktarvy
-

Podmiot odpowiedzialny
Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlandia

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 22.05.2019 r., znak ZPŚ.404.4.2019.MB (data wpływu do AOTMiT 22.05.2019 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie studium efektywności finansowej na zasadzie art. 31n pkt 5 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2019 r. poz 784, z późn. zm.) dla produktu leczniczego:

- Biktarvy (biktegravir/emtrycytabina/alafenamid tenofowiru), 50 mg + 200 mg + 25 mg, tabletki powlekane, 30 tabl., kod EAN: 5391507144973

Pismem z dnia 21.10.2019 r., znak ZPŚ.404.4.2019.EM (data wpływu do AOTMiT 21.10.2019 r.), Minister Zdrowia przekazał Agencji komplet analiz farmakoekonomicznych dotyczących analizowanego produktu leczniczego przygotowanych przez firmę Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Ocena efektywności klinicznej i ekonomicznej oraz analiza wpływu na budżet płatnika dla produktu leczniczego Biktarvy. Wersja 2.0. [REDACTED], HTA Consulting, Kraków, 2019;
- Podsumowanie analiz i wnioski w formie prezentacji, HTA Consulting, Warszawa, 2019.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Biktarvy, tabletki powlekane, 50 mg + 200 mg + 25 mg, 30 tabl., kod EAN: 5391507144973
Kod ATC	J05AR20, leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego; połączenia leków przeciwwirusowych stosowanych w leczeniu HIV
Substancja czynna	Biktegrawir/emtrycytabina/alafenamid tenofowiru
Wnioskowane wskazanie	„Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce na lata 2017-2021” w ramach programu polityki zdrowotnej
Dawkowanie	Raz na dobę.
Droga podania	Doustna.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Biktegrawir jest inhibitorem transferu łańcucha integrazy (ang. <i>integrase strand transfer inhibitor</i>, INSTI), który wiąże się z aktywnym miejscem integrazy i blokuje etap integracji transferu łańcucha kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA) retrowirusa, który jest niezbędny w cyklu replikacji HIV. Biktegrawir wykazuje aktywność przeciwko HIV-1 i HIV-2</p> <p>Emtrycytabina jest nukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy (ang. <i>nucleoside reverse transcriptase inhibitor</i>, NRTI) oraz analogiem 2'-deoksycytydyny. Emtrycytabina ulega fosforylacji przez enzymy komórkowe, tworząc trójfosforan emtrycytabiny. Trójfosforan emtrycytabiny hamuje replikację HIV przez połączenie z wirusowym DNA za pośrednictwem odwrotnej transkryptazy (ang. <i>reverse transcriptase</i>, RT) HIV, powodując zakończenie łańcucha kwasu deoksyrybonukleinowego (ang. <i>deoxyribonucleic acid</i>, DNA). Emtrycytabina wykazuje aktywność przeciwko HIV-1, HIV-2 i HBV.</p> <p>Alafenamid tenofowiru jest nukleotydom inhibitorem odwrotnej transkryptazy (ang. <i>nucleotide reverse transcriptase inhibitor</i>, NtRTI) i amidofosfonianem proleku tenofowiru (analogu monofosforanu 2'-deoksyadenozyny). Alafenamid tenofowiru przenika do komórek i ze względu na zwiększoną trwałość w osoczu i wewnątrzkomórkową aktywację w wyniku hydrolizy przez katepsynę A, alafenamid tenofowiru jest bardziej skuteczny niż fumaran dizoproksylu tenofowiru w gromadzeniu tenofowiru w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej (ang. <i>peripheral blood mononuclear cells</i>, PBMC) (w tym limfocytach i innych komórkach docelowych HIV) i w makrofagach. Następnie wewnątrzkomórkowy tenofowir ulega fosforylacji do farmakologicznie aktywnego metabolitu difosforanu tenofowiru. Difosforan tenofowiru hamuje replikację HIV przez połączenie z wirusowym DNA za pośrednictwem RT HIV, co powoduje zakończenie łańcucha DNA. Tenofowir wykazuje aktywność przeciw HIV-1, HIV-2 i HBV.</p>

Źródło: ChPL B ktarvy

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	21.06.2018 r., EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt Biktarvy jest wskazany do stosowania w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1) u dorosłych bez potwierdzonej obecności lub w przeszłości oporności wirusologicznej na klasę inhibitorów integrazy, emtrycytabinę lub tenofowir.
Status leku sierocego	Nie dotyczy.
Warunki dopuszczenia do obrotu	<p>Biktarvy posiada warunkowe dopuszczenie do obrotu wydane przez EMA, co oznacza, że dostępne dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa leku są mniej wyczerpujące niż te zwykle wymagane, aczkolwiek bilans korzyści do ryzyka jest korzystny, a produkt leczniczy dedykowany jest niezaspokojonym potrzebom medycznym.</p> <p>Dodatkowo produkt leczniczy Biktarvy oznaczony jest symbolem czarnego odwróconego trójkąta (▼), co oznacza, że produkt podlega dodatkowemu monitorowaniu.</p>

Źródło: ChPL B ktarvy; <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/biktarvy> (data dostępu: 09.12.2019 r.)

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Biktarvy nie był dotychczas przedmiotem oceny AOTMiT.

3.1.1.4. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Koszt brutto za 1 opakowanie	
Sposób finansowania	W ramach programu polityki zdrowotnej „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce na lata 2017-2021”

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Kod ICD-10 B20-B24 – Choroba wywołana przez ludzki wirus upośledzenia odporności (HIV)

Zespół nabytego upośledzenia odporności (ang. Acquired Immunodeficiency Syndrome, AIDS) jest wywoływany przez wirus HIV (ang. Human Immunodeficiency Virus). AIDS nie jest samodzielną jednostką chorobową. Stanowi zespół objawów wielu chorób pojawiających się w wyniku upośledzenia odporności. Jest końcowym stadium zakażenia HIV, występującym zazwyczaj po wielu latach trwania infekcji.

Źródło: Raport OT.4320.15.2019 Pifeltro/Delstrigo

Etiologia i patogenez

Wirus HIV wykazuje powinowactwo do komórek układu odpornościowego, zwłaszcza do limfocytów CD4 (limfocyty T pomocnicze, mające na błonie komórkowej cząsteczkę CD4), jak również do monocytów i komórek nabłonkowych Langerhansa. Wirus namnaża się w ww. komórkach, następnie niszczy je, co prowadzi do stopniowego upośledzenia odporności komórkowej, a w konsekwencji do zespołu nabytego upośledzenia odporności, charakteryzującego się występowaniem wielu zakażeń oportunistycznych oraz nowotworów. Wirus przenosi się poprzez:

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

Źródło: Raport OT.4320.15.2019 Pifeltro/Delstrigo

Rozpoznanie choroby

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

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

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

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

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

Źródło: Zasady opieki nad osobami zakażonymi HIV. Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS 2015; *Raport OT.4320.15.2019 Pifeltro/Delstrigo*

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

Wykładniki kliniczne zakażenia HIV (fazy zakażenia) to:

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

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

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

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

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

Do grupy C zaliczani są chorzy na AIDS.

Źródło: Krajowe centrum ds. AIDS; <http://www.aids.gov.pl/pi/drogi.php>; M. Pawłowska, W. Halota, *Historia naturalna zakażenia HIV, HIV/AIDS: podręcznik dla lekarzy i studentów*. Pod red. Waldemara Haloty i J. Juszczyka. Poznań: Wydaw. Termedia, 2006; *Raport OT.4320.15.2019 Pifeltro/Delstrigo*

Epidemiologia

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

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

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

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

Tak jak w większości krajów, również w Polsce HIV jest problemem głównie ludzi młodych. Aż 76% zakażonych

HIV nie ukończyło jeszcze 39 roku życia, 49% – 29 roku życia, z czego blisko 9% w momencie zakażenia nie miało jeszcze dwudziestu lat.

Źródło: SPRAWOZDANIE MERYTORYCZNE Z REALIZACJI W 2015 r. PROGRAMU POLITYKI ZDROWOTNEJ pt.: „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce na lata 2012 - 2016”; Raport OT.4320.15.2019 Pifeltro/Delstrigo

Aktualne postępowanie medyczne

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

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

Zasady opieki medycznej w Polsce nad pacjentami zakażonymi HIV, w tym leczenia antyretrowirusowego, opracowane zostały w formie Rekomendacji (zaktualizowanych w 2019 r.) przez Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS. Rekomendacje są opracowywane przez grupę ekspertów z różnych ośrodków referencyjnych – realizatorów Programu leczenia ARV w Polsce, w oparciu o rekomendacje europejskie (European AIDS Clinical Society – EACS).

Leczenie pacjentów z HIV/AIDS w Polsce odbywa się w ramach programu polityki zdrowotnej Ministerstwa Zdrowia pt.: „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce na lata 2017 – 2021”, którego celem jest ograniczenie skutków epidemii HIV/AIDS, poprzez zapewnienie leczenia.

Źródło: Raport OT.4320.15.2019 Pifeltro/Delstrigo

Tabela 4. Charakterystyka najczęściej rekomendowanych schematów ARV (źródło: Raport podmiotu odpowiedzialnego, str. 12-14)

Schemat	Nazwa handlowa	Dawka	Wskazanie	Najczęstsze zdarzenia niepożądane/ uwagi odnośnie profilu bezpieczeństwa
INI + 2xNRTI				
DTG/ABC/3TC	Triumeq	DTG: 50 mg ABC: 600mg 3TC: 300 mg	Leczenie zakażenia HIV-1 u dorosłych i dzieci ≥ 12 r.ż. (≥ 40 kg mc.)	DTG: bezsenność, ból głowy, depresja, łagodny wczesny wzrost CR ABC: ryzyko ciężkiej reakcji nadwrażliwości u pacjentów z uwarunkowaniami genetycznymi (przeciwwskazany u pacjentów z dodatnim antygenem HLA-B*5701); możliwy wzrost ryzyka zawału serca 3TC: dobrze tolerowany
DTG+FTC/TAF	Tivacay	DTG: 50 mg	Terapia zakażenia HIV-1 u dorosłych i wcześniej nieleczonych INI dzieci (≥ 30 kg mc.)	DTG: bezsenność, ból głowy, depresja, łagodny wczesny wzrost CR
	Descovy	FTC: 200 mg TAF: 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.)	FTC: odbarwienia skórne (dłonie/stopy) TAF: patrz TDF, możliwa mniejsza toksyczność względem nerek i kości
DTG+FTC/TDF	Tivacay	DTG: 50 mg	Terapia zakażenia HIV-1 u dorosłych i wcześniej nieleczonych INI dzieci (≥ 30 kg mc.)	DTG: bezsenność, ból głowy, depresja, łagodny wczesny wzrost CR

