



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Ocena w sprawie zasadności wprowadzenia do programu polityki zdrowotnej Ministra Zdrowia pn.: „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce” terapii antyretrowirusowej złożonej z leku Vocabria (kabotegrawir), stosowanego w połączeniu z ryłpiwiryną

Opracowanie dla Rady Przejrzystości

Nr: OT.4221.49.2021

Data ukończenia: 3 lutego 2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** 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. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r. poz. 2176, z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r. poz. 1913, z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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 2020 r. poz. 2176, z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 10 maja 2018 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2019 r. poz. 1781).

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 (GSK Services Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem GSK Services Sp. z o.o. 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 2020 r. poz. 2176, z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r. poz. 1913, z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: GSK Services Sp. z o.o.

Wykaz wybranych skrótów

3TC	lamiwudyna
ABC	abakawir
ABT	albuwirtyd
ACCEPT	kwestionariusz akceptacji leczenia przewlekłego (Chronic Treatment Acceptance Questionnaire, ACCEPT)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AIDS	zespół nabytego niedoboru odporności (ang. acquired immunodeficiency syndrome)
ARV	przeciwretrowirusowy (ang. antiretroviral)
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
cART	skojarzona terapia antyretrowirusowa (ang. cART – combined antiretroviral therapy)
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
CVF	potwierdzone niepowodzenie wirusologiczne (ang. confirmed virologic failure)
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
DTI	grupa pacjentów leczenia z bezpośrednim zastosowaniem wstrzyknięć kabotegrawiru i rylpiwiryny po 100 tyg. stosowania schematu skojarzonego z zastosowaniem abakawiru, dolutegrawiru i lamiwudyny (cART)
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
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)
HIVTSQs	ocena satysfakcji pacjentów z leczenia (ang. HIV Treatment Satisfaction Questionnaire status)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)

IAS-USA	International Antiviral Society–USA
IM	zastrzyk domięśniowy (ang. intramuscular injection)
INI	inhibitor transferu łańcucha integrazy (ang. integrase inhibitor)
INSTI	inhibitor transferu łańcucha integrazy
ISR	reakcja w miejscu wstrzyknięcia (ang. injection site reaction)
ITT	analiza zgodna z zamiarem leczenia (ang. intention-to-treat)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LA	długodziałający (ang. long-acting)
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2021 r., z późn. zm.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	liczba pacjentów
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, których leczenie doprowadza do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego. (ang. number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (ang. number needed to treat)
NNRTI	nienukleozydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy (ang. non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor)
NRTI	nukleozydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy (ang. nucleoside reverse transcriptase inhibitor)
OLI	grupa pacjentów z doustnym leczeniem wprowadzającym za pomocą leczenia skojarzone z zastosowaniem kabotegrawiru i ryłpiwiryną po 100 tyg. stosowania schematu skojarzonego z zastosowaniem abakawiru, dolutegrawiru i lamiwudyny (cART)
OR	iloraz szansy wystąpienia określonego stanu klinicznego w grupie eksponowanej na dany czynnik lub interwencję i szansy wystąpienia tego stanu w grupie nieeksponowanej (kontrolnej) (ang. odds ratio)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
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
Q4W	dawkowanie 1x/4 tyg.
Q8W	dawkowanie 1x/8 tyg.
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka, (ang. risk difference)
RNA	kwasy rybonukleinowe (ang. ribonucleic acid)
RPV	ryłpiwiryna
RR	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
RT	odwrotna transkryptaza (ang. reverse transcriptase)
SF-36	kwestionariusz oceny jakości życia (Short Form Health Survey)

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
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 2021 r. poz. 523, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 1285, 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	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	10
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	13
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	14
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	14
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	15
3.2. Problem zdrowotny	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	17
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	19
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	19
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	32
3.5. Finansowane technologie medyczne	37
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez podmiot odpowiedzialny	40
4. Ocena analizy klinicznej	41
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego podmiotu odpowiedzialnego	41
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	41
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	42
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu podmiotu odpowiedzialnego	43
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu podmiotu odpowiedzialnego ..	53
4.1.3.3. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym podmiotu odpowiedzialnego	55
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	55
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego podmiotu odpowiedzialnego	55
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	55
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	68
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	80
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	80
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	82

4.3.	Komentarz Agencji	85
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	87
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej	87
5.1.1.	Opis i struktura modelu	87
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	88
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej	92
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	92
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	92
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	92
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej podmiotu odpowiedzialnego	94
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu podmiotu odpowiedzialnego	95
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	96
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	97
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	98
5.4.	Komentarz Agencji	99
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	101
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet	101
6.1.1.	Opis modelu	101
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	102
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet.....	103
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet podmiotu odpowiedzialnego	104
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	105
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	106
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	106
6.4.	Komentarz Agencji	106
7.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	107
8.	Kluczowe informacje i wnioski	114
9.	Źródła.....	119
10.	Załączniki.....	123
	Strategia wyszukiwania publikacji.....	123

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 18.10.2021
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami ZPŚ.4014.2.2021.MB

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

- oceny zasadności wprowadzania do programu polityki zdrowotnej Ministra Zdrowia pn.: „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce” terapii antyretrowirusowej w iniekcjach, złożonej z leku Vocabria (kabotegrawir), stosowanego w połączeniu z ryłpiwiryną

Wnioskowana technologia:

- Terapia antyretrowirusowa w iniekcjach, złożona z leku Vocabria (kabotegrawir), stosowanego w połączeniu z ryłpiwiryną

Wnioskowane wskazanie:

- w ramach programu polityki zdrowotnej „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce”

Wnioskowany sposób finansowania:

- w ramach programu polityki zdrowotnej

Koszt brutto za terapię:

Doustne leczenie wprowadzające:

- Vocabria (kabotegrawir), tabletki powlekane 30 mg + Edurant (ryłpiwiryna), tabletki powlekane 25 mg: [REDACTED] miesiąc

Terapia długodziałająca:

- Vocabria (kabotegrawir), zawiesina o przedłużonym uwalnianiu do wstrzykiwań, 600 mg + Rekambys (ryłpiwiryna) zawiesina o przedłużonym uwalnianiu do wstrzykiwań, 900 mg ryłpiwiryn – [REDACTED]/iniekcja

Koszt brutto za poszczególne leki:

- Vocabria (kabotegrawir), tabletki powlekane 30 mg, 30 tabl.: [REDACTED]/miesięczna terapia;

- Vocabria (kabotegrawir), zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 600 mg, 3 ml (długo działająca terapia w postaci iniekcji domięśniowych w schemacie Q2M (leczenie początkowe i podtrzymujące): [REDACTED] iniekcja;

- Rekambys (ryłpiwiryną), zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu; 900 mg, 3 ml (długo działająca terapia w postaci iniekcji domięśniowych w schemacie Q2M, leczenie początkowe i podtrzymujące): [REDACTED]/iniekcja

Analizy załączone do wniosku:

analiza problemu decyzyjnego, analiza kliniczna, analiza ekonomiczna oraz analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Podmiot odpowiedzialny

ViiV Healthcare BV

Van Asch van Wijckstraat 55H,

3811 LP Amersfoort

Holandia

Wnioskodawca

GSK Services Sp. z o.o.

ul. Rzymowskiego 53

02-697 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 18.10.2021 r., znak ZPŚ.4014.2.2021.MB (data wpływu do AOTMiT 18.10.2021 r.), Minister Zdrowia zlecił ocenę analiz farmakoekonomicznych oraz wydanie opinii w sprawie zasadności wprowadzania do programu polityki zdrowotnej Ministra Zdrowia pn.: „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce” oraz udostępnienia pacjentom w Polsce zakażonym wirusem HIV innowacyjnej, długodziałającej terapii antyretrowirusowej w iniekcjach, złożonej z leku Vocabria (kabotegrawir), stosowanego w połączeniu z ryłpiwiryną, na zasadzie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 1285, z późn. zm.).

Razem z powyższym zleceniem, Minister Zdrowia przekazał Agencji komplet analiz farmakoekonomicznych dotyczących analizowanej terapii antyretrowirusowej, przygotowanych przez firmę Instytut Arcana Sp. z o.o.

W dniu 14.12.2021 r. Agencja zwróciła się z prośbą do MZ (pismo znak: OT.4221.49.2021.AKP.12) o doprecyzowanie treści zlecenia i podanie informacji jakich postaci i mocy produktu leczniczego Vocabria ma dotyczyć ocena. MZ w dniu 20.12.2021 r. pismem znak: ZPŚ.4014.2.2021.MB doprecyzował, że ocena dotyczy leku w następujących postaciach:

- 30 mg kabotegrawiru, tabletki powlekane;
- 400 mg kabotegrawiru, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu,
- 600 mg kabotegrawiru, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu;

W odpowiedzi na prośbę Agencji o przekazanie opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie chorób zakaźnych, jeśli taka była wydana, wskazano, że nie była wydawana opinia w odniesieniu do przedmiotowego tematu. Ponadto, zgodnie z przekazaniem przez MZ powyższym pismem, zasady terapii ARV stosowane w ramach realizacji Programu powinny być zgodne z aktualnymi rekomendacjami PTN AIDS z 2021 r. Dodatkowo MZ przekazał także kopię pisma firmy GSK Services Sp. z o.o. z dnia 27 sierpnia 2021 r. znak: GSK/WAW/DRZ/MZ/RR/270821/1 z prośbą o wprowadzenie do programu polityki zdrowotnej „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce na lata 2017-2021” oraz udostępnienie pacjentom w Polsce zakażonym wirusem HIV innowacyjnej, długodziałającej terapii antyretrowirusowej w iniekcjach, złożonej z leku Vocabria (kabotegrawir), stosowanego w połączeniu z ryłpiwiryną.

W dniu 16.12.2021 r. Agencja przekazała firmie GSK Services Sp. z o. o. pismo znak: OT.4221.49.2021.AKP.13 informujące o brakach w przekazanych przez MZ analizach analiz farmakoekonomicznych dotyczących analizowanej terapii antyretrowirusowej.

Firma GSK Services Sp. z o. o. w dniu 20.01.2022 r. pismem znak: GSK/WAW/DRZ/AOTM/RR/200122/2 przekazała uzupełnienia do analiz HTA dla leku Vocabria (kabotegrawir), stosowanego w połączeniu z lekiem Rekambys (ryłpiwiryna).

Agencja w dniu 21 stycznia 2022 r. zwróciła się z pytaniem do MZ (pismo znak: OT.4221.49.2021.AKP.18), czy zmianie ulega zakres zlecenia w odniesieniu do podlegających ocenie prezentacji produktu leczniczego Vocabria. W dn. 31.01.2022 r. do Agencji wpłynęła odpowiedź (pismo z dn. 30.01.2022 r. znak ZPŚ.4014.2.2021.MB), że zakres oceny ma dotyczyć tylko schematu Q2M, [REDAKTOWANE] W związku z tym ocenie nie podlega produkt leczniczy Vocabria 400 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, wykorzystywany w schemacie comiesięcznym (Q1M).

Należy zwrócić uwagę, że jest to zmiana względem zapisów Rządowego Programu Polityki Zdrowotnej p.n. „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce” na lata 2022–2026, które wśród „leków antyretrowirusowych dopuszczonych do obrotu na terenie Polski oczekujących na decyzję AOTMiT w sprawie stosowania w Programie” wymieniają wszystkie zarejestrowane prezentacje kabotegrawiru, w tym dawkę 400 mg¹.

¹ W Załączniku nr 2 Leki antyretrowirusowe dopuszczone do obrotu na terenie Polski oczekujące na decyzję AOTMiT w sprawie stosowania w Programie wymieniona jest również ryłpiwiryna (która jest stosowana w skojarzeniu z kabotegrawirem) zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu 600 mg lub 900 mg. Ryłpiwiryna tabletki powlekane 25 mg jest już finansowana w programie w ramach innego skojarzenia.