Schemat	Nazwa handlowa	Dawka	Wskazanie	Najczęstsze zdarzenia niepożądane/ uwagi odnośnie profilu bezpieczeństwa
	Truvada, leki generyczne	FTC: 200 mg TDF: 300 mg	W połączeniu z innymi lekami ARV w leczeniu zakażenia HIV-1 u dorosłych	FTC: odbarwienia skórne (dłonie/stopy) TDF: nefrotoksyczność; obniżenie gęstości kości, zwiększenie ryzyka złamań osteoporotycznych; doniesienia o przypadkach kwasicy mleczanowej, hepatotoksyczność; przeciwwskazany u pacjentów z osteoporozą i upośledzoną funkcją nerek.
EVG/c/FTC/TAF	Genvoya	EVG: 150 mg c: 150 mg FTC: 200 mg TAF: 10 mg	Leczenie zakażenia HIV-1 u dorosłych i dzieci ≥ 12 r.ż. (≥ 35 kg mc.) bez znanych mutacji warunkujących oporność na którykolwiek ze składników oraz u dzieci ≥ 6 lat (≥ 25 kg), u których nie można zastosować alternatywnych schematów leczenia z powodu występowania toksyczności	EVG: mdłości, biegunka, bezsenność, ból głowy, depresja; łagodny wczesny wzrost CR c: możliwe fałszywe zawyżenie CR FTC: odbarwienia skórne (dłonie/stopy) TAF: patrz TDF, możliwa mniejsza toksyczność względem nerek i kości
EVG/c/FTC/TDF	Stribild	EVG: 150 mg c: 150 mg FTC: 200 mg TDF: 300 mg	Leczenie zakażenia HIV-1 u dorosłych bez znanych mutacji warunkujących oporność na leki klasy INI, tenofowir lub FTC	EVG: mdłości, biegunka, bezsenność, ból głowy, depresja; łagodny wczesny wzrost CR c: możliwe fałszywe zawyżenie CR; przeciwwskazany u pacjentów z osteoporozą i upośledzoną funkcją nerek (eGFR <90 ml/min ³) FTC: odbarwienia skórne (dłonie/stopy) TDF: nefrotoksyczność; obniżenie gęstości kości, zwiększenie ryzyka złamań osteoporotycznych; doniesienia o przypadkach kwasicy mleczanowej, hepatotoksyczność; przeciwwskazany u pacjentów z osteoporozą i upośledzoną funkcją nerek.
RAL + FTC/TAF	Isentress	RAL: 400 mg	W połączeniu z innymi lekami ARV w leczeniu zakażenia HIV-1 u dorosłych, młodzieży, dzieci, małych dzieci i niemowląt od 4 tyg.	RAL: ból głowy, nudności, ból brzucha, możliwość wystąpienia zespołu reaktywacji immunologicznej i ciężkiej wysypki. INI pierwszej generacji – zwiększone ryzyko selekcji wariantów lekoopornych.
	Descovy	FTC: 200 mg TAF: 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.)	FTC: odbarwienia skórne (dłonie/stopy) TAF: patrz TDF, możliwa mniejsza toksyczność względem nerek i kości
NNRTI + 2xNRTI				
RPV/FTC/TAF	Odefsey	RPV: 25 mg FTC: 200 mg TAF: 25 mg	Leczenie zakażenia HIV-1 u dorosłych bez znanych mutacji warunkujących oporność na leki klasy NNRTI, tenofowir lub FTC oraz z HIV RNA $\leq 100\ 000$ kopii/ml	RPV: depresja, bezsenność, wysypka, ból głowy; FTC: odbarwienia skórne (dłonie/stopy) TAF: patrz TDF, możliwa mniejsza toksyczność względem nerek i kości
RPV/FTC/TDF	Complera	RPV: 25 mg FTC: 200 mg TDF: 300 mg	Leczenie zakażenia HIV-1 u dorosłych bez znanych mutacji warunkujących oporność na leki klasy NNRTI, tenofowir lub FTC oraz z HIV RNA $\leq 100\ 000$ kopii/ml	RPV: depresja, bezsenność, wysypka, ból głowy; FTC: odbarwienia skórne (dłonie/stopy) TDF: 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
EFV/FTC/TDF	Atripla	EFV: 600 mg FTC: 200 mg TDF: 300 mg	Leczenie zakażenia HIV-1 u dorosłych w monoterapii lub w połączeniu z innymi lekami ARV.	EFV: 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 FTC: odbarwienia skórne (dłonie/stopy) TDF: nefrotoksyczność; obniżenie gęstości kości, zwiększenie ryzyka złamań osteoporotycznych; doniesienia o przypadkach kwasicy mleczanowej, hepatotoksyczność; przeciwwskazany u pacjentów z osteoporozą i upośledzoną funkcją nerek.
PI + 2xNRTI				
DRV/c/FTC/TAF	Symtuza	DRV: 800 mg c: 150 mg FTC: 200 mg TAF: 10 mg	Leczenie zakażenia HIV-1 u dorosłych i dzieci ≥ 12 r.ż. (≥ 40 kg mc.) bez znanych mutacji warunkujących oporność na którykolwiek ze składników	DRV: biegunka, mdłości, ból głowy, wysypka, hiperlipidemia; hepatotoksyczność indukowana terapią DRV/r (rzadko); wszystkie PI: ryzyko nieprawidłowości w EKG (np. wydłużenie odcinka PR) c: możliwe fałszywe zawyżenie CR FTC: odbarwienia skórne (dłonie/stopy) TAF: patrz TDF, możliwa mniejsza toksyczność względem nerek i kości
DRV/c + FTC/TAF	Rezolsta	DRV: 800 mg c: 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	DRV: biegunka, mdłości, ból głowy, wysypka, hiperlipidemia; hepatotoksyczność indukowana terapią DRV/r (rzadko); wszystkie PI: ryzyko nieprawidłowości w EKG (np. wydłużenie odcinka PR) c: możliwe fałszywe zawyżenie CR
	Descovy	FTC: 200 mg TAF: 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.)	FTC: odbarwienia skórne (dłonie/stopy) TAF: patrz TDF, możliwa mniejsza toksyczność względem nerek i kości
DRV + r + FTC/TDF	Prezista	DRV: 800 mg	W połączeniu z r (100 mg) i innymi lekami ARV w leczeniu zakażenia HIV-1	DRV: biegunka, mdłości, ból głowy, wysypka, hiperlipidemia; hepatotoksyczność indukowana terapią DRV/r (rzadko); wszystkie PI: 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 PI: ryzyko nieprawidłowości w EKG (np. wydłużenie odcinka PR)
	Truvada, leki generyczne	FTC: 200 mg TDF: 300 mg	W połączeniu z innymi lekami ARV w leczeniu zakażenia HIV-1 u dorosłych	FTC: odbarwienia skórne (dłonie/stopy) TDF: nefrotoksyczność; obniżenie gęstości kości, zwiększenie ryzyka złamań osteoporotycznych; doniesienia o przypadkach kwasicy mleczanowej, hepatotoksyczność; przeciwwskazany u pacjentów z osteoporozą i upośledzoną funkcją nerek.
NNRTI + INI				
DTG/RPV	Juluca	DTG: 50 mg RPV: 25 mg	Zastąpienie obecnie stosowanego schematu terapii zakażenia HIV-1 u dorosłych pacjentów ze stabilną supresją wirusologiczną (HIV RNA < 50 kopii/ml)	DTG: bezsenność, ból głowy, depresja, łagodny wczesny wzrost CR RPV: depresja, bezsenność, wysypka, ból głowy;

Skróty: 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 – ryłpiwiryna; TAF – fumaran alafenamidu tenofowiru; TDF – fumaran dizoproksylu tenofowiru; a) może być stosowany u pacjentów z CrCL ≥ 70 ml/min jedynie w przypadku, gdy po przeglądzie dostępnych opcji leczenia stwierdza się, że produkt Stribild jest opcją preferowaną.

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 5. Zestawienie pacjentów objętych Programem leczenia ARV na dzień 19.04.2019 r.

Nazwa ośrodka referencyjnego	Ogółem liczba pacjentów leczonych ARV	W tym dzieci zakażone HIV – leczone ARV	Liczba ciąż	Liczba noworodków	Liczba poronień/martwo urodzone
Centralny Zarząd Służby Więziennej	260	0	1	0	0
Białystok	256	0	2	0	0
Bydgoszcz	404	54	0	0	0
Chorzów	1314	0	2	2	0
Gdańsk	719	6	0	0	0
Kraków	1007	0	0	0	0
Lublin	150	0	0	0	0
Łódź	527	7	5	4	0
Opole	85	0	2	0	0
Ostróda	67	0	0	0	0
Poznań dzieci	5	5	0	0	0
Poznań	531	0	2	0	0
Szczecin	543	1	2	2	0
Warszawa	3702	50	7	0	0
Wrocław	427	0	1	0	0
Wrocław dzieci	27	27	0	0	0
Wrocław WCZ	1173	0	3	0	0
Zielona Góra	193	0	0	0	0
Razem:	11390	101	27	8	0

Według programu polityki zdrowotnej „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce na lata 2017 – 2021” (aktualizacja kwiecień/maj 2019) liczba pacjentów leczonych lekami antyretrowirusowymi (ARV) w ramach tego programu w kwietniu 2019 r. wynosiła 11 390 osób.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Pubmed, (www.pubmed.gov);
- GIN, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Guideline Clearinghouse, (www.guideline.gov);
- TRIP Database, (www.tripdatabase.com);
- AHRQ, (<http://www.ahrq.gov/clinic/epcix.htm>);
- WHO – Światowa Organizacja Zdrowia, (<http://www.who.int/en/>);
- Francja – Prescrire International (ang), (<http://www.prescrire.org/>);
- NICE, (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- Szkocja SIGN, (<https://www.sign.ac.uk/our-guidelines.html>);
- Ministry of Health New Zealand, (<https://www.health.govt.nz/publications>);
- National Institutes of Health (NIH), (<https://aidsinfo.nih.gov/>);
- Strony towarzystw naukowych odpowiednich dla danej specjalności:
 - Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS, (<http://www.ptnaids.pl/>);
 - European AIDS Clinical Society (EACS), (<https://www.eacsociety.org/>);
 - British HIV Association (BHIVA), (<https://www.bhiva.org/>);
 - International Antiviral Society–USA (IAS-USA), (<https://www.iasusa.org/>)

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 12-14.12.2019 r. Ze względu na to, że preparat Biktarvy został dopuszczony do obrotu w lutym 2018 r. przez FDA oraz w czerwcu 2018 r. przez EMA, wyszukiwanie zawężono do okresu od 2018 do 2019 roku. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 5 wytycznych klinicznych dotyczących terapii antyretrowirusowej u pacjentów zakażonych wirusem HIV. Wszystkie wytyczne zaznaczają konieczność indywidualizacji leczenia, ze względu na m. in., potencjalne interakcje międzylekowe, możliwe oporności wirusologiczne oraz choroby współistniejące. Rekomendowane są schematy złożone, ze względu na uproszczenie leczenia i możliwą poprawę adherencji.