<https://www.gov.pl/attachment/dd64d099-3c7a-44dc-9d5f-26b5fbf76128>

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDACTED], *Długo działająca terapia kabotegrawir LA + ryłpiwiryna LA (CAB LA + RPV LA) w leczeniu zakażenia HIV-1 u dorosłych pacjentów z supresją wirusologiczną (HIV-1 RNA <50 kopii/ml) – analiza problemu decyzyjnego*; Instytut Arcana Sp. z o.o., Kraków, 2021;
- [REDACTED], *Terapia długo działająca kabotegrawir LA (CAB LA) + ryłpiwiryna LA (RPV LA) w leczeniu zakażenia HIV-1 u dorosłych pacjentów z supresją wirusologiczną (HIV-1 RNA <50 kopii/ml) – analiza kliniczna*, Instytut Arcana a Certara Company, Kraków, marzec 2021;
- [REDACTED], *Długo działająca terapia kabotegrawir LA + ryłpiwiryna LA (CAB LA + RPV LA) w leczeniu zakażenia HIV-1 u dorosłych pacjentów z supresją wirusologiczną (HIV-1 RNA <50 kopii/ml) – analiza ekonomiczna*, Instytut Arcana a Certara Company, Kraków, marzec 2021;
- [REDACTED], *Długo działająca terapia kabotegrawir LA + ryłpiwiryna LA (CAB LA + RPV LA) w leczeniu zakażenia HIV-1 u dorosłych pacjentów z supresją wirusologiczną (HIV-1 RNA <50 kopii/ml) – analiza wpływu na system ochrony zdrowia*, Instytut Arcana a Certara Company, Kraków, marzec 2021;
- Załącznik nr 1 do uzupełnienia analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Vocabria® w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4221.49.2021.AKP.14.

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	<ul style="list-style-type: none"> Vocabria, Cabotegravirum, 30 mg tabletki powlekane, 30 tabl., kod GTIN: 05909991439453 Vocabria, Cabotegravirum, 600 mg zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 1 fiol. 3 ml + 1 strzyk. + 1 igła + 1 łącznik fio ki, kod GTIN: 05909991439477 *
Kod ATC	J05AJ04 Leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, inhibitory integrazy
Substancja czynna	kabotegrawir
Wnioskowane wskazanie	<ul style="list-style-type: none"> <u>Vocabria 30 mg tabletki powlekane</u> Produkt Vocabria w postaci tabletek jest wskazany, w skojarzeniu z ryłpiwiryną** w postaci tabletek, w krótkotrwałym leczeniu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1) u dorosłych pacjentów z supresją wirusologiczną (HIV-1 RNA <50 kopii/ml), stosujących stały schemat leczenia przeciwretrowirusowego, bez rozpoznanej obecnie lub uprzednio oporności na leki z grupy z grupy nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NNRTI) lub inhibitorów integrazy (INI) i bez niepowodzenia wirusologicznego w wywiadzie, związanego z zastosowaniem tych leków z przeznaczeniem do stosowania w: <ul style="list-style-type: none"> doustnym leczeniu wprowadzającym mającym na celu ocenę tolerancji kabotegrawiru i ryłpiwiryny przed wdrożeniem leczenia z zastosowaniem kabotegrawiru do wstrzykiwań o długim działaniu i ryłpiwiryny do wstrzykiwań o długim działaniu, doustnym leczeniu u dorosłych pacjentów, którzy pominią zaplanowaną dawkę kabotegrawiru do wstrzykiwań i ryłpiwiryny do wstrzykiwań. <u>Vocabria 400 mg zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu</u> <u>Vocabria 600 mg zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu</u> Produkt Vocabria do wstrzykiwań jest wskazany, w skojarzeniu z ryłpiwiryną do wstrzykiwań, w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1) u dorosłych pacjentów z supresją wirusologiczną (HIV-1 RNA <50 kopii/ml), stosujących stały schemat leczenia przeciwretrowirusowego, bez rozpoznanej obecnie lub uprzednio oporności na leki z grupy nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NNRTI) lub inhibitorów integrazy (INI) i bez niepowodzenia wirusologicznego w wywiadzie, związanego z zastosowaniem tych leków.
Dawkowanie	<ul style="list-style-type: none"> Doustne leczenie wprowadzające** W przypadku wdrożenia doustnego leczenia wprowadzającego, kabotegrawir należy stosować w postaci doustnej jednocześnie z ryłpiwiryną w postaci doustnej przez około miesiąc (co najmniej 28 dni) w celu oceny tolerancji kabotegrawiru i ryłpiwiryny. Należy stosować jedną tabletkę zawierającą 30 mg kabotegrawiru jednocześnie z jedną tabletką zawierającą 25 mg ryłpiwiryny raz na dobę. Podczas jednoczesnego stosowania z ryłpiwiryną, kabotegrawir w postaci tabletek należy przyjmować podczas posiłku. Dawkowanie raz na miesiąc <i>Dawka początkowa w postaci wstrzyknięcia (dawka 600 mg odpowiadająca zawartości fiołki 3 ml):</i> W ostatnim dniu stosowania bieżącego schematu leczenia przeciwretrowirusowego lub doustnego leczenia wprowadzającego, zalecana u dorosłych dawka początkowa produktu Vocabria do wstrzykiwań to 600 mg w postaci pojedynczego wstrzyknięcia domięśniowego. Produkt Vocabria do wstrzykiwań i ryłpiwiryna do wstrzykiwań powinny być podawane w oddzielne miejsca wstrzyknięcia w okolicy pośladków podczas tej samej wizyty. <i>Dawka podtrzymująca w postaci wstrzyknięć (dawka 400 mg odpowiadająca zawartości fiołki 2 ml):</i> Po podaniu dawki początkowej w postaci wstrzyknięcia, dawka podtrzymująca produktu Vocabria u dorosłych to 400 mg raz na miesiąc w postaci pojedynczego wstrzyknięcia domięśniowego. Produkt Vocabria do wstrzykiwań i ryłpiwiryna do wstrzykiwań powinny być podawane w oddzielne miejsca wstrzyknięcia w okolicy pośladków podczas tej samej wizyty. Pacjentom można podać wstrzyknięcia do 7 dni przed lub po wyznaczonej dacie przyjęcia dawki, zgodnie ze schematem dawkowania 400 mg raz na miesiąc. Dawkowanie raz na dwa miesiące <i>Dawki początkowe w postaci wstrzyknięć – podawane w odstępie jednego miesiąca (dawka 600 mg):</i> W ostatnim dniu stosowania bieżącego schematu leczenia przeciwretrowirusowego lub doustnego leczenia wprowadzającego, zalecana u dorosłych dawka początkowa produktu Vocabria do wstrzykiwań to 600 mg w postaci pojedynczego wstrzyknięcia domięśniowego. Po upływie jednego miesiąca, należy podać drugą dawkę 600 mg produktu Vocabria w postaci wstrzyknięcia domięśniowego. Pacjentom można podać drugie rozpoczynające leczenie wstrzyknięcie 600 mg do 7 dni przed lub po wyznaczonej dacie przyjęcia dawki.