Lek Biktarvy jest zalecany jako schemat pierwszej linii leczenia przez EACS 2019, PTN AIDS 2019, DDHS 2018 oraz IAS-USA 2018. W wytycznych zwraca się uwagę na udowodnioną skuteczność, bezpieczeństwo i wysoką barierę genetyczną leku, porównywalną ze schematami opartymi na dolutegrawirze. Leczenie schematem BIC/FTC/TAF jest dobrze tolerowane oraz ma korzystniejszy profil bezpieczeństwa niż schematy z TDF, w zakresie nefrotoksyczności i wpływu na układ kostny. W powyższych wytycznych lek Biktarvy jest również rekomendowany u uprzednio leczonych pacjentów z supresją wirusa HIV. Zmiany stosowanej terapii na schemat BIC/FTC/TAF można dokonać w zarówno obrębie tej samej klasy jak i w obrębie dwóch różnych klas terapeutycznych. W przypadku zaleceń dotyczących postępowania u pacjentów z wirusowym niepowodzeniem leczenia nie odniesiono się do biktegrawiru. W dokumencie WHO opublikowanym w grudniu 2018 r. biktegrawir nie został uwzględniony.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTN AIDS 2019 (Polska)</p>	<p><u>Zalecane schematy pierwszej linii leczenia u pacjentów dotychczas nieleczonych</u></p> <p><i>Najistotniejsze przy wyborze pierwszego schematu leczenia ARV jest jego skuteczność, tzn. zapewnienie długotrwałej supresji replikacji HIV. Dodatkowo wybierając schemat pierwszorazowy należy wziąć pod uwagę: choroby współistniejące (np. choroby wątroby, nerek), możliwe interakcje lekowe, styl życia pacjenta, potencjał do utrzymania adherencji do terapii oraz zwrócić uwagę na profil lekooporności. Wybór schematu leczenia powinien być zawsze indywidualizowany. Dla uproszczenia leczenia rekomendowane są preparaty złożone.</i></p> <p><i>U pacjentów wcześniej nieleczonych antyretrowirusowo zaleca się połączenie dwóch NRTI z NNRTI lub lub PI wzmacnianym rytonawirem (r)/kobicystatem (COBI) lub inhibitorem integrazy (InSTI). Pod uwagę są brane jedynie leki zatwierdzone przez EMA.</i></p> <p><i>PTN AIDS rekomenduje do rozpoczęcia leczenia połączenie TAF/FTC, ABC/3TC lub TDF/FTC. Rozpoczęcie leczenia ABC nie jest zalecane u pacjentów z wyjściowym poziomem HIV RNA powyżej 100 tys. kopii/ml, za wyjątkiem połączenia ABC/3TC/DTG.</i></p> <p>Wśród schematów zawierających dwa NRTI w skojarzeniu z INSTI wyszczególniono następujące terapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ABC/3TC + DTG • TDF/FTC + DTG • TAF/FTC + DTG • ABC/3TC/DTG • ABC/3TC + RAL • TAF/FTC + RAL • TAF/FTC/EVG/COBI • TAF/FTC/BIC <p><i>Nową opcją terapeutyczną rekomendowaną do stosowania w leczeniu jest skojarzenie TAF/FTC/BIC – preparat łączący inhibitor integrazy o wysokiej barierze genetycznej, alafenamid tenofowiru, nie wymagający stosowania leku wzmacniającego. TAF/FTC/BIC był porównywany z ABC/3TC/DTG u osób dotychczas nieleczonych i charakteryzuje się podobną skutecznością wirusową i profilem bezpieczeństwa.</i></p> <p><u>Zmiana terapii antyretrowirusowej u pacjentów skutecznie leczonych</u></p> <p><i>U pacjentów przyjmujących PI/RTV, PI/COBI zamiana stosowanej terapii na: ATV bez RTV, NNRTI lub INSTI jest korzystna ze względu na lepszy profil metaboliczny, natomiast możliwa tylko w przypadku obecności w zestawie 2 skutecznych leków grupy NRTI.</i></p>
<p>EACS 2019 (Europa)</p>	<p><u>Zalecane schematy pierwszej linii leczenia u pacjentów dotychczas nieleczonych</u></p> <p>W wytycznych uwzględniane są tyko leki dopuszczone przez EMA. Wśród rekomendowanych schematów znalazły się połączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 NRTI + INSTI (schematy preferowane) • 1 NRTI + INSTI • 2 NRTI + NNRTI • 2 NRTI + PI/r lub PI/c <p>Preferowane schematy pierwszego wyboru to połączenia dwóch NRTI z INSTI o wysokiej barierze genetycznej, dolutegrawiru lub biktegrawiru, nie wzmacniane boosterem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ABC/3TC + DTG • ABC/3TC/DTG • TAF/FTC lub TDF/FTC lub TDF/3TC + DTG • TAF/FTC/BIC • TAF/FTC lub TDF/FTC lub TDF/3TC + RAL raz dziennie lub dwa razy dziennie <p>Indywidualne dostosowanie terapii antyretrowirusowej jest niezbędne, ze względu na możliwe zaistnienie oporności na lek. Obecnie wzrasta dostępność leków generycznych, których stosowanie może prowadzić do znacznych oszczędności. Stosowanie rekomendowanych terapii generycznych powinno być zalecane, według ostatnio przeprowadzonych badań stosowanie preparatów jednodawkowych i dwudawkowych prowadzi do otrzymania podobnych wyników wirusologicznych.</p> <p><u>Zmiana terapii antyretrowirusowej u pacjentów skutecznie leczonych</u></p> <p>U pacjentów z supresją wirusa HIV i braku oporności na leczenie, zmiana schematu niesie za sobą niskie ryzyko niepowodzenia, jeśli wybrana zostanie jeden z rekomendowanych schematów pierwszej linii leczenia.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>DHHS 2018 (Stany Zjednoczone)</p>	<p><u>Zalecane schematy pierwszej linii leczenia u pacjentów dotychczas nieleczonych</u></p> <p>Terapia antyretrowirusowa jest oparta na połączeniu dwóch NRTI z trzecim aktywnym lekiem, z jednej z trzech klas: INSTI, NNRTI, lub PI z farmakokinetycznym wzmacniaczem (booster). Panel zaleca następujące schematy dla większości pacjentów z wirusem HIV:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Biktegrawir/alafenamid tenofowiru/emtrycytabina (AI) • Dolutegrawir/abakawir/lamiwudyna – tylko dla pacjentów HLA-B*5701 negatywnych (AI) • Dolutegrawir plus tenofowir/emtrycytabina (AI) • Raltegrawir plus tenofowir/emtrycytabina (BI dla fumaranu dizoproksylu tenofowiru, BII dla alafenamidu tenofowiru) <p>Bictegrawir (BIC)/TAF/FTC został dodany do rekomendowanych schematów początkowych na podstawie danych z randomizowanych badań klinicznych trzeciej fazy, które wykazały, że jego skuteczność, bezpieczeństwo i tolerancja są podobne do zalecanych schematów leczenia z dolutegrawirem, (DTG)/ABC/3TC i DTG plus TAF/FTC.</p> <p><u>Zmiana terapii antyretrowirusowej u pacjentów skutecznie leczonych</u></p> <p>Zmiana terapii w obrębie tej samej klasy jest uwarunkowana tolerancją leczenia lub dostępnością schematu, który ma lepszy profil bezpieczeństwa, zredukowaną częstotliwość dawkowania, wyższą barierę genetyczną lub wymaga stosowania mniejszej liczby tabletek. Możliwe strategie obejmują, między innymi, zmianę DTG, EVG lub RAL na BIC. Możliwe są również zmiany w obrębie dwóch różnych klas na przykład, zamiana PI wzmocnionego boosterem na INST (DTG, BIC lub EVG).</p> <p>Poziom dowodów naukowych:</p> <p>I – dowody naukowe z jednego lub wielu randomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną oraz z zwalidowanymi punktami końcowymi</p> <p>II – dowody naukowe z jednego lub wielu nierandomizowanych badań klinicznych lub badań obserwacyjnych długookresowymi punktami końcowymi</p> <p>III – Opinia eksperta</p> <p>Siła zaleceń:</p> <p>A – silna rekomendacja (<i>ang. strong recommendation</i>)</p> <p>B – umiarkowana rekomendacja (<i>ang. moderate recommendation</i>)</p> <p>C – rekomendacja opcjonalna (<i>ang. optional recommendation</i>)</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
IAS-USA 2018	<p><u>Zalecane schematy pierwszej linii leczenia u pacjentów dotychczas nieleczonych</u></p> <p>Rekomendowane są schematy oparte na INSTI, które nie wymagają wzmocnienia rytonawirem lub kobicystatem. Istotne jest aby wybrać połączenia o wysokiej barierze genetycznej, szczególnie w przypadku pacjentów o niskiej adherencji. Poniżej przedstawiono rekomendowane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Biktegrawir/TAF/emtrycytabina (A1a) • Dolutegrawir/abakawir/lamiwudyna (A1a) • Dolutegrawir plus TAF/emtrycytabina (A1a) – w przypadku, gdy TAF/emtrycytabina nie jest dostępny lub jest znaczna różnica w kosztach, TDF (z emtrycytabiną lub lamiwudyną) jest skuteczny i dobrze tolerowany, szczególnie u pacjentów, którzy nie mają lub nie są zagrożeni chorobami nerek lub kości. <p><u>Zmiana terapii antyretrowirusowej u pacjentów skutecznie leczonych</u></p> <p>Badania naukowe popierają zmianę schematów zawierających TDF na terapie jednodawkowe, w tym: dolutegrawir/abakawir/lamiwudyna, dolutegrawir/rilpiviryna, elwitegrawir/kobicystat/emtrycytabina/TAF, rilpiviryna/emtrycytabina/TAF, darunawir/kobicystat/emtrycytabina/TAF i biktegrawir/emtrycytabina/TAF.</p> <p>Siła zaleceń: A – silna (<i>ang. Strong support for the recommendation</i>) B – umiarkowana (<i>ang. Moderate support for the recommendation</i>) C – ograniczona (<i>ang. Limited support for the recommendation</i>)</p> <p>Poziom dowodów naukowych: Ia – dowody naukowe z ≥1 randomizowanych badań klinicznych opublikowanych w recenzowanych czasopismach naukowych Ib – dowody naukowe ≥1 randomizowanych badań klinicznych zaprezentowanych w formie abstraktu na spotkaniach naukowych IIa – dowody naukowe z nierandomizowanych badań klinicznych, badań kohortowych lub kliniczno-kontrolnych opublikowanych recenzowanych czasopismach naukowych IIb – dowody naukowe z nierandomizowanych badań klinicznych, badań kohortowych lub kliniczno-kontrolnych zaprezentowanych w formie abstraktu na spotkaniach naukowych III – rekomendacja oparta na analizie dostępnych dowodów przeprowadzonej przez Panel ekspertów</p>
WHO 2018 (Świat)	<p>Wytyczne WHO są oparte na zasadzie harmonizacji schematów leczenia we wszystkich populacjach, skupiając się na leczeniu odpowiednim dla dzieci, młodzieży, dorosłych i osób z koinfekcjami, w tym gruźlicą.</p> <p><u>Zalecane schematy pierwszej linii leczenia w populacji dorosłych i młodzieży dotychczas nieleczonych</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • TDF + 3TC + DTG (preferowany) • TDF + FTC + DTG (preferowany) • TDF + 3TC (lub FTC) + EFV 600mg (alternatywny) • TDF + 3TC (lub FTC) + EFV 400mg (alternatywny) <p>Schematy terapii oparte na dolutegrawirze (DTG) są preferowane jako pierwsza linia leczenia u dorosłych i młodzieży zakażonych wirusem HIV (dowody o umiarkowanej pewności). Schematy z efawirenzem (EFV) zostały wskazane jako leczenie alternatywne, ze względu na wzrastającą oporność na NNRTI w krajach o niskim i średnim dochodzie.</p> <p>W populacji kobiet, które nie chcą stosować środków antykoncepcyjnych, nie mają do nich dostępu, bądź planują zajść w ciążę, oprócz leczenia dolutegrawirem preferowaną terapią pierwszego wyboru jest schemat zawierający efawirenz, nienukleozydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy (NNRTIs).</p> <p><u>Zmiana terapii antyretrowirusowej u pacjentów skutecznie leczonych</u></p> <p>Zmiana schematu TDF + 3TC (lub FTC) + NNRTI na TDF + 3TC + DTG może być związana z korzyściami klinicznymi oraz ekonomicznymi, np. zmniejszeniem skutków ubocznych ze strony ośrodkowego układu nerwowego i generowaniem oszczędności.</p>

Skróty: EACS – European AIDS Clinical Society; DHHS – United States Department of Health and Human Services; IAS-USA – International Antiviral Society–USA; PTN AIDS – Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS; WHO – World Health Organization; INSTI – Inhibitor transferu łańcucha integrazy NNRTI – Nienukleozydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy; NRTI – Nienukleozydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy; PI – Inhibitor proteazy; 3TC – lamiwudyna; ABC – abakawir; ATV – atazanawir; c – kobicystat; DRV – darunawir; DTG: dolutegrawir; EFV – efawirenz; EVG – elwitagrewir; FTC – emtrycytabina; r – rytonawir; RAL – raltegrawir; RPV – rylpiviryna; TAF – fumaran alafenamidu tenofowiru; TDF – fumaran dizoproksylu tenofowiru;

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W toku przygotowania opracowania nie otrzymano opinii ekspertów klinicznych.

3.5. Finansowane technologie medyczne

Zgodnie z aktualnymi zapisami programu polityki zdrowotnej „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce na lata 2017-2021” aktualnie finansowane, w ramach programu, są następujące leki:

Tabela 7. Aktualnie finansowane produkty lecznicze w ramach programu „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce na lata 2017-2021” – wykaz leków antyretrowirusowych wraz z cenami uzyskanymi w ramach procedur przetargowych na dzień 19 kwietnia 2019 roku

Lp.	Nazwa leku	Ceny brutto na dzień 19/04/2019 [PLN]*
1	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil 600/200/245mg tabletki 30	3 013,69
2	Maraviroc 150mg tabletki 60	3 133,10
3	Maraviroc 300mg tabletki 60	3 230,00
4	Lamivudine/Zidovudine 150/300mg tabletki 60	140,40
5	Emtricitabine/Tenofovir alafenamide 200/10mg tabletki 30	1 364,30
6	Emtricitabine/Tenofovir alafenamide 200/25mg tabletki 30	1 364,30
7	Rilpivirine 25mg tabletki 30	983,23
8	Emtricitabine 200mg kapsułki 30	969,55
9	Lamivudine 240ml syrop 1	190,00
10	Lamivudine 150mg tabletki 60 albo 300mg / 30	137,98
11	Lamivudine 300mg tabletki 30	176,23
12	Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Disoproxil 200/25/245mg tabletki 30	2 960,59
13	Atazanavir/Cobicistat 300mg/150mg tabletki 30	1 616,76
14	Enfuvirtide 108mg fiolki 60	6 660,00
15	Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir alafenamide 150/150/200/10mg tabletki 30	2 457,84
16	Etravirine 200mg tabletki 60	1 361,50
17	Saquinavir mesylate 500mg tabletki 120	2 690,00
18	Raltegravir 100mg tabletki 60	993,60
19	Raltegravir 100mg saszetki 60	1 026,00
20	Raltegravir 400mg tabletki 60	1 522,23
21	Lopinavir/Ritonavir 100/25mg tabletki 60	781,22
22	Lopinavir/Ritonavir 200/50mg tabletki 120	1 059,96
23	Lopinavir/Ritonavir 60ml syrop 5	1 235,00
24	Abacavir/Lamivudine 600/300mg tabletki 30	237,60
25	Ritonavir 100mg tabletki 30	64,58
26	Ritonavir 100mg proszek 30	259,20
27	Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide 200/25/25mg tabletki 30	2 256,14
28	Darunavir 75mg tabletki 480	5 432,40
29	Darunavir 150mg tabletki 240	2 646,00
30	Darunavir 600mg tabletki 60	400,46
31	Darunavir 800mg tabletki 30	153,51
32	Zidovudine 100mg kapsułki 100	361,00
33	Zidovudine 200ml syrop 1	95,00
34	Zidovudine 20ml ampułki 5	235,00
35	Zidovudine 250mg kapsułki 40	361,00
36	Atazanavir 200mg kapsułki 60	1 342,44

Lp.	Nazwa leku	Ceny brutto na dzień 19/04/2019 [PLN]*
37	Atazanawir 300mg kapsułka 30	1 062,72
38	Darunawir/Cobicistat 800mg/150mg tabletki 30	1 488,14
39	Efavirenz 600mg tabletki 30	571,32
40	Elvitegrawir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil 150/150/200/245mg tabletki 30	3 225,25
41	DarunawirCobicistatEmtricitabine/Tenofovir Alafenamide / 800/150/200/10mg/tabletki/30	2 643,84
42	Fosamprenawir/700mg/tabletki/60	1 400,00
43	Dolutegrawir 10mg tabletki 30	652,32
44	Dolutegrawir 25mg tabletki 30	1 630,80
45	Dolutegrawir 50mg tabletki 30	1 935,15
46	Dolutegrawir/Abacawir/Lamivudine 50/600/300mg tabletki 30	2 886,14
47	Abacawir/Lamivudine/Zidovudine 300/150/300mg tabletki 60	2 350,00
48	Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil/ 200/245mg tabletki 30	53,38
49	Didanosine 2g proszek 1	486,00
50	Nevirapine 240ml zawiesina 1	231,12
51	Nevirapine tabletki 200mg 60 albo 400mg 30	255,96
52	Tenofovir disoproxil 204mg tabletki 30	1 836,00
53	Tenofovir disoproxil 245mg tabletki 30	37,24
54	Abacawir 240ml syrop 1	290,00
55	Abacawir 300mg tabletki 60	843,17

Źródło: * <https://www.gov.pl/web/zdrowie/leczenie-antyretrowirusowe-osob-zyjacych-z-wirusem-hiv-w-polsce>; należy mieć na uwadze, że proces jest dynamiczny i ceny te mogą ulegać znacznym zmianom w czasie

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez podmiot odpowiedzialny

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez podmiot odpowiedzialny i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>Genvoya (schemat elwitegrawir/ kobicystat/ emtrycytabina/ alafenamid tenofowiru; EVG/c/FTC/TAF)</p> <p>Triumeq (schemat dolutegrawir/ abakawir/ lamiwudyna; DTG/ABC/3TC)</p> <p>Tivicay + Descovy (schemat dolutegrawir + alafenamid tenofowiru/ emtrycytabina; DTG + FTC/TAF)</p>	<p><i>W ramach PPZ w leczeniu pacjentów z populacji docelowej obecnie finansowanych jest szereg schematów ARV. (...) 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). (...) 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 (...). 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. (...)</i></p> <p><i>Spośród dostępnych opcji terapeutycznych opartych na lekach z klasy INI na liście najczęściej stosowanych schematów dostępnych w ramach PPZ znajdują się:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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) <p><i>Zgodnie z obowiązującymi zaleceniami leczenia HIV, schematy zawierające FTC/TAF są preferowane przed schematami zawierającymi FTC/TDF. (...) W związku z tym w analizie założono, że terapie ze 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 (...). Preparat Isentress (RAL) jest lekiem INI pierwszej generacji o stosunkowo niskiej barierze genetycznej oporności. W przypadku HIV raz nabyta oporność na leki nigdy się nie cofa, dlatego leczenie należy optymalizować tak, aby zapewnić jego maksymalną skuteczność. 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. 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).</i></p>	<p>Biorąc pod uwagę szczegółowe wyjaśnienie procesu doboru komparatora przedstawionego przez podmiot odpowiedzialny oraz uwzględniając wytyczne kliniczne i raport MZ dot. PPZ pn. „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce na lata 2017-2021” wybór komparatora uznano za prawidłowy.</p>

4. Ocena analizy klinicznej

Ze względu na charakter zlecenia MZ („studium efektywności finansowej”) w niniejszym raporcie ograniczono się do skrótowego przedstawienia wyników zaprezentowanych w analizie klinicznej dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny, jako uzasadnienia do przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów (rozdz. 5).

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego podmiotu odpowiedzialnego

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli pacjenci z zakażeniem wirusem HIV-1; zgodnie z ChPL	Nie podano
Interwencja	B ktarvy (BIC/FTC/TAF 50/200/25 mg); zgodnie z ChPL	
Komparatory	Brak ograniczeń	
Punkty końcowe	Brak ograniczeń	
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • Badania pierwotne • Analizy zbiorcze lub subanalizy badań pierwotnych, • Przeglądy systematyczne • Publikacje pełnotekstowe lub abstrakty konferencyjne w języku angielskim lub polskim 	

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w bazach: PubMed, Embase, ClinicalTrials.gov. Jako datę wyszukiwania podano 6.06.2019 r. W opinii analityków Agencji zastrzeżenia budzić może pominięcie bazy Cochrane Library.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego dostarczonego przez podmiot odpowiedzialny włączono pięć pierwotnych badań z randomizacją dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Biktarvy (BIC/FTC/TAF) u dorosłych pacjentów z zakażeniem HIV-1, w tym:

- dwa badania dotyczące pacjentów wcześniej nieleczonych: 1489 (BIC/FTC/TAF vs DTG/ABC/3TC), 1490 (BIC/FTC/TAF vs DTG+FTC/TAF);
- trzy badania dotyczące pacjentów wcześniej leczonych z supresją HIV-1: 1844 (BIC/FTC/TAF vs DTG/ABC/3TC), 1878 (BIC/FTC/TAF vs PI), 1961 (BIC/FTC/TAF vs SBR).

Ponadto przedstawiono wyniki 4 przeglądów systematycznych: WHO 2018, Caplan 2018, Deeks 2018, Sabaaly 2019.

Tabela 10. Skrócowa charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu

Badanie	Metodyka	N ^a	Komparator	I-rz. PK	FU	Ocena ryzyka błędu kierunkowego ^b	Ref.
Wcześniej nieleczeni							
1489	RCT (IIA), <i>double-blind, non-inferiority</i> (margines: 12%), mITT/PP	629	DTG/ABC/3TC	HIV-1 RNA ≤50 kopii/ml w 48 tyg.	144 tyg ^c	niskie	Gallant 2017, Wohl 2019, Acosta 2019, Podzamczar 2018, Wohl 2018, NCT02607930

Badanie	Metodyka	N ^a	Komparator	I-rz. PK	FU	Ocena ryzyka błędu kierunkowego ^b	Ref.
1490	RCT (IIA), <i>double-blind, non-inferiority</i> (margines: 12%), mITT/PP	645	DTG + FTC/TAF	HIV-1 RNA ≤50 kopii/ml w 48 tyg.	144 tyg ^c	niskie	Acosta 2019, Podzamczar 2018, Sax 2017, Stellbrink 2019, NCT02607956
Wcześniej leczeni z supresją HIV-1							
1844	RCT (IIA), <i>double-blind, non-inferiority</i> (margines: 4%), mITT/PP	563	DTG/ABC/3TC	HIV-1 RNA ≥50 kopii/ml w 48 tyg.	48 tyg. (+ EXT)	niskie	Wohl 2018, NCT02603120, Molina 2018, Andreatta 2019, Andreatta 2018
1878	RCT (IIA), <i>open-label, non-inferiority</i> (margines: 4%), mITT/PP	577	PI ^d	HIV-1 RNA ≥50 kopii/ml w 48 tyg.	48 tyg. (+ EXT)	niskie	Andreatta 2019, Andreatta 2018, Daar 2018, Rockstroh 2018, Schembri 2018, Andreatta 2018b, Fox 2018, NCT02603107
1961	RCT (IIA), <i>open-label, non-inferiority</i> (margines: 4%), mITT	470	SBR ^e	HIV-1 RNA ≥50 kopii/ml w 48 tyg.	48 tyg. (+ EXT)	niskie	Kityo 2018, NCT02652624

Skróty: 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 wzmocniony 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 (Str bild) lub ATV+r + FTC/TDF (Truvada).

Tabela 11. Skrócowa charakterystyka i wnioski przeglądów systematycznych włączonych do przeglądu

Przegląd	Metodyka	Liczba publikacji	Wnioski
WHO 2018	Data przeszukania: 02.2018 ^a Bazy: MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, abstrakty konferencyjne, rejestry badań klinicznych, referencje Włączone badania: RCT+inne Meta-analiza: tak	163 ^b	<ul style="list-style-type: none"> •Szansa wystąpienia TR-AE była najniższa w grupie pacjentów przyjmujących BIC. •Skuteczność BIC nie odbiega od innych stosowanych obecnie leków (różnica istotna jedynie względem DTG).
Caplan 2018	Data przeszukania: 11.2017 Bazy: PubMed, abstrakty konferencyjne Włączone badania: przed-kliniczne i kliniczne Meta-analiza: nie	bd	<ul style="list-style-type: none"> •W ostatnich trzech latach zostały wprowadzone nowe schematy ARV (w tym terapia lekiem Biktarvy[®]) charakteryzujące się dużą aktywnością, wysoką skutecznością i dobrym profilem bezpieczeństwa.
Deeks 2018	Data przeszukania: 10.2018 Bazy: MEDLINE, EMBASE, PubMed, abstrakty, rejestry badań klinicznych Włączone badania: RCT Meta-analiza: nie	38	<ul style="list-style-type: none"> •Dowody naukowe wskazują, iż Biktarvy[®] jest dobrą opcją terapeutyczną zarówno u pacjentów nieleczonych, jak i wcześniej leczonych, w tym z koinfekcją HIV/HBV. •Biktarvy[®] jest nie gorszy od schematów opartych o DTG w odniesieniu do skuteczności w uzyskiwaniu supresji wirusologicznej u pacjentów wcześniej nieleczonych. •Biktarvy[®] pozwala na utrzymanie supresji wirusologicznej u pacjentów dorosłych wcześniej leczonych schematami opartymi o DTG lub wzmocniane boosterem EVG lub leki klasy PI. •Biktarvy[®] jest lekiem dobrze tolerowanym.
Sebaaly 2019	Data przeszukania: 05.2018 Bazy: PubMed Włączone badania: RCT+ obserwacyjne Meta-analiza: nie	bd	<ul style="list-style-type: none"> •Schematy jednodawkowe, w tym Biktarvy[®], umożliwiają uproszczenie ARV, wzrost adherencji i minimalizację toksyczności.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego podmiotu odpowiedzialnego

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Tabela 12. Skuteczność Biktarvy u pacjentów wcześniej nieleczonych

Punkt końcowy		1489			1490		
		n/N (%)		Różnica, [95%CI]	n/N (%)		Różnica, [95%CI]
		Biktarvy N=314	DTG/ABC/3TC N=315		Biktarvy N=320	DTG+FTC/TAF N=325	
Analiza mITT							
HIV-1 RNA <50 kopii/ml	w 48 tyg.	290 (92)	293 (93)	-0,6% [-4,8; 3,6]	286 (89)	302 (93)	-3,5% [-7,9; 1,0]
	w 96 tyg.	276/314 (88)	283/315 (90)	-1,9% [-6,9; 3,1]	269/320 (84)	281/325 (86)	-2,3 [-7,9; 3,2]
HIV-1 RNA ≥50 kopii/ml	w 48 tyg.	3 (1)	8 (3)	-1,6% [-3,6; 0,5]	14 (4)	4 (1,2)	3,1% [0,6; 5,7]
	w 96 tyg.	2/314 (1)	7/315 (2)	-1,6% [-3,4; 0,3]	14/320 (4)	9/325 (3)	1,6 [-1,3; 4,5]
Zmiana poziomu CD4 w 48 tyg. względem baseline		233 (185)	229 (189)	4% [-27; 34]	180 (167)	201 (166)	-22% [-49; 5]
Analiza per-protocol							
HIV-1 RNA <50 kopii/ml	w 48 tyg.	287 (99)	289 (99)	0,7% [-1,4; 2,8]	279 (99)	296 (>99)	-0,7% [-2,6; 1,2]
	w 96 tyg.	275/276 (>99)	278/281 (99)	0,7% [-1,3; 2,7]	263/263 (100)	276/281 (98)	1,8 [-0,3; 3,9]

W populacji pacjentów wcześniej nieleczonych wykazano, że Biktarvy nie jest gorszy niż terapia DTG/ABC/3TC (badanie 1489) oraz terapia DTG+FTC/TAF (badanie 1490) w zakresie I-rzędowego punktu końcowego: HIV-1 RNA <50 kopii/ml w 48 tyg. i 96 tyg. terapii.

Tabela 13. Skuteczność Biktarvy u pacjentów wcześniej leczonych z supresją HIV

Punkt końcowy	1844			1878			1961		
	Biktarvy N=282	DTG/ABC/3TC N=281	Różnica, [95%CI]	Biktarvy N=290	PI ^a N=287	Różnica, [95%CI]	Biktarvy N=234	SBR ^b N=236	Różnica, [95%CI]
Analiza mITT									
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 baseline	-31 (181)	4 (191)	-35 [-67; -3]	25 (151)	0 (159)	25 [-2; 52]	29 (159)	26 (170)	3 [-27; 34]
Analiza per-protocol									
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		

Skróty: bd – brak danych; a) kontynuacja dotychczas stosowanej terapii opartej o wzmacniany inh bitor 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);

W populacji pacjentów wcześniej leczonych z supresją HIV wykazano, że w zakresie I-rzędowego punktu końcowego: HIV-1 RNA ≥ 50 kopii/ml w 48 tyg., Biktarvy nie jest gorszy niż: terapia DTG/ABC/3TC – badanie 1444, kontynuacja dotychczas stosowanej terapii oparta o wzmacniany inhibitor proteazy (PI): ATV/c (Evotaz), ATV+r, DRV/c (Rezolsta) lub DRV+r w połączeniu z FTC/TDF (Truvada) lub ABC/3TC (Kivexa) – badanie 1878, kontynuacja dotychczas stosowanej terapii (SBR), tj. EVG/c/FTC/TAF (Genvoya), EVG/c/FTC/TDF (Stribild) lub ATV+r + FTC/TDF (Truvada) – badanie 1961.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Tabela 14. Bezpieczeństwo Biktarvy u pacjentów wcześniej nieleczonych (dla okresu obserwacji 48 tyg.)

Punkt końcowy	1489, 1490	1489			1490		
	Biktarvy	Biktarvy N=314	DTG/ABC/3 TC N=315	RR [95%CI] ^a	Biktarvy N=320	DTG+FTC/TAF, N=325	RR [95%CI] ^a
AE, n (%)							
AE	265/314 (84)	265 (84)	283 (90)	0,94 [0,88; 0,998]	bd		-
SAE	19/314 (6)	19 (6)	25 (8)	0,76 [0,43; 1,36]	bd		-
AE stopnia 3/4	23/314 (7)	23 (7)	24 (8)	0,96 [0,55; 1,67]	bd		-
DR-AE	139/634 (22)	82 (26)	127 (40)	0,65 [0,51; 0,81]	57 (18)	83 (26)	0,70 [0,52; 0,94]
DR-SAE	1/314 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1,00 [0,06; 15,97]	bd		-
AE prowadzące do przerwania leczenia	5/634 (1)	0 (0)	4 (1)	0,11 [0,01; 2,06]	5 (2)	1 (<1)	5,08 [0,60; 43,23]
Zgon	1/634 (<1)	0 (0)	0 (0)	1,00 [0,02; 50,40]	1 (<1)	2 (1)	0,51 [0,05; 5,57]
Najczęstsze AE występujące u $\geq 5\%$ pacjentów w przynajmniej 1 ramieniu badania, n (%)							
Nudności	57/634 (9)	32 (10)	72 (23)	0,45 [0,30; 0,66]	25 (8)	29 (9)	0,88 [0,52; 1,46]
Biegunka	77/634 (12)	40 (13)	41 (13)	0,98 [0,65; 1,47]	37 (12)	39 (12)	0,96 [0,63; 1,47]
Ból głowy	76/634 (12)	36 (11)	43 (14)	0,84 [0,56; 1,27]	40 (13)	40 (12)	1,02 [0,67; 1,53]
Infekcja górnych dróg oddechowych	35/634 (6)	20 (6)	34 (11)	0,59 [0,35; 1,002]	15 (5)	23 (7)	0,66 [0,35; 1,25]
Zapalenie nosogardzieli	45/634 (7)	23 (7)	29 (9)	0,80 [0,47; 1,34]	22 (7)	31 (10)	0,72 [0,43; 1,22]
Zmęczenie	38/634 (6)	19 (6)	27 (9)	0,71 [0,40; 1,24]	19 (6)	26 (8)	0,74 [0,42; 1,31]
Kiła	12/314 (4)	12 (4)	25 (8)	0,48 [0,25; 0,94]	bd		-
Bezsenność	30/634 (5)	14 (4)	20 (6)	0,70 [0,36; 1,37]	16 (5)	14 (4)	1,16 [0,58; 2,34]
Artralgia	27/634 (4)	11 (4)	19 (6)	0,58 [0,28; 1,20]	16 (5)	9 (3)	1,81 [0,81; 4,03]
Wymioty	12/314 (4)	12 (4)	17 (5)	0,71 [0,34; 1,46]	bd		-
Kaszel	20/314 (6)	20 (6)	8 (3)	2,51 [1,12; 5,61]	bd		-
Zapalenie oskrzeli	10/314 (3)	10 (3)	16 (5)	0,63 [0,29; 1,36]	bd		-
Bóle brzucha	9/314 (1)	9 (3)	16 (5)	0,56 [0,25; 1,26]	bd		-
Limfadenopatia	17/320 (5)	bd		-	17 (5)	18 (6)	0,96 [0,50; 1,83]
Gorączka	14/320 (4)	bd		-	14 (4)	21 (6)	0,67 [0,35; 1,31]
Ból pleców	11/320 (3)	bd		-	11 (3)	20 (6)	0,56 [0,27; 1,15]
Grypa	17/320 (5)	bd		-	17 (5)	10 (3)	1,73 [0,80; 3,71]

Skróty: 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;

W populacji pacjentów wcześniej nieleczonych przyjmujących Biktarvy zaobserwowano statystycznie istotny niższy odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane mające możliwy lub prawdopodobny związek z lekiem niż u pacjentów przyjmujących terapię DTG/ABC/3TC (badanie 1489) lub terapię DTG+FTC/TAF (badanie 1490). W grupie przyjmującej Biktarvy w porównaniu do grupy przyjmującej DTG/ABC/3TC raportowano niższy odsetek pacjentów, u których wystąpiły nudności oraz niższy odsetek pacjentów, u których wystąpiła kiła, natomiast wyższy odsetek pacjentów z kaszlem.