	<p>Produkt Vocabria do wstrzykiwań i ryłpiwiryna do wstrzykiwań powinny być podawane w oddzielne miejsca wstrzyknięcia w okolicy pośladków podczas tej samej wizyty.</p> <p><i>Dawki podtrzymujące w postaci wstrzyknięć – podawane w odstępie dwóch miesięcy (dawka 600 mg):</i></p> <p>Po podaniu dawek początkowych w postaci wstrzyknięć, dawka podtrzymująca produktu Vocabria u dorosłych to 600 mg raz na 2 miesiące w postaci pojedynczego wstrzyknięcia domięśniowego. Produkt Vocabria do wstrzykiwań i ryłpiwiryna do wstrzykiwań powinny być podawane w oddzielne miejsca wstrzyknięcia w okolicy pośladków podczas tej samej wizyty. Pacjentom można podać wstrzyknięcia do 7 dni przed lub po wyznaczonej dacie przyjęcia dawki, zgodnie ze schematem dawkowania 600 mg raz na 2 miesiące.</p>
Droga podania	<ul style="list-style-type: none"> Vocabria 30 mg tabletki powlekane – podanie doustne. Vocabria 600 mg zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu – podanie domięśniowe.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Kabotegrawir hamuje integrację HIV poprzez wiązanie się z aktywnym miejscem integrazy i blokowanie etapu transferu podczas integracji retrowirusowego kwasu dezoksyrybonukleinowego (DNA), który ma zasadnicze znaczenie dla cyklu replikacji wirusa HIV.

* Oprócz wskazanych prezentacji leku Vocabria zarejestrowana jest też prezentacja, która nie podlega ocenie:

Vocabria, Cabotegravirum, 400 mg zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 1 fioł. 2 ml + 1 strzyk. + 1 igła + 1 łącznik fiołki, kod GTIN: 05909991439460.

** Vocabria jest stosowana w skojarzeniu z ryłpiwiryną (EDURANT, 25 mg, tabletki powlekane https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/edurant-epar-product-information_pl.pdf REKAMBYS 600 mg i 900 mg zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rekambys-epar-product-information_pl.pdf

*** Pracownik ochrony zdrowia może wraz z pacjentem podjąć decyzję o zastosowaniu kabotegrawiru w postaci tabletek jako doustnego leczenia wprowadzającego przed rozpoczęciem podawania kabotegrawiru w postaci wstrzyknięć, w celu oceny tolerancji kabotegrawiru (patrz Tabela 1) lub też rozpocząć u pacjenta leczenie z bezpośrednim zastosowaniem produktu Vocabria do wstrzykiwań.

Źródło: ChPL Vocabria

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	17 grudnia 2020 EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<ul style="list-style-type: none"> <u>Vocabria 30 mg tabletki powlekane</u> <p>Produkt Vocabria w postaci tabletek jest wskazany, w skojarzeniu z ryłpiwiryną w postaci tabletek, w krótkotrwałym leczeniu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1) u dorosłych pacjentów z supresją wirusologiczną (HIV-1 RNA <50 kopii/ml), stosujących stały schemat leczenia przeciwretrowirusowego, bez rozpoznanej obecnie lub uprzednio oporności na leki z grupy nienukleozydowych inh bitorów odwrotnej transkryptazy (NNRTI) lub inhibitorów integrazy (INI) i bez niepowodzenia wirusologicznego w wywiadzie, związanego z zastosowaniem tych leków z przeznaczeniem do stosowania w:</p> <ul style="list-style-type: none"> doustnym leczeniu wprowadzającym mającym na celu ocenę tolerancji kabotegrawiru i ryłpiwiryny przed wdrożeniem leczenia z zastosowaniem kabotegrawiru do wstrzykiwań o długim działaniu i ryłpiwiryny do wstrzykiwań o długim działaniu, doustnym leczeniu u dorosłych pacjentów, którzy pominą zaplanowaną dawkę kabotegrawiru do wstrzykiwań i ryłpiwiryny do wstrzykiwań. <ul style="list-style-type: none"> <u>Vocabria 400 mg zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu *</u> <u>Vocabria 600 mg zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu</u> <p>Produkt Vocabria do wstrzykiwań jest wskazany, w skojarzeniu z ryłpiwiryną do wstrzykiwań, w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1) u dorosłych pacjentów z supresją wirusologiczną (HIV-1 RNA <50 kopii/ml), stosujących stały schemat leczenia przeciwretrowirusowego, bez rozpoznanej obecnie lub uprzednio oporności na leki z grupy nienukleozydowych inh bitorów odwrotnej transkryptazy (NNRTI) lub inhibitorów integrazy (INI) i bez niepowodzenia wirusologicznego w wywiadzie, związanego z zastosowaniem tych leków.</p>
Status leku sierocego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	<ul style="list-style-type: none"> Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs). <p>Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.</p> <ul style="list-style-type: none"> Plan zarządzania ryzykiem; Do września 2026 podmiot odpowiedzialny zobowiązany jest przedstawić wyniki badania prospektywnego badania kohortowego COMBINE-2 oraz pięcioletniego badania kohortowego nad stosowaniem leku w rzeczywistej praktyce klinicznej.

* niniejsza ocena nie dotyczy prezentacji Vocabria 400 mg

Źródło: ChPL Vocabria

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Vocabria nie był dotychczas przedmiotem oceny AOTMiT.

Rada Konsultacyjna/Rada Przejrzystości oraz Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji wydali dotychczas szereg stanowisk w przedmiotowym wskazaniu, które dotyczyły m.in. przygotowania dostępnych dowodów naukowych w zakresie skuteczności klinicznej i praktycznej, bezpieczeństwa oraz porównania efektywności kosztowej terapii antyretrowirusowych stosowanych w poszczególnych schematach leczenia pacjentów zakażonych wirusem HIV i chorych na AIDS:

- studium efektywności finansowej produktu leczniczego Biktarvy (biktegrawir/emtrycytabina/alafenamid tenofoviru) w ramach programu polityki zdrowotnej „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce na lata 2017-2021” (pozytywna warunkowa opinia Rady Przejrzystości nr 1/2020 z dnia 7 stycznia 2020 roku, BIP: 110/2019²);
- oceny skutków finansowych związanych z włączeniem do programu polityki zdrowotnej „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce na lata 2017-2021” produktów leczniczych Pifeltro (dorawiryna) oraz Delstrigo (dorawiryna/lamiwudyna/dizoproksyl tenofoviru); opinia Rady Przejrzystości nr 382/2019 z dnia 25 listopada 2019 roku, BIP: 173/2019³. Rada Przejrzystości uznała skutki finansowe związane z włączeniem do programu polityki zdrowotnej „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce na lata 2017-2021” produktów leczniczych Pifeltro (dorawiryna) oraz Delstrigo (dorawiryna/lamiwudyna/dizoproksyl tenofoviru) za uzasadnione;
- porównania alafenamid tenofoviru (TAF) versus główny komparator jakim jest dizoproksyl tenofoviru (TDF) w leczeniu antyretrowirusowym realizowanym na podstawie programu polityki zdrowotnej „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce na lata 2017-2021” (pozytywna warunkowa opinia Rady Przejrzystości nr 18/2019 z dnia 14 stycznia 2019 roku, BIP: 224/2018⁴);
- porównania skuteczności i bezpieczeństwa leku SYMTUZA (darunawir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide) z terapiami opartymi o leki dotychczas finansowane w ramach programu polityki zdrowotnej „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce na lata 2017-2021”; pozytywna warunkowa opinia Rady Przejrzystości nr 83/2018 z dnia 16 kwietnia 2018 roku BIP: 3/2018⁵;
- w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Disulone (dapsonum) w różnych wskazaniach (w tym m.in. zakażenie wirusem HIV) ((BIP 140/2017 oraz BIP 44/2021⁶) – pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości nr 45/2021 z dnia 12 kwietnia 2021 roku oraz pozytywna rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 45/2021 z dnia 15 kwietnia 2021 r.; a także pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości nr 20/2018 z dnia 7 lutego 2018 roku i pozytywna rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 19/2018 z dnia 21 lutego 2018 r.;
- w sprawie dostępnych dowodów naukowych w zakresie skuteczności klinicznej i praktycznej, bezpieczeństwa stosowania oraz porównania efektywności kosztowej produktów antyretrowirusowych stosowanych w poszczególnych schematach leczenia pacjentów zakażonych wirusem HIV i chorych na AIDS oraz w zakresie zasadności dalszego finansowania ocenionych leków, braku podstaw do dalszego finansowania bądź zmiany zakresu finansowania (BIP: 83/2016⁷); pozytywna (z uwagami) opinia Rady Przejrzystości nr 252/2016 z dnia 29 sierpnia 2016 roku.

Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dwukrotnie opiniował też programy polityki zdrowotnej Ministra Zdrowia, dotyczące leczenia antyretrowirusowego osób żyjących z wirusem HIV.

- program zdrowotny „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce na lata 2012-2016” opracowany przez Ministerstwo Zdrowia⁸ – pozytywna opinia (z dodatkowymi uwagami) Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych Nr 1/2012 z dnia 16 stycznia 2012 r.;

² <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6080-110-2019-zlc>

³ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6217-173-2019-zlc>

⁴ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5818-224-2018-zlc>

⁵ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5340-3-2018-zlc>

⁶ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7322-44-2021-zlc>

⁷ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4513-083-2016-zlc>

⁸ <https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/opz/2012/OP-001-2012.pdf>

- projekt programu polityki zdrowotnej pn. „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV” (BIP: 157/2021⁹) – pozytywna warunkowa opinia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 74/2021 z dnia 15 grudnia 2021 r. Przedmiotem opinii był projekt programu polityki zdrowotnej Ministra Zdrowia pn. „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV” na lata 2022-2026¹⁰.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Koszt brutto za 1 opakowanie	<ul style="list-style-type: none"> • Vocabria (kabotegrawir), tabletki powlekane 30 mg, 30 tabl. (doustne leczenie wprowadzające): ██████████ /miesięczna terapia; • Vocabria (kabotegrawir), zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 600 mg, 3 ml (długo działająca terapia w postaci iniekcji domięśniowych w schemacie Q2M (leczenie początkowe i podtrzymujące): ██████████ /iniekcja; • Rekambys (rylpiwiryna), zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu; 900 mg, 3 ml (długo działająca terapia w postaci iniekcji domięśniowych w schemacie Q2M, leczenie początkowe i podtrzymujące): ██████████ PLN/iniekcja. 	
	Doustne leczenie wprowadzające	
	Nazwa i postać produktu leczniczego	Koszt brutto / miesięczne leczenie wprowadzające [PLN]:
	<ul style="list-style-type: none"> • Vocabria®, tabletki powlekane, 30 szt. • EDURANT, tabletki powlekane, 30 szt. 	██████████
	Terapia długodziałająca	
	Nazwa i postać produktu leczniczego	Koszt brutto / iniekcja [PLN]
<ul style="list-style-type: none"> • Vocabria®, zawiesina o przedłużonym uwalnianiu do wstrzykiwań, 1 fio ka 3 ml z zawiesiną o przedłużonym uwalnianiu do wstrzykiwań, 1 łączn k do fiołki, 1 strzykawka oraz 1 igła do wstrzykiwań, fiołka zawiera 600 mg kabotegrawiru (w postaci soli sodowej kabotegrawiru) • REKAMBYS, zawiesina o przedłużonym uwalnianiu do wstrzykiwań, 1 fiołka 3 ml z zawiesiną o przedłużonym uwalnianiu do wstrzykiwań, 1 adapter do fiołki, 1 strzykawka oraz 1 igła do wstrzykiwań, fiołka zawiera 900 mg rylpiwiryn 	██████████	
Sposób finansowania	W ramach programu polityki zdrowotnej „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce”	

⁹ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7566-157-2021-zlc>

¹⁰ Ocena powyższego PPZ została zlecona z uwagi na kontynuację obecnie realizowanej ósmej edycji programu na lata 2017-2021.