Tabela 15. Bezpieczeństwo Biktarvy u pacjentów wcześniej leczonych z supresją HIV (dla okresu obserwacji 48 tyg.)

Punkt końcowy	1844, 1878, 1961	1844			1878			1961		
	Biktarvy	Biktarvy N=282	DTG/AB C/3TC N=281	RR [95%CI] ^a	Biktarvy N=290	PI ^b N=287	RR [95%CI] ^a	Biktarvy N=234	SBR ^c N=236	RR [95%CI] ^a
AE, n/N (%)										
AE	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]
SAE	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]
AE stopnia 3/4	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]
TR-AE	97/806 (12)	23 (8)	44 (16)	0,52 [0,32; 0,84]	54 (19)	6 (2)	8,91 [3,89; 20,38]	20 (9)	13 (6)	1,55 [0,79; 3,05]
TR-SAE	2/572 (<1)	1 (<1)	0 (0)	2,99 [0,12; 73,07]	1 (<1)	0 (0)	2,97 [0,12; 72,58]	bd		-
AE prowadzące do przerwania leczenia	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]
Zgon	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]
Najczęstsze AE występujące u ≥5% pacjentów w przynajmniej 1 ramieniu badania, n/N (%)										
Biegunka	48/572 (8)	24 (9)	14 (5)	1,71 [0,90; 3,23]	24 (8)	18 (6)	1,32 [0,73; 2,38]	bd		-
Ból głowy	67/806 (8)	19 (7)	21 (7)	0,90 [0,50; 1,64]	35 (12)	12 (4)	2,89 [1,53; 5,45]	13 (6)	13 (6)	1,01 [0,48; 2,13]
Infekcja górnych dróg oddechowych	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]
Zapalenie nosogardzieli	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]
Bezsenność	8/282 (3)	8 (3)	14 (5)	0,57 [0,24; 1,34]	bd		-	bd		-
Artralgia	31/572 (5)	19 (7)	10 (4)	1,89 [0,90; 4,00]	12 (4)	15 (5)	0,79 [0,38; 1,66]	bd		-
Ból pleców	13/290 (4)	bd		-	13 (4)	17 (6)	0,76 [0,37; 1,53]	bd		-
Zapalenie dróg moczowych	16/234 (7)	bd		-	bd		-	16 (7)	4 (2)	4,03 [1,37; 11,89]
Grzybicze zapalenie pochwy	12/234 (5)	bd		-	bd		-	12 (5)	9 (4)	1,34 [0,58; 3,13]

Skróty: 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 (Str bild) lub ATV+r + FTC/TDF (Truvada)

W populacji pacjentów wcześniej wcześniej leczonych z supresją HIV zaobserwowano statystycznie istotny niższy odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane mające możliwy lub prawdopodobny związek z lekiem niż u pacjentów przyjmujących terapię DTG/ABC/3TC (badanie 1844), natomiast statystycznie istotny wyższy odsetek w porównaniu do pacjentów kontynuujących dotychczas stosowaną terapię opartą o wzmacniany inhibitor proteazy – PI (badanie 1878). Dla porównania z kontynuacją dotychczas stosowanej terapii – SRBC (badanie 1961) nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic.

Ponadto dla porównania z PI zaobserwowano statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów z bólem głowy, natomiast dla porównania z SRBC – statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów z zapaleniem dróg moczowych.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Barber 2019

W publikacji będącej komentarzem do wyników dla 96-tygodniowego okresu obserwacji w badaniu 1489 (Wohl 2019) i 1490 (Stellbrink 2019) zwrócono uwagę, że obu badaniach uczestniczyli młodzi pacjenci o medianie wieku 31-34 lata, odsetek pacjentów z zaawansowanym zakażeniem wirusem HIV był niewielki (10-14% pacjentów z liczbą komórek CD4+<200 komórek/ μ l), niewielki był także odsetek kobiet (11%). Alafenamid tenofowiru ma niekorzystny wpływ na poziom lipidów, w badaniu Wohl 2019 wzrost względem stanu wyjściowego LDL ($p<0,0001$) i stosunku cholesterolu całkowitego do HDL, ($p=0,003$) był większy w grupie BIC/FTC/TAF niż w grupie DTG/ABC/3TC. Z tego względu niezbędna wydaje się długoterminowa obserwacja wyników klinicznych stosowania terapii BIC/FTC/TAF, w szczególności u starszych pacjentów. Dalszych badań wymaga również wpływ terapii zawierających inhibitor transferu łańcucha integrazy na przyrost masy ciała.

Kityo 2019

Publikacja pełnotekstowa do badania 1961 obejmującego pacjentów (wyłącznie kobiety) wcześniej leczonych z supresją HIV-1, przedstawionego w analizie podmiotu odpowiedzialnego w oparciu o abstrakt konferencyjny Kityo 2018 i dane z ClinicalTrials.gov. Wyniki skuteczności w publikacji Kityo 2019 odpowiadają wynikiem przedstawionym w analizie podmiotu odpowiedzialnego.

Sax 2019

Analiza zbiorcza wyników 8 badań RCT (w tym 2 badania dla Biktarvy – 1489 i 1490) obejmując ponad 5000 pacjentów, dotycząca czynników ryzyka wpływających na przyrost masy ciała u pacjentów wcześniej nieleczonych zakażonych wirusem HIV rozpoczynających terapię antyretrowirusową. Leczenie inhibitorami transferu łańcucha integrazy (INSTI) wiązało się z większym przyrostem masy ciała niż leczenie inhibitorami proteazy lub nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NNRTI), z czego dolutegrawir i biktegrawir powodowały większy przyrost masy ciała niż elwitegrawir/kobicystat. Średni przyrost masy ciała (LS, *ang. least square means*) dla 96-tygodniowego okresu obserwacji BIC, 4,24 kg [95% CI 3,71-4,78]; DTG, 4,07 kg [95% CI 3,51-4,62]; EVG/c, 2,72 kg [95% CI 2,45-3,0]).

Yang 2019

Przegląd systematyczny i metaanaliza obejmująca 48 badań, w których raportowano skuteczność leczenia inhibitorami transferu łańcucha integrazy (INSTI) i oporność na to leczenie. Zbiorcza analiza danych wykazała, że występowanie oporności na dolutegrawir i biktegrawir obserwowano rzadko, natomiast często występowała oporność na elwitegrawir i raltegrawir.

Cruciani 2019

Przegląd systematyczny i metaanaliza 7 badań RCT (6407 pacjentów), w tym 2 badania dotyczące biktegrawiru, obejmująca wcześniej nieleczonych pacjentów zakażonych wirusem HIV, mająca na celu porównanie terapii zawierających dolutegrawir (DTG) z terapiami, które go nie zawierają. W grupie przyjmującej DTG odsetek pacjentów z HIV-1 RNA <50 kopii/ml był wyższy niż w grupie kontrolnej. Ponadto autorzy publikacji zwrócili uwagę, że zgodnie z badaniami *in vitro* i badaniami klinicznymi oczekuje się, że podobnie jak dolutegrawir, biktegrawir jest lekiem o wysokiej barierze genetycznej. Niemniej jednak w chwili obecnej dane kliniczne i doświadczenie ze stosowaniem biktegrawiru są stosunkowo ograniczone.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

ChPL Biktarvy

Działania niepożądane występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): depresja, niezwykle sny, ból głowy, zawroty głowy, biegunka, nudności, zmęczenie.

Komunikaty bezpieczeństwa URPL, EMA, FDA

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących produktu leczniczego Biktarvy.

4.3. Komentarz Agencji

Wyniki przeglądu systematycznego dostarczonego przez podmiot odpowiedzialny potwierdzają, że Biktarvy (BIC/FTC/TAF) w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych jest nie gorszy niż terapia DTG/ABC/3TC (badanie 1489) lub terapia DTG+FTC/TAF (badanie 1490). W populacji pacjentów wcześniej leczonych z supresją HIV jest nie gorszy niż: terapia DTG/ABC/3TC (badanie 1444), kontynuacja dotychczas stosowanej terapii opartej o wzmacniany inhibitor proteazy (PI), tj. ATV/c (Evotaz), ATV+r, DRV/c (Rezolsta) lub DRV+r w połączeniu z FTC/TDF (Truvada) lub ABC/3TC (Kivexa) – badanie 1878, kontynuacja dotychczas stosowanej terapii (SRBC), tj. EVG/c/FTC/TAF (Genvoya), EVG/c/FTC/TDF (Stribild) lub ATV+r + FTC/TDF (Truvada) – badanie 1961. Pewne różnice obserwowane są w zakresie bezpieczeństwa, jednakże potwierdzenie ich wymaga badań zaplanowanych na ocenę bezpieczeństwa.

Pewnym ograniczeniem włączonych do przeglądu badań dotyczących pacjentów wcześniej nieleczonych jest fakt, że uczestniczyli w nich młodzi pacjenci z medianą wieku 31-34 lata, odsetek pacjentów z zaawansowanym zakażeniem wirusem HIV był niewielki (10-14% pacjentów z liczbą komórek CD4+<200 komórek/ μ l), niewielki był także odsetek kobiet (11%) (Barber 2019). Niemniej jednak skuteczność Biktarvy w populacji kobiet została potwierdzona u pacjentów wcześniej leczonych z supresją HIV – badanie 1961.

Ze względu na niekorzystny wpływ jednego ze składników preparatu – alafenamidu tenofowiru, na poziom lipidów wydaje się, że potwierdzenia wymaga bezpieczeństwo stosowania Biktarvy w populacji starszych pacjentów, m.in. w kontekście ryzyka miażdżycy naczyń wieńcowych. Jednym z badań mających na celu ocenę wspomnianego ryzyka jest rozpoczynające się badanie IV fazy HART CT (NCT03986697) dotyczące pacjentów > 40 r.ż. przechodzących terapii z opartej o wzmacniany inhibitor proteazy – PI na terapię BIC/FTC/TAF.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym podmiotu odpowiedzialnego.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej

5.1.1. Opis i struktura modelu

Cel 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”.

Technika analityczna

Analiza minimalizacji kosztów (CMA).

Porównywane interwencje

Analizowaną interwencję porównano z uśrednioną terapią 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).

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (Ministerstwo Zdrowia, MZ).

Horyzont czasowy

1 rok.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Analiza skuteczności klinicznej oparta na badaniach RCT oraz przeglądach wtórnych wykazała, że lek Biktarvy jest nie gorszy od uwzględnionych komparatorów: Genvoya (elwitegrawir/ kobicystat/ emtrycytabina/ alafenamid tenofowiru), Triumeq (dolutagrewir/ abakawir/ lamiwudyna), Descovy (emtrycytabina/ alafenamid tenofowiru) + Tivicay 50 mg (dolutegrawir) (szczegóły w rozdz. 4).

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględnione zostały wyłącznie koszty leków. Koszt opakowania preparatu Biktarvy uzyskano od podmiotu odpowiedzialnego. Koszty pozostałych leków wyznaczono na podstawie wyników najnowszych przetargów ogłoszonych przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia na zakup leków ARV. 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 oraz założonego stopnia ich zastępowania przez terapię Biktarvy w scenariuszu nowym.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16. Koszty analizowanych terapii uwzględnione w analizie

Lek	Biktarvy	Uśredniona terapia zastępowana	Genvoya	Triumeq	Descovy + Tivicay
Koszt brutto za opakowanie (koszt 30-dniowej terapii)		2 738,64 zł	2 457,84 zł	2 150,00 zł	3 299,45 zł
Udziały					
Aktualny udział terapii – stan na grudzień 2019 r.	-	-	16,95%	9,54%	9,25%
Stopień zastępowania przez terapię preparatem Biktarvy	-	-			
Udział w uśrednionej terapii zastępowanej	-	-			

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 17. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy płatnika publicznego

Parametr	Biktarvy	Uśredniona terapia zastępowana
Koszt leczenia [zł]		33 320,18
Koszt inkrementalny [zł]		

Zgodnie z oszacowaniami podmiotu odpowiedzialnego stosowanie leku Biktarvy w miejsce uśrednionej terapii zastępowanej jest w rocznej perspektywie.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Biktarvy, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania uśrednionej terapii zastępowanej wynosi 2 415,03 zł,

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono porównanie rocznych kosztów terapii z zastosowaniem preparatu Biktarvy z rocznymi kosztami terapii poszczególnych technologii alternatywnych:

- Wariant A1: preparat Genvoya;
- Wariant A2: preparat Triumeq;
- Wariant A3: preparaty Descovy+Tivicay.