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

<p>Wskazanie zgodne ze zleceniem MZ *</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Vocabria 30 mg tabletki powlekane</u> <p>Produkt Vocabria w postaci tabletek jest wskazany, w skojarzeniu z ryłpiwiryną w postaci tabletek, w krótkotrwałym leczeniu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1) u dorosłych pacjentów z supresją wirusologiczną (HIV-1 RNA <50 kopii/ml), stosujących stały schemat leczenia przeciwretrowirusowego, bez rozpoznanej obecnie lub uprzednio oporności na leki z grupy z grupy nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NNRTI) lub inhibitorów integrazy (INI) i bez niepowodzenia wirusologicznego w wywiadzie, związanego z zastosowaniem tych leków z przeznaczeniem do stosowania w:</p> <ul style="list-style-type: none"> • doustnym leczeniu wprowadzającym mającym na celu ocenę tolerancji kabotegrawiru i ryłpiwiryny przed wdrożeniem leczenia z zastosowaniem kabotegrawiru do wstrzykiwań o długim działaniu i ryłpiwiryny do wstrzykiwań o długim działaniu, • doustnym leczeniu u dorosłych pacjentów, którzy pominią zaplanowaną dawkę kabotegrawiru do wstrzykiwań i ryłpiwiryny do wstrzykiwań. <ul style="list-style-type: none"> • <u>Vocabria 600 mg zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu</u> <p>Produkt Vocabria do wstrzykiwań jest wskazany, w skojarzeniu z ryłpiwiryną do wstrzykiwań, w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1) u dorosłych pacjentów z supresją wirusologiczną (HIV-1 RNA <50 kopii/ml), stosujących stały schemat leczenia przeciwretrowirusowego, bez rozpoznanej obecnie lub uprzednio oporności na leki z grupy nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NNRTI) lub inhibitorów integrazy (INI) i bez niepowodzenia wirusologicznego w wywiadzie, związanego z zastosowaniem tych leków.</p>
<p>Kryteria kwalifikacji do udziału w programie polityki zdrowotnej oraz kryteria wyłączenia z programu polityki zdrowotnej</p>	<p><i>Do leczenia antyretrowirusowego jest kwalifikowany każdy pacjent zakażony HIV, niezależnie od liczby limfocytów T CD4 i poziomu wirēmii HIV w krwi obwodowej. Przed rozpoczęciem terapii antyretrowirusowej u nieleczonego wcześniej pacjenta zakażonego HIV, należy rozważyć:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - gotowość i przygotowanie pacjenta do rozpoczęcia terapii, - możliwości stosowania się pacjenta do zaleceń, - potencjalne działania niepożądane leków ARV, - współwystępowanie innych schorzeń wskaźnikowych AIDS oraz niezwiązanych z zakażeniem HIV, - uzależnienia od substancji psychoaktywnych, - potencjalne interakcje leków antyretrowirusowych z innymi lekami, - ciąża pacjentki zakażonej HIV i/lub plany prokreacyjne pary HIV+/HIV-. <p><i>Decyzję o rozpoczęciu leczenia antyretrowirusowego podejmuje lekarz prowadzący indywidualnie danego pacjenta, po uwzględnieniu jego stanu klinicznego, chorób współistniejących, ciąży pacjentki zakażonej HIV itp. Istotnym elementem Programu jest możliwość dostosowania terapii do indywidualnych warunków medycznych pacjenta, tzw. indywidualizacja terapii. W szczególności należy zwrócić uwagę na np. choroby wątroby, nerek), możliwe interakcje lekowe, styl życia pacjenta, potencjał do utrzymania adherencji do terapii oraz wziąć pod uwagę na profil lekooporności.</i></p>

* według zapisów Rządowego Programu Polityki Zdrowotnej p.n. „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce” na lata 2022-2026 kryteria wyłączenia dla poszczególnych leków stosowanych w Programie są zgodne z ChPL (s. 47 Programu), <https://www.gov.pl/attachment/dd64d099-3c7a-44dc-9d5f-26b5fbf76128>

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 wywołany 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.4320.9.2019 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 zbliżoną do standardowych badań czułością i specyficznością, a placówki je wykonujące powinny bezwzględnie poddawać się okresowo kontroli specjalistycznej i uczestniczyć w szkoleniach.

Źródło: Raport OT.4320.9.2019 Biktarvy

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

Wykładowiki 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 wykładowiki 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/ μ l. Na podstawie liczby limfocytów CD4 wyznaczono trzy grupy zakażeń HIV (z liczbą limfocytów CD4 $>500/\mu$ l, z liczbą 200–499/ μ l oraz $<200/\mu$ l; 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 włoścowa, dysplazja i rak szyjki macicy in situ, nawracający półpasiec, plamica małopłytkowa itd.

Do grupy C zaliczani są chorzy na AIDS.

Źródło: Raport OT.4320.9.2019 Biktarvy

Epidemiologia

Szacuje się, że pod koniec 2020 roku na świecie żyło 37,6 milionów ludzi z HIV, w tym prawie 5% dotyczyło dzieci poniżej 14 r.ż., natomiast biorąc pod uwagę sytuację epidemiologiczną w poszczególnych regionach świata, ponad 67,8% (25,5 milionów) osób żyjących z HIV zamieszkuje w krajach rozwijających się Afryki Subsaharyjskiej. W roku 2020 doszło do 1,5 miliona nowych zakażeń HIV, jednak w porównaniu ze szczytem zakażeń w roku 1998, liczba ta zmniejszyła się aż o 47% (z 2,8 miliona w 1998 do 1,5 miliona w 2020 roku).

Podobnie spadła liczba osób, które zmarły w wyniku chorób związanych z AIDS. W porównaniu z rokiem 2004, w którym zanotowano największą liczbę zgonów u osób chorujących na AIDS, spadek ten wynosił ponad 60% (z 1,8 miliona w 2004 roku do 690 000 w 2020 roku). Do końca 2020 roku, 27,4 miliona osób żyjących z HIV na świecie otrzymywało leczenie antyretrowirusowe, w tym 74% osób dorosłych, 53% dzieci i 84% kobiet w ciąży żyjących z wirusem HIV, w celu zmniejszenia ryzyka transmisji wertykalnej. Ogólna tendencja nowych zakażeń HIV, zachorowań na AIDS i zgonów osób chorych na AIDS na świecie jest malejąca, jednak nadal szczególnie niepokojąca pozostaje sytuacja w Europie Wschodniej i Centralnej Azji oraz na Bliskim Wschodzie i w Afryce Północnej, gdzie zanotowano odpowiednio ponad 43% i 7% wzrost nowych zakażeń HIV po roku 2010 oraz 32% wzrost liczby zgonów osób chorych na AIDS w Europie Wschodniej i Centralnej Azji. (...) Sytuacja epidemiologiczna zakażeń HIV w całym regionie Europy [6], utrzymuje się w ostatnich latach na podobnym poziomie, wskaźnik nowych rozpoznań wynosi 15,6-16,6 przypadków na 100 000 mieszkańców.

Sytuacja w Polsce

Krajowe dane epidemiologiczne zostały opracowane na podstawie informacji danych Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny. Od wdrożenia badań w 1985 r. do 15 sierpnia 2021 roku: 26 953 zakażeń HIV; 3 841 zachorowania na AIDS; 1 445 chorych zmarło (bez zgonów w 2020 roku).

Na przestrzeni ostatnich 10 lat notowany jest prawie stały wzrost liczby osób zakażonych HIV, w tym od 2010 roku jest to ponad 1000 nowo rozpoznawanych zakażeń HIV rocznie, w tym po wykluczeniu danych z 2020 roku, które podlegają nadal weryfikacji, średnia liczba przypadków rejestrowanych co roku wynosiła ponad 1200 nowych rozpoznań, natomiast średnia zapadalność nowo rozpoznanych zakażeń wynosiła w tym okresie 3,17 przypadki na 100 000 mieszkańców. (...) w roku 2019 zanotowano najwyższą zapadalność od początku rejestracji zakażeń HIV, która wynosiła 4,06 przypadki na 100 000 mieszkańców. Natomiast, prawdopodobnie w wyniku zmiany procesu leczenia osób zakażonych i rozpoczynania leczenia od początku rozpoznania zakażenia HIV, bez względu na poziom komórek CD4, liczba nowych zachorowań na AIDS i zgonów osób chorych na AIDS systematycznie spada. (...)

Z danych dostępnych w Krajowym Centrum ds. AIDS wynika, że na koniec roku 2020 leczeniem antyretrowirusowym objętych było 13 475 pacjentów, w tym co roku liczba nowych pacjentów, którzy rozpoczynają leczenie antyretrowirusowe (ARV) przekracza 1 000 osób (dane niepublikowane). Odsetek osób chorych na AIDS, u których wdrożono leczenie ARV przed rozwinięciem się pełnoobjawowego AIDS, od 2010 roku zmniejszył się o 14,2 punkty procentowe w porównaniu z poprzednim rokiem. Obecnie tylko niecałe 5% osób, u których rozpoznano AIDS, było wcześniej na leczeniu ARV. Systematycznie zmniejsza się również liczba osób, u których nie wdrożono leczenia przed rozpoznaniem AIDS, jednak rośnie również brak danych w zakresie rozpoczynania terapii przez pacjentów z rozpoznaniem AIDS. Ogółem liczba osób, u których nie podjęto próby leczenia przed rozpoznaniem AIDS w momencie rozpoznania AIDS, stanowi prawie 62% (949/1533) wszystkich osób chorych na AIDS w latach 2010-2020.

Źródło: Rządowy Program Polityki Zdrowotnej leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce na lata 2022-2026 <https://www.gov.pl/web/zdrowie/rzadowy-program-polityki-zdrowotnej-leczenie-antyretrowirusowe-osob-zyjacych-z-wirusem-hiv-w-polsce-na-lata-2022-2026>

Aktualne postępowanie medyczne

Rekomendacje dotyczące leczenia ARV w Polsce zawarte są w aktualnych wytycznych PTN AIDS 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 2022 – 20226”, którego celem jest ograniczenie skutków epidemii HIV/AIDS, poprzez zapewnienie leczenia.

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi PTN AIDS leczenie antyretrowirusowe jest terapią stosowaną ze wskazań życiowych; powinno być rozpoczynane i kontynuowane bez przerwy, przez całe życie u wszystkich osób zakażonych HIV. Wczesne leczenie antyretrowirusowe przy zastosowaniu nowoczesnych preparatów gwarantuje praktycznie całkowite zahamowanie namnażania HIV oraz obniżenie do niewykrywalnego poziomu wirumii HIV w surowicy krwi. Ponadto wczesne rozpoczynanie leczenia pozwala zredukować ryzyko powikłań związanych z głębokim niedoborem odporności (AIDS) oraz ciężkich chorób współistniejących niezwiązanych z AIDS: w tym nowotworów, chorób sercowo-naczyniowych i chorób nerek. Korzyścią z prowadzonego efektywnego leczenia jest również poprawa jakości życia osób żyjących z zakażeniem HIV oraz redukcja kosztów leczenia chorób współistniejących.

Obecnie stosowane leki antyretrowirusowe zostały podane w aktualnych wytycznych PTN AIDS 2021 (patrz **Tabela 6**).

Źródło: Rządowy Program Polityki Zdrowotnej leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce na lata 2022-2026 <https://www.gov.pl/web/zdrowie/rzadowy-program-polityki-zdrowotnej-leczenie-antyretrowirusowe-osob-zyjacych-z-wirusem-hiv-w-polsce-na-lata-2022-2026>

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 5. Zestawienie pacjentów objętych Programem leczenia ARV na dzień 31.12.2020 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	229	0	0	0	0
Białystok	275	0	4	1	0
Bydgoszcz	511	2	4	0	0
Chorzów	1537	0	4	2	0
Gdańsk	865	7	12	9	0
Kraków	1236	0	3	0	0
Lublin	176	0	0	0	0
Łańcut	0	0	0	2	0
Łódź	652	6	5	8	0
Opole	113	0	0	0	0
Ostróda	102	0	0	0	0
Poznań dzieci	8	8	0	0	0
Poznań	721	0	0	0	0
Szczecin	601	0	1	3	0
Warszawa	4190	45	12	10	0
Wrocław	387	0	1	0	0
Wrocław dzieci	28	26	0	0	0
Wrocław WCZ	1613	0	10	6	0
Zielona Góra	231	0	2	0	0
Razem:	13 475	94	58	41	0

Według programu polityki zdrowotnej „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce na lata 2022 – 2026”¹¹ liczba pacjentów leczonych lekami antyretrowirusowymi (ARV) w ramach tego programu 31.12.2020 r. wyniosła 13 475 osób.