Zgodnie z obliczeniami podmiotu odpowiedzialnego

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Wyniki analizy wrażliwości podmiotu odpowiedzialnego

Wariant analizy	Inkrementalne: Biktarvy vs. terapia alternatywna	Cena progowa
Analiza podstawowa		2 415,03 zł
Wariant A1		2 167,41 zł
Wariant A2		1 895,94 zł
Wariant A3		2 909,57 zł

5.2.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu podmiotu odpowiedzialnego oraz danych wejściowych do modelu wykazała, że uwzględnione koszty komparatorów nie są już aktualne. Zgodnie z informacjami zawartymi na stronie internetowej Zakładu Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia w dniu 31.10.2019 r. opublikowano ogłoszenia o udzielaniu zamówienia na środki antywirusowe do użytku ogólnoustrojowego (nr 2019/S 211-515710 oraz 2019/S 211-515964), w których zawarte zostały analizowane komparatory. W związku z faktem, iż ceny dwóch technologii alternatywnych uległy zmianie (spadek cen dla leków Genvoya – 2 233,90 zł oraz Tivicay – 1 470,72 zł) postanowiono przeprowadzić obliczenia własne uwzględniające aktualne koszty. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Wyniki analizy ekonomicznej (obliczenia własne)

Komparatory	Inkrementalne: Biktarvy vs. terapia alternatywna	Cena progowa
Uśredniony komparator		2 172,22 zł
Genvoya		1 969,93 zł
Triumeq		1 895,94 zł
Descovy+Tivicay		2 500,02 zł

Natomiast w przypadku porównań z poszczególnymi technologiami alternatywnymi

5.3. Komentarz Agencji

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, zgodnie z którą finansowanie leku Biktarvy ze środków publicznych jest w rocznej perspektywie. Należy jednak zwrócić uwagę, iż wnioskowanie na temat efektywności kosztowej analizowanego leku na podstawie porównania z uśrednionym komparatorem jest ograniczone. W związku z powyższym najbardziej wiarygodne są oszacowania przeprowadzone względem poszczególnych terapii. Dodatkowo zgodnie z informacjami zawartymi na stronie internetowej Zakładu Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia w dniu 31.10.2019 r. ceny dwóch technologii alternatywnych uległy zmianie (Genvoya, Tivicay), w związku z czym przeprowadzono obliczenia własne, zgodnie z którymi

Wyniki obliczeń własnych są zbliżone do rzeczywistej praktyki gdyż odnoszą się do aktualnych danych, przez co są bardziej wiarygodne. Biorąc pod uwagę fakt, iż analiza skuteczności klinicznej nie wykazała dodatkowych korzyści zdrowotnych u pacjentów stosujących lek Biktarvy, jego cena powinna być zrównana do najtańszego komparatora jakim jest Triumeq (koszt za opakowanie: 2 150,00 zł). Takie podejście potwierdzają odnalezione rekomendacje refundacyjne, m.in.: AWMSG 2018, CADTH 2018, PBAC 2018 oraz SMC 2018, w których warunkiem pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania leku Biktarvy ze środków publicznych było zrównanie ceny do najtańszego komparatora i/lub pogłębienie instrumentu podziału ryzyka (patrz rozdz. 7).

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym podmiotu odpowiedzialnego.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu

Cel analizy

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona celem określenia przewidywanych wydatków płatnika publicznego (MZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu leku Biktarwy w terapii antyretrowirusowej (ARV) u pacjentów zakażonych HIV w ramach programu polityki zdrowotnej pn.: „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce”.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (MZ).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym.

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.

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący zakłada brak finansowania produktu leczniczego Biktarwy ze środków publicznych wśród pacjentów z analizowanej populacji.

Scenariusz nowy zakłada finansowanie produktu leczniczego Biktarwy w analizowanym wskazaniu, w ramach programu polityki zdrowotnej pn.: „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce”.

Analiza wrażliwości

W celu oceny wpływu niepewności oszacowań danych wejściowych na wyniki analizy, podmiot odpowiedzialny przeprowadził analizę wartości skrajnych, w ramach której testowano zmienność liczebności populacji oraz przejmowanie udziałów w rynku.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

W analizie założono, że w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu preparatu Biktarwy w ramach PPZ zastosowanie tego leku będzie możliwe u pacjentów zakażonych HIV, u których nie stwierdzono oporności wirusa na leki przeciw HIV zwane inhibitorami integrazy bądź na tenofowir lub emtrycytabinę (zgodnie z ChPL Biktarwy). 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 Biktarwy nie wykracza poza tę populację osób.

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). 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, z którego wynika, że liczba pacjentów leczonych ARV w Polsce rosła nieprzerwanie od 2001 roku. Podmiot odpowiedzialny przeprowadził prognozę liczby pacjentów leczonych ARV w ramach PPZ na lata 2020-2021 na podstawie najnowszych dostępnych danych z grudnia 2018 r. oraz kwietnia 2019 r przy uwzględnieniu trendu liniowego. Oszacowana liczba pacjentów leczonych ARV w kolejnych latach analizy jest niższa od wartości prognozowanych przez MZ, aczkolwiek 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 podmiot odpowiedzialny uwzględnił w obliczeniach analizy w ramach analizy wrażliwości. Częstość występowania oporności na wybrane klasy leków zaczerpnięto z publikacji Paczewski 2015, w której podano, że u 5,8% pacjentów występowała oporność. Na podstawie powyższych danych oszacowano liczebność populacji docelowej (patrz rozdz. 6.2).

Koszty

W analizie wpływu na budżet przyjęto identyczne koszty jak w analizie ekonomicznej (patrz rozdz. 5.1.2.).

Udziały w rynku

gdyż schemat ten jest wymieniany w wytycznych klinicznych na równi ze schematem BIC/FTC/TAF (Biktarvy) ze względu na podobną skuteczność oraz profil bezpieczeństwa.

W przypadku pozostałych dwóch rozważanych opcji terapeutycznych (założenie arbitralne). W ramach analizy wrażliwości przetestowano wpływ założenia o pełnym zastąpieniu terapii preparatami Genvoya i Triumeq przez terapię Biktarvy.

Tabela 20. Udziały w rynku leków w scenariuszu nowym

Terapia	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oszacowań AWB podmiotu odpowiedzialnego dotyczące liczebności populacji.

Tabela 21. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Populacja docelowa	12 270	13 194
Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0
Populacja stosująca wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Zgodnie z wynikami AWB podmiotu odpowiedzialnego, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Biktarvy z perspektywy płatnika publicznego spowoduje odpowiednio w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego. Wyniki zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania podmiotu odpowiedzialnego [mln zł]

Kategoria kosztów	Perspektywa płatnika publicznego	
	I rok	II rok
Scenariusz istniejący		
Koszty leku Biktarvy	0	0
Koszty pozostałe	353,34	379,58
Koszty sumaryczne	353,34	379,58
Scenariusz nowy		
Koszty leku Biktarvy	■	■
Koszty pozostałe	■	■
Koszty sumaryczne	■	■
Koszty inkrementalne		
Koszty leku Biktarvy	■	■
Koszty pozostałe	■	■
Koszty sumaryczne	■	■

6.2.1. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie wrażliwości przetestowano zmianę dwóch parametrów – wariant A uwzględniający populację docelową zgodną z danymi MZ przedstawionymi w ramach raportu dotyczącego PPZ „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce” oraz wariant B zakładający 100% przejęcie udziałów w rynku przez lek Biktarvy względem dwóch komparatorów: Genvoya i Triumeq.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – wyniki inkrementalne

Wariant analizy	2020	2021
Wariant podstawowy	■	■
Wariant A	■	■
Wariant B	■	■

6.2.2. Obliczenia własne Agencji

Analogicznie do analizy ekonomicznej, w ramach której przedstawiono obliczenia własne (patrz rozdz. 5.2.4), również w przypadku analizy wpływu na budżet przeprowadzono dodatkowe oszacowania uwzględniające zaktualizowane koszty komparatorów. Szczegółowe wyniki przedstawia tabela poniżej.

Tabela 24. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego: obliczenia własne

Wariant analizy	Wydatki inkrementalne	
	2020	2021
Wariant podstawowy	■	■
Wariant z aktualnymi kosztami komparatorów	■	■

Uwzględnienie aktualnych kosztów komparatorów

Dodatkowo podkreślenia wymaga fakt, iż przy uwzględnieniu większej liczebności populacji

(wariant A z AW podmiotu odpowiedzialnego, tj. liczebność populacji zgodna z danymi MZ przedstawionymi w ramach raportu dotyczącego PPZ)

6.3. Komentarz Agencji

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzona przez podmiot odpowiedzialny wykazała [redacted] odpowiednio w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego. Jednak tak jak w przypadku analizy ekonomicznej przeprowadzono obliczenia własne uwzględniające aktualne ceny komparatorów (patrz rozdz. 5.3). Powyższe oszacowania [redacted]

Dodatkowo podkreślenia wymaga fakt, iż przy uwzględnieniu większej liczebności populacji (zgodnej z danymi MZ przedstawionymi w ramach raportu dotyczącego PPZ) [redacted]

7. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Biktarvy (biktegrawir / emtrycytabina / alafenamid tenofowiru) we wskazaniu: leczenie wirusa HIV-1 przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 10-12.12.2019 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Biktarvy, bictegravir / emtricitabine / tenofovir alafenamide. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 8 rekomendacji pozytywnych i 1 rekomendację negatywną. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na udowodnioną skuteczność schematu BIC/FTC/TAF, lek jest nie gorszy niż technologie alternatywne względem pierwszorzędowych punktów końcowych oraz profilu bezpieczeństwa. Ponadto, lek Biktarvy może być zastosowany w populacji pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek. Irlandzkie NCPE wydało rekomendację negatywną ze względu na zbyt wysoki koszt leku, jednak HSE wydało pozytywną decyzję o refundacji po przeprowadzeniu negocjacji z wnioskodawcą. W dwóch rekomendacjach wydanych przez AWMSG oraz SMC, warunkiem finansowania ze środków publicznych było wprowadzenie instrumentu podziału ryzyka. Podobnie kanadyjskie CADTH oraz australijskie PBAC wydały pozytywną rekomendację zaznaczając, że całkowity koszt leczenia lekiem Biktarvy nie powinien przekroczyć kosztów najtańszej dostępnej terapii alternatywnej. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 25. Rekomendacje refundacyjne dla Biktarvy (biktegrawir / emtrycytabina / alafenamid tenofowiru, BIC/FTC/TAF)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
AWMSG 2018 (Walia)	Leczenie zakażenia HIV-1 u dorosłych bez potwierdzonej obecnie lub w przeszłości oporności wirusologicznej na klasę inhbitorów integrazy, emtrycytabinę lub tenofowir	Rekomendacja pozytywna z ograniczeniami. Lek Biktarvy powinien być wyłącznie stosowany u pacjentów, u których nie wskazane bądź nie jest tolerowane leczenie schematem dolutegrawir / abakawir / lamiwudyna (Triumeq). Nie rekomenduje się stosowania leku poza określoną subpopulacją. Rekomendacja ma zastosowanie jedynie w przypadku, gdy wprowadzona zostanie umowa podziału ryzyka* lub gdy cena leku jest równa lub niższa cenie po uwzględnieniu RSS.
CADTH 2018 (Kanada)	Leczenie zakażenia wirusem HIV-1 u dorosłych, u których nie występuje oporność na poszczególne składniki leku Biktarvy	Rekomendacja pozytywna . Uzasadnienie: W dwóch badaniach RCT prowadzonych w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych lek Biktarvy był nie gorszy niż schematy ABC/DTG/3TC oraz DTG + FTC/TAF w uzyskaniu supresji wirusologicznej (HIV-1 RNA < 50 kopii/ml). W trzech badaniach RCT obejmujących populację wcześniej leczonych chorych z supresją wirusa HIV, wykazano, że lek Biktarvy jest nie gorszy od komparatorów: (1) ABC/DTG/3TC; (2) booster (RTV lub c) + ATV lub DRV + FTC/TDF lub ABC/3TC; (3) EVG/c/FTC/TAF; (4) EVG/c/FTC/TDF; (5) ATV + RTV + FTC/TDF względem nawrotu wirerii (HIV-1 RNA ≥50 kopii/ml). Brak dowodów na różnice w efektywności oraz w bezpieczeństwie stosowania leku w porównaniu do obecnie dostępnych terapii. Dzienny koszt leku Biktarvy jest niższy niż koszt wybranych przez producenta terapii alternatywnych: ABC/DTG/3TC (Triumeq); FTC/TAF (Descovy) + DTG (Tivicay); EVG/c/FTC/TAF (Genvoya); FTC/TAF (Descovy) + RAL (Isentress). Schemat BIC/FTC/TAF jest jednak droższy niż większość obecnie refundowanych schematów zawierających dizoproksyl tenofowiru (TDF). <u>Warunek:</u> Całkowity koszt leczenia preparatem Biktarvy nie powinien przekroczyć kosztów najtańszego alternatywnego leczenia zakażenia wirusem HIV-1.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
G-BA 2018 (Niemcy)	Leczenie dorosłych zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV-1) bez potwierdzonej obecnie lub w przeszłości oporności wirusologicznej na klasę inh bitorów integrazy, emtrycytabinę lub tenofowir	Rekomendacja pozytywna . W rekomendacji zwrócono uwagę, że zarówno w populacji wcześniej leczonych pacjentów z supresją wirusa HIV oraz w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych nie wykazano dodatkowej korzyści leku Biktarvy w porównaniu z dostępnymi terapiami alternatywnymi. U pacjentów uprzednio nieleczonych komparatory uznane za prawidłowe to: RPV + FTC/TAF lub FTC/TDF lub ABC/3TC; DTG + FTC/TAF lub FTC/TDF lub ABC/3TC. U pacjentów wcześniej leczonych możliwe komparatory to schematy zawierające połączenie dwóch NRTI z lekiem należącym do innej klasy terapeutycznej.
HAS 2018 (Francja)	Leczenie zakażenia HIV-1 u dorosłych bez potwierdzonej obecnie lub w przeszłości oporności wirusologicznej na klasę inh bitorów integrazy, emtrycytabinę lub tenofowir	Rekomendacja pozytywna . Uzasadnienie: Lek Biktarvy przynosi wysoką korzyść kliniczną (fr. Service Medical Rendu) w populacji pacjentów w rozpatrywanym wskazaniu, jednak nie przynosi dodatkowej korzyści klinicznej (fr. Amélioration du service médical rendu) w porównaniu do komparatora Triumeq, ze względu na podobną skuteczność oraz profil bezpieczeństwa. Lek objęty refundacją apteczną oraz dostępny w lecznictwie szpitalnym, zaproponowany poziom refundacji: 100%.
NCPE 2018 (Irlandia)	Leczenie dorosłych zakażonych wirusem HIV-1 bez mutacji warunkujących oporność na którykolwiek ze składników	Rekomendacja negatywna . Na podstawie przeprowadzonego szybkiego przeglądu (<i>ang. Rapid Review</i>) stwierdzono, że pełna ocena farmakoekonomiczna nie jest zalecana. Objęcie refundacją leku Biktarvy nie jest rekomendowane przy zaproponowanej cenie preparatu. W grudniu 2018 r. HSE wydało decyzję o refundacji leku Biktarvy po przeprowadzeniu poufnych negocjacji cenowych.
NICE 2018 (Anglia)	Leczenie zakażenia HIV-1 u dorosłych bez potwierdzonej obecnie lub w przeszłości oporności wirusologicznej na klasę inh bitorów integrazy, emtrycytabinę lub tenofowir	W opracowaniu przygotowanym przez NICE (NICE 2018) stwierdzono, że terapia BIC/FTC/TAF jest równie bezpieczna oraz efektywna co schematy łączące dolutegrawir, abakawir oraz lamiwudynę (DTG/ABC/3TC) oraz dolutegrawir, emtrycytabinę i alafenamid tenofowiru (DTG/FTC/TAF). Leczenie preparatem B ktarvy jest równie skuteczne w zakresie osiągnięcia supresji wirusa HIV oraz innych istotnych efektów klinicznych. Zwrócono uwagę na to, że w żadnym z opublikowanych badań nie wykazano dodatkowych korzyści związanych z zażywaniem jednej tabletki w porównaniu do stosowania wielu tabletek dziennie. Wśród zaproponowanych kryteriów włączenia do leczenia uwzględniono między innymi populację pacjentów u których schematy zawierające raltegrawir lub dolutegrawir nie mogą być stosowane ze względu na interakcje z innymi lekami oraz niską tolerancję leczenia. Ponadto, zaznaczono, że decyzja o wprowadzeniu leczenia musi być podjęta przez multidyscyplinarny zespół ds. HIV oraz decyzja zespołu powinna zostać zarejestrowana. W lipcu 2019 r. NHS (NHS 2019) wydał decyzję o finansowaniu terapii lekiem Biktarvy u dorosłych chorych na HIV-1 zgodnie z kryteriami zaproponowanymi przez NICE.
PBAC 2018 (Australia)	Leczenie ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV-1) u uprzednio nieleczonych oraz leczonych pacjentów z supresją wirusa HIV	Rekomendacja pozytywna . Objęcie refundacją leku B ktarvy pozwoliłoby na uzyskanie znacznych oszczędności dla płatnika publicznego, oszacowanych na 60-100 mln \$, w ciągu pierwszych 6 lat, ze względu na zastąpienie schematu Descovy (FTC/TAF) + dolutegrawir. W uzasadnieniu stwierdzono, że aby efektywność kosztowa leku Biktarvy była akceptowalna, koszt leku powinien zostać obniżony do kosztu najtańszej uśrednionej alternatywy RPV/FTC/TDF (Eviplera)/EVG/c/FTC/TDF (Stribild) oraz EVG/c/FTC/TAF (Genvoya)/ RPV/FTC/TAF (Odefsey). W rekomendacji wskazano na dodatkową skuteczność oraz mniejszą toksyczność leku B ktarvy w porównaniu do leków Stribild i Eviplera (zawierających TDF) w populacji pacjentów z niewydolnością nerek.
SMC 2018 (Szkocja)	Leczenie dorosłych zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV-1) bez potwierdzonej obecnie lub w przeszłości oporności wirusologicznej na klasę inh bitorów integrazy, emtrycytabinę lub tenofowir	Rekomendacja pozytywna . Uzasadnienie: Lek Biktarvy jest nie gorszy od komparatorów składających się z dwóch leków klasy nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NRTI) połączonych z inhibitorem integrazy (INI) u pacjentów uprzednio nieleczonych. Schemat BIC/FTC/TAF był nie gorszy od terapii antywirusowych zawierających dwa leki z klasy NRTI („backbone”) połączonych z inhibitorem integrazy lub proteazy w utrzymaniu supresji wirusa u wcześniej leczonych dorosłych. Warunkiem pozytywnej rekomendacji jest wprowadzenie i kontynuowanie instrumentu podziału ryzyka* lub utrzymanie ceny leku, która jest równa lub niższa po uwzględnieniu RSS.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
Zorginstituut Nederland 2018 (Holandia)	Leczenie zakażenia HIV-1 u dorosłych bez potwierdzonej obecnie lub w przeszłości oporności wirusologicznej na klasę inhbitorów integrazy, emtrycytabinę lub tenofowir	Rekomendacja pozytywna. Uzasadnienie: W dostarczonych przez wnioskodawcę badaniach wykazano, że lek B ktarwy jest nie gorszy od komparatorów w uzyskaniu supresji wirusa HIV-1 po 48 tygodniach terapii oraz w utrzymaniu odpowiedzi na leczenie. Lek ten jest dobrze tolerowany, nie raportowano poważnych efektów ubocznych. Objęcie refundacją leku B ktarwy nie wiąże się dodatkowymi wydatkami z budżetu.

Skróty: AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group; CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss; HAS – Haute Autorité de Santé; HSE – Health Service Executive; NICE – National Institute for Health and Care Excellence; PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; PHARMAC – Pharmaceutical Management Agency; PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee; SMC – Scottish Medicines Consortium; 3TC – lamiwudyna; ABC – abakawir; c – kobicystat; DRV – darunawir; DTG: dolutagrewir; EFV – efawirenz; EVG – elwitagrewir; FTC – emtrycytabina; r – rytonawir; RPV – ryłpiwiryna; TAF – fumaran alafenamidu tenofowiru; TDF – fumaran dizoproksylu tenofowiru;

* Patient Access Scheme, PAS

8. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 22.05.2019 r., znak ZPŚ.404.4.2019.MB (data wpływu do AOTMiT 22.05.2019 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie studium efektywności finansowej na zasadzie art. 31n pkt 5 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2019 r. poz 784, z późn. zm.) dla produktu leczniczego:

- Biktarvy (biktegrawir/emtrycytabina/alafenamid tenofowiru), 50 mg + 200 mg + 25 mg, tabletki powlekane, 30 tabl., kod EAN: 5391507144973

finansowanego w ramach programu polityki zdrowotnej „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce na lata 2017-2021”.

Pismem z dnia 21.10.2019 r., znak ZPŚ.404.4.2019.EM (data wpływu do AOTMiT 21.10.2019 r.), Minister Zdrowia przekazał Agencji komplet analiz farmakoekonomicznych dotyczących analizowanego produktu leczniczego przygotowanych przez firmę Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.

Problem zdrowotny

Zespół nabytego upośledzenia odporności (ang. Acquired Immunodeficiency Syndrome, AIDS) jest wywołany przez wirus HIV (ang. Human Immunodeficiency Virus). Wirus HIV wykazuje powinowactwo do komórek układu odpornościowego, zwłaszcza do limfocytów CD4 (limfocyty T pomocnicze, mające na błonie komórkowej cząsteczkę CD4), jak również do monocytów i komórek nabłonkowych Langerhansa. Wirus namnaża się w ww. komórkach, następnie niszczy je, co prowadzi do stopniowego upośledzenia odporności komórkowej. Według raportu ONZ, na świecie żyje ok. 33 miliony osób zakażonych wirusem HIV. Każdego dnia przybywa 7 tysięcy nowych zakażeń. Szacuje się, że dotychczas na AIDS zmarło 25 mln. osób. Aż 67% wszystkich zakażonych wirusem żyje w Afryce Subsaharyjskiej, z tego aż 90% to pacjenci pediatryczni. Szacuje się, że w Polsce ogólna liczba żyjących osób zakażonych HIV lub chorych na AIDS wynosi około 20 – 35 tysięcy. Na przestrzeni ostatnich lat jest notowany stały wzrost liczby osób zakażonych, w tym od 2011 roku jest to ponad 1 000 nowo rozpoznawanych zakażeń HIV rocznie. W roku 2006 rozpoznawano jeszcze tylko 810 zakażeń HIV, a w roku 2015 aż 1 280. Specyfika leczenia antyretrowirusowego wymaga zachowania ciągłości. Leczenie ARV jest leczeniem wieloletnim, a terapia antyretrowirusowa raz rozpoczęta nie może być przerwana i powinna trwać przez całe życie pacjenta.

Alternatywne technologie medyczne

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). 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) oraz RAL + FTC/TAF (Descovy + Isentress). Zgodnie z obowiązującymi zaleceniami leczenia HIV, schematy zawierające FTC/TAF są preferowane przed schematami zawierającymi FTC/TDF. Preparat Isentress (RAL) jest lekiem INI pierwszej generacji o stosunkowo niskiej barierze genetycznej oporności. Biorąc pod uwagę powyższe argumenty stwierdzono, iż potencjalnymi schematami, które mogą być zastąpione przez interwencję ocenianą będą: DTG + FTC/TAF (Descovy + Tivicay), DTG/ABC/3TC (Triumeq) oraz EVG/c/FTC/TAF (Genvoya).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W populacji pacjentów wcześniej nieleczonych wykazano, że Biktarvy nie jest gorszy niż terapia DTG/ABC/3TC (badanie 1489) oraz terapia DTG+FTC/TAF (badanie 1490) w zakresie l-rzędowego punktu końcowego: HIV-1 RNA <50 kopii/ml w 48 tyg. i 96 tyg. terapii.

W populacji pacjentów wcześniej leczonych z supresją HIV wykazano, że w zakresie l-rzędowego punktu końcowego: HIV-1 RNA ≥50 kopii/ml w 48 tyg., Biktarvy nie jest gorszy niż: terapia DTG/ABC/3TC - badanie 1444, kontynuacja dotychczas stosowanej terapii oparta o wzmacniany inhibitor proteazy (PI): ATV/c (Evotaz), ATV+r, DRV/c (Rezolsta) lub DRV+r w połączeniu z FTC/TDF (Truvada) lub ABC/3TC (Kivexa) - badanie 1878, kontynuacja dotychczas stosowanej terapii (SBR), tj. EVG/c/FTC/TAF (Genvoya), EVG/c/FTC/TDF (Stribild) lub ATV+r + FTC/TDF (Truvada) - badanie 1961.

Analiza bezpieczeństwa

W populacji pacjentów wcześniej nieleczonych przyjmujących Biktarvy zaobserwowano statystycznie istotny niższy odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane mające możliwy lub prawdopodobny związek z lekiem niż u pacjentów przyjmujących terapię DTG/ABC/3TC (badanie 1489) lub terapię DTG+FTC/TAF (badanie 1490). W grupie przyjmującej Biktarvy w porównaniu do grupy przyjmującej DTG/ABC/3TC raportowano niższy odsetek pacjentów, u których wystąpiły nudności oraz niższy odsetek pacjentów, u których wystąpiła kiła, natomiast wyższy odsetek pacjentów z kaszlem.

W populacji pacjentów wcześniej wcześniej leczonych z supresją HIV zaobserwowano statystycznie istotny niższy odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane mające możliwy lub prawdopodobny związek z lekiem niż u pacjentów przyjmujących terapię DTG/ABC/3TC (badanie 1844), natomiast statystycznie istotny wyższy odsetek w porównaniu do pacjentów kontynuujących dotychczas stosowaną terapię opartą o wzmacniany inhibitor proteazy – PI (badanie 1878). Dla porównania z kontynuacją dotychczas stosowanej terapii – SRBC (badanie 1961) nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic.

Ponadto dla porównania z PI zaobserwowano statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów z bólem głowy, natomiast dla porównania z SRBC – statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów z zapaleniem dróg moczowych.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, zgodnie z którą finansowanie leku Biktarvy ze środków publicznych jest [redacted] w rocznej perspektywie. Należy jednak zwrócić uwagę, iż wnioskowanie na temat efektywności kosztowej analizowanego leku na podstawie porównania z uśrednionym komparatorem jest ograniczone. W związku z powyższym najbardziej wiarygodne są oszacowania przeprowadzone względem poszczególnych terapii. Dodatkowo zgodnie z informacjami zawartymi na stronie internetowej Zakładu Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia w dniu 31.10.2019 r. ceny dwóch technologii alternatywnych uległy zmianie (Genvoya, Tivicay), w związku z czym przeprowadzono obliczenia własne, zgodnie z którymi [redacted]

[redacted] Wyniki obliczeń własnych są zbliżone do rzeczywistej praktyki gdyż odnoszą się do aktualnych danych, przez co są bardziej wiarygodne. Biorąc pod uwagę fakt, iż analiza skuteczności klinicznej nie wykazała dodatkowych korzyści zdrowotnych u pacjentów stosujących lek Biktarvy, jego cena powinna być zrównana do najtańszego komparatora jakim jest Triumeq (koszt za opakowanie: 2 150,00 zł).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzona przez podmiot odpowiedzialny wykazała [redacted] odpowiednio w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego. Jednak tak jak w przypadku analizy ekonomicznej przeprowadzono obliczenia własne uwzględniające aktualne ceny komparatorów (patrz rozdz. 5.3). Powyższe oszacowania [redacted]

Dodatkowo podkreślenia wymaga fakt, iż przy uwzględnieniu większej liczebności populacji (zgodnej z danymi MZ przedstawionymi w ramach raportu dotyczącego PPZ) [redacted]

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 8 rekomendacji pozytywnych i 1 rekomendację negatywną. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na udowodnioną skuteczność schematu BIC/FTC/TAF, lek jest nie gorszy niż technologie alternatywne względem pierwszorzędowych punktów końcowych oraz profilu bezpieczeństwa. Ponadto, lek Biktarvy może być zastosowany w populacji pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek. Irlandzkie NCPE wydało rekomendację negatywną ze względu na zbyt wysoki koszt leku, jednak HSE, po przeprowadzeniu negocjacji z wnioskodawcą, wydało pozytywną decyzję o refundacji. W dwóch rekomendacjach wydanych przez AWMSG oraz SMC, warunkiem finansowania ze środków publicznych było wprowadzenie instrumentu podziału ryzyka. Podobnie kanadyjskie CADTH oraz australijskie PBAC wydały pozytywną rekomendację zaznaczając, że całkowity koszt leczenia lekiem Biktarvy nie powinien przekroczyć kosztów najtańszej dostępnej terapii alternatywnej.

9. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Badanie 1489	<p>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. <i>Lancet</i> 390(10107):2063–2072.</p> <p>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. <i>Lancet HIV</i>.</p> <p>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-Naive Patients through 48 Weeks. <i>Antimicrob. Agents Chemother.</i> 63(5).</p> <p>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. <i>HIV Drug Therapy</i>; 2018; Glasgow.</p> <p>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. <i>Patient</i> 11(5):561–573.</p> <p>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).</p> <p>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-Naive Patients through 48 Weeks. <i>Antimicrob. Agents Chemother.</i> 63(5).</p> <p>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. <i>HIV Drug Therapy</i>; 2018; Glasgow.</p>
Badanie 1490	<p>Sax PE, Pozniak A, Montes ML, Koenig E, DeJesus E, Stel brink H-J, Antinori A, Workowski K, Sliim J, Reynes J, Garner W, Custodio J, White K, SenGupta D, Cheng A, i in. (2017) Coformulated bictegravir, 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. <i>Lancet</i> 390(10107):2073–2082.</p> <p>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 bictegravir, 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. <i>Lancet HIV</i>.</p> <p>Safety and Efficacy of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02607956 (12.6.2019).</p>
Badanie 1844	<p>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. <i>Patient</i> 11(5):561–573.</p> <p>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).</p>

Badanie 1878	<p>Molina J-M, Ward D, Brar I, Mills A, Stelbrink 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 bicittegrawir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from doluteprawir plus abacawir and lamiwudine in virologically suppressed adults with HIV-1: 48 week results of a randomised, double-blind, multicentre, active-controlled, phase 3, non-inferiority trial. <i>The Lancet HIV</i> 5(7):e357–e365.</p> <p>Andreatta K, Wilkom M, Ross M. Long-Term B/F/TAF Switch Efficacy in Patients with Archived Pre-Existing Resistance. <i>HIV/HEP Americas</i>; 2019; Bogota, Kolumbia.</p> <p>Andreatta K, Willkom M, Ross M. Resistance Analyses of Bicittegrawir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Switch Studies. <i>Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections</i>; 2018; Boston, Massachusetts.</p> <p>Andreatta K, Wilkom M, Ross M. Long-Term B/F/TAF Switch Efficacy in Patients with Archived Pre-Existing Resistance. <i>HIV/HEP Americas</i>; 2019; Bogota, Kolumbia.</p> <p>Andreatta K, Willkom M, Ross M. Resistance Analyses of Bicittegrawir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Switch Studies. <i>Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections</i>; 2018; Boston, Massachusetts.</p> <p>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 bicittegrawir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from boosted protease inhibitor-based regimens in virologically suppressed adults with HIV-1: 48 week results of a randomised, open-label, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. <i>Lancet HIV</i> 5(7):e347–e356.</p> <p>Rockstroh J, Sax PE, Daar ES. High HBV and HIV Suppression With Treatment of HIV/HBV Coinfection in B/F/TAF Studies. <i>Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections</i>; 2018; Boston, Massachusetts.</p> <p>Schembri G, Andreatta K, Willkom M. Resistance analyses of bicittegrawir/emtricitabine/tenofovir alafenamide switch studies. <i>HIV Medicine</i>; 2018; Glasgow. 19 (suppl.2):28.</p> <p>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 Bicittegrawir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (B/F/TAF) from a Boosted Protease Inhibitor-based Regimen. <i>HIV Glasgow</i>; 2018; Glasgow.</p> <p>Fox J, Post F, Johnson M. Phase 3, randomised, controlled trial of switching to fixed-dose bicittegrawir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (B/F/TAF) from boosted protease inhibitor-based regimens in virologically suppressed adults: a sub-analysis of week-48 lipid results. <i>HIV Medicine</i>; 2018; 19 (suppl.2):84–85.</p> <p>Safety and Efficacy of Switching From Regimens Consisting of Boosted Atazanawir or Darunawir Plus Either Emtricitabine/Tenofovir or Abacawir/Lamiwudine to Bicittegrawir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Adults - Full Text View - <i>ClinicalTrials.gov</i>. Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02603107 (12.6.2019).</p> <p>Kityo C, Hagins D, Koenig E, Avihingsanon A. Switching to Bicittegrawir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in Women. <i>CROI Conference</i>; 2018; Seattle, Washington.</p> <p>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 - <i>ClinicalTrials.gov</i>. Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02652624 (30.5.2019).</p>
Badania wtórne	
Caplan 2018	Caplan MR, Daar ES, Corado KC. (2018) Next generation fixed dose combination pharmacotherapies for treating HIV. <i>Expert Opin Pharmacother</i> 19(6):589–596.
Deeks 2018	Deeks ED. (2018) Bicittegrawir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide: A Review in HIV-1 Infection. <i>Drugs</i> 78(17):1817–1828.
Sebaaly 2019	Sebaaly JC, Kelley D. (2019) HIV Clinical Updates: New Single-Tablet Regimens. <i>Ann Pharmacother</i> 53(1):82–94.
WHO 2018	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).

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AWMSG 2018	All Wales Medicines Strategy Group. Final Appraisal Recommendation. Bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (Biktarvy) 50 mg/200 mg/25 mg film-coated tablets. Advice No: 1918 – November 2018. http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/3414 (data dostępu: 12.12.2019 r.)
CADTH 2018	CADTH common drug review. CADTH Canadian Drug Expert committee Recommendation. Final. BICTEGRAVIR/EMTRICITABINE/TENOFOVIR ALAFENAMIDE (BIKTARVY — GILEAD SCIENCES CANADA, INC.). October 2018 https://cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0567%20B ktarvy%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20October%2029%2C%202018.pdf (data dostępu: 12.12.2019 r.)
DHHS 2018	Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. 2018 Available at https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf . (data dostępu: 14.12.2019 r.)
EACS 2019	European AIDS Clinical Society. Guidelines version 10.0. November 2019. https://www.eacsociety.org/files/2019_guidelines-10.0_final.pdf (data dostępu: 12.14.2019 r.)
G-BA 2018	Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuer Wirkstoffkombination nach § 35a SGB V – Bictegravir/ Emtricitabin/ Tenofoviralfafenamid. 20 Dezember 2018. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3616/2018-12-20_AM-RL-XII_Bictegravir-Emtricitabin-Tenofoviralfafenamid_D-364_BAnz.pdf (data dostępu: 13.12.2019 r.)
HAS 2018	Haute Autorite de Sante. Transprency Committee opinion summary. BIKTARVY (bictegravir, emtricitabine, tenofovir alafenamide), antiretroviral combination. September 2018. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-04/b ktarvy_summary_ct17014.pdf (data dostępu: 12.12.2019 r.)
IAS-USA 2018	Saag, M.S., Benson, C.A., Gandhi, R.T., Hoy, J.F., Landovitz, R.J., Mugavero, M.J., Sax, P.E., Smith, D.M., Thompson, M.A., Buchbinder, S.P. and Del Rio, C., 2018. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2018 recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel. <i>Jama</i> , 320(4), pp.379-396. (data dostępu: 14.12.2019 r.)
NCPE 2018	NCPE Ireland. Bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (Biktarvy®). Rapid review completed: 07.06.2018 http://www.ncpe.ie/drugs/bictegravir-emtricitabine-tenofovir-alafenamide-biktarvy/ (data dostępu: 12.12.2019 r.)
NHS 2019	NHS England. Bictegravir-emtricitabine-tenofovir alafenamide for the treatment of HIV-1 in adults. 18 July 2019. https://www.england.nhs.uk/commissioning/publication/bictegravir-emtricitabine-tenofovir-alafenamide-for-the-treatment-of-hiv-1-in-adults/ (data dostępu: 09.12.2019 r.)
NICE 2018	NICE. Clinical Commissioning Policy Proposition: Bictegravir-emtricitabine-tenofovir alafenamide for the treatment of HIV-1 in adults. Reference: NHS England 1702. 2018 https://www.engage.england.nhs.uk/consultation/bictegravir-emtricitabine-tenofovir-alafenamide/user_uploads/1702-policy-proposition.pdf (data dostępu: 12.12.2019 r.)
PBAC 2018	PBAC. Tablet containing tenofovir alafenamide 25 mg with emtricitabine 200 mg and bictegravir 50 mg; Biktarvy®, Gilead Sciences Pty Ltd. Public Summary Document – March 2018 PBAC Meeting. http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-03/files/tenofovir-alafenamide-emtricitabine-bictegravir-psd-march-2018.pdf (data dostępu: 12.12.2019 r.)
PTN AIDS 2019	Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS. Zasady opieki nad osobami zakażonymi HIV 2019. http://www.ptnaids.pl/images/AIDS-2019-final.pdf (data dostępu 12.12.2019 r.)
SMC 2018	Scottish Medicines Consortium. bictegravir 50mg / emtricitabine 200mg / tenofovir alafenamide 25mg film-coated tablet (B ktarvy®) SMC2093. 10 August 2018. https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/bictegravir-emtricitabine-tenofovir-alafenamide-biktarvy-fullsubmission-smc2093/ (data dostępu: 12.12.2019 r.)
WHO 2018	World Health Organization. Updated recommendations on first-line and second-line antiretroviral regimens and post-exposure prophylaxis and recommendations on early infant diagnosis of HIV: interim guidelines. Supplement to the 2016 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. 2018 (WHO/CDS/HIV/18.18) https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277395/WHO-CDS-HIV-18.51-eng.pdf?ua=1
Zorginstituutnederland 2018	Zorginstituutnederland. GVS-advies bictegravir/emtricitabine/tenofoviralfafenamide (Biktarvy®) b j de behandeling van volwassenen met hiv-1 (data dostępu: 13.12.2019 r.) https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2018/08/08/gvs-advies-bictegravir-emtricitabine-tenofoviralfafenamide-biktarvy-bij-de-behandeling-van-volwassenen-met-hiv-1

Pozostałe publikacje

HART CT	Professor Saye Khoo MD, FRCP, University of Liverpool. How Does Antiretroviral Therapy Affect Coronary Atherosclerosis: A Serial CT Study (HART CT). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03986697. September 30, 2019 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03986697 (data dostępu 17.12.2019 r.)
Barber 2019	Barber, T. J. (2019). Bictegravir and dolutegravir: head to head at 96 weeks. <i>The Lancet HIV</i> , 6(6), e342-e343.
ChPL Biktarvy	Charakterystyka Produktu Leczniczego B ktarvy (05.08.2019 r.)
Cruciani 2019	Cruciani, M., & Parisi, S. G. (2019). Dolutegravir based antiretroviral therapy compared to other combined antiretroviral regimens for the treatment of HIV-infected naive patients: A systematic review and meta-analysis. <i>PLoS one</i> , 14(9).
Kityo 2019	Kityo, C., Hagins, D., Koenig, E., Avihingsanon, A., Chetchotisakd, P., Supparatpinyo, K., ... & DeJesus, E. (2019). Switching to Fixed-Dose Bictegravir, Emtricitabine, and Tenofovir Alafenamide (B/F/TAF) in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Women: A Randomized, Open-Label, Multicenter, Active-Controlled, Phase 3, Noninferiority Trial. <i>JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes</i> , 82(3), 321-328.
PPZ	„Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce na lata 2017-2021” https://www.gov.pl/web/zdrowie/leczenie-antyretrowirusowe-osob-zyjacych-z-wirusem-hiv-w-polsce (data dostępu: 09.12.2019 r.)
Przetargi ZZP	Zakład Zamówień Publicznych Przy Ministrze Zdrowia. Zamówienia Publiczne. https://zzpprzyz.mz.ezamawiajacy.pl/pn/zzpprzyz/demand/resultNotice/public/list?USER_MENU_HOVER=resultNoticePublicList (data dostępu: 19.12.2019 r.)
Sax 2019	Sax, P. E., Erlandson, K. M., Lake, J. E., McComsey, G. A., Orkin, C., Esser, S., ... & Zhong, L. (2019). Weight Gain Following Initiation of Antiretroviral Therapy: Risk Factors in Randomized Comparative Clinical Trials. <i>Clinical Infectious Diseases</i> .
Yang 2019	Yang, L. L., Li, Q., Zhou, L. B., & Chen, S. Q. (2019). Meta-analysis and systematic review of the efficacy and resistance for human immunodeficiency virus type 1 integrase strand transfer inhibitors. <i>International journal of antimicrobial agents</i> .

10. Załączniki

- Zał. 1. Ocena efektywności klinicznej i ekonomicznej oraz analiza wpływu na budżet płatnika dla produktu leczniczego Biktarvy. Wersja 2.0. [REDACTED]
[REDACTED]. Plisko, HTA Consulting, Kraków, 2019
- Zał. 2. Podsumowanie analiz i wnioski w formie prezentacji, HTA Consulting, Warszawa, 2019