¹¹ <https://www.gov.pl/attachment/dd64d099-3c7a-44dc-9d5f-26b5fbf76128>

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 dniu 7.12.2021 r. Ze względu na to, że preparat Vocabria został dopuszczony do obrotu w styczniu 2021 r. przez FDA oraz w grudniu 2020 r. przez EMA, wyszukiwanie zawężono do okresu od 2020 do 2021 roku. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 4 wytyczne kliniczne dotyczące terapii antyretrowirusowej u pacjentów zakażonych wirusem HIV: Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS (PTN AIDS) z 2021 r., European AIDS Clinical Society (EACS) z 2021 r., United States Department of Health and Human Services (DHHS) z 2021 r. oraz International Antiviral Society (IAS) z 2020 r.

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.

Kabotegrawir jest wymieniany przez wytyczne PTN AIDS 2021 jako nowa opcja leczenia oraz wytyczne EACS 2021, które wskazują długo działające CAB + RPV poddawane w schemacie co 2 miesiące jako opcję leczenia u pacjentów wymagających zmiany leczenia z supresją HIV-VL < 50 kopii/ml w ciągu ostatnich 6 miesięcy bez oporności w wywiadzie.

DHHS 2021 zaznacza możliwość leczenia długo działającymi, podawanymi domięśniowo kabotegrawirem i rylipiwiryną po uprzedniej supresji wirusa uzyskanej przy innym schemacie leczenia. Panel DHHS nie zaleca CAB/RPV jako terapii początkowej dla osób z HIV, ze względu na brak danych potwierdzających skuteczność tego połączenia u pacjentów nieleczonych wcześniej ART. Należy zaznaczyć, że zalecenia DHHS dotyczą schematu comiesięcznego (CAB+RPV), z uwagi na to, że schemat podawania CAB+RPV nie został zatwierdzony przez FDA, które oczekuje dalszych wyników z długoterminowej obserwacji z badania ATLAS¹². Według DHHS dane z badań ATLAS i FLAIR potwierdzają, że CAB+RPV w schemacie comiesięcznym po doustnej terapii wstępnej, może być stosowany w celu zastąpienia dotychczasowego doustnego schematu ARV u osób z HIV z utrzymującą się supresją wirusa przez 3 do 6 miesięcy (nie określono optymalnego czasu trwania), u pacjentów z dobrą adherencją, brakiem podstawowej oporności na którykolwiek z leków, brakiem wcześniejszych niepowodzeń wirusologicznych; bez aktywnego lub utajonego zakażenia HBV (chyba, że pacjent otrzymuje również aktywny schemat leczenia HBV), z wyjątkiem kobiet w ciąży i planujących dzieci. Również IAS USA 2020 zaleca w warunkach supresji wirusa (przy zmianie ze schematu 3-lekowego) długo działający schemat 2-lekowy

¹² Zgodnie z ulotką dla leku CABENUVA (FDA) CAB + RPV w dawkach 600 mg + 900 mg zalecane są przy rozpoczynaniu terapii, jako dawka inicjująca (analogicznie jak w ChPL) oraz przy przerwie w leczeniu, jako ponowna dawka inicjująca, przy pominięciu iniekcji CAB +RPV w dawkach 400 mg + 600 mg

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/212888s000lbl.pdf

kabotegrawiru i ryłpiwiryny podawanych co 4 tygodnie lub co 8 tygodni (także podano informację, że drugi schemat oczekuje na zatwierdzenie przez organy regulacyjne).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej dot. terapii antyretrowirusowej u pacjentów zakażonych wirusem HIV

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje															
PTN AIDS 2021 (Polska)	<p>Grupy leków stosowanych w leczeniu ARV:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nukleoz(t)ydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy – NRTI (<i>Nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitors</i>), • nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy – NNRTI (<i>Non-Nucleoside reverse transcriptase inhibitors</i>), • inhibitory proteazy – PI (<i>Protease inhibitors</i>), • inhibitory fuzji – FI (<i>Fusion inhibitors</i>), • inhibitory integrazy – InSTI (<i>Integrase inhibitors</i>), • inhibitory koreceptora CCR-5 (<i>CCR-5 inhibitors</i>), • inhibitory wiązania – AI (<i>Attachment inhibitors</i>), • przeciwciała monoklonalne – MAB (<i>Monoclonal antibodies</i>). <p>Leki ARV mogą być podawane doustnie, paraenteralnie włączając krótko i długodziałające preparaty iniekcyjne.</p> <p>W celu poprawy właściwości farmakokinetycznych niektórych inhibitorów proteazy oraz inhibitorów integrazy, stosowane są preparaty wzmacniające – rytonawir (r) oraz kobicystat (COBI). Zarejestrowane są również preparaty złożone składające się z dwóch NRTI: AZT/3TC, ABC/3TC, TDF/FTC, TAF/FTC, dwóch NRTI i jednego NNRTI: TDF/FTC/EFV, TDF/FTC/RPV, TAF/FTC/RPV, TDF/3TC/DOR, dwóch NRTI i jednego InSTI: ABC/3TC/DTG, TAF/FTC/EVG/COBI, TDF/FTC/EVG/COBI, TAF/FTC/BIC oraz dwóch NRTI z PI: TAF/FTC/DRV/COBI. Zarejestrowano również długodziałające preparaty iniekcyjne – kabotegrawir i ryłpiwiryna oraz przedstawiciela nowej klasy leków – fostemsawir.</p>															
	<p>Tabela. Zarejestrowane i aktualnie stosowane INSTI w Polsce leki antyretrowirusowe i ich symbole</p>															
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="314 1039 544 1122">NRTI</th> <th data-bbox="544 1039 671 1122">NNRTI</th> <th data-bbox="671 1039 799 1122">PI</th> <th data-bbox="799 1039 919 1122">FI</th> <th data-bbox="919 1039 1054 1122">InSTI</th> <th data-bbox="1054 1039 1198 1122">Inhibitory koreceptora CCR-5</th> <th data-bbox="1198 1039 1358 1122">AI</th> <th data-bbox="1358 1039 1453 1122">MAB</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="314 1122 544 1393">Abakawir (ABC) Emtrycytabina (FTC) Lamiwudyna (3TC) Dizoproksyl tenofowiru (TDF) Alafenamid tenofowiru (TAF) Azydotymidyna/zydowudyna (AZT)</td> <td data-bbox="544 1122 671 1393">Efawirenz (EFV) Etrawiryna (ETV) Newirapina (NVP) Rylpiwiryna (RPV) Dorawiryna (DOR)</td> <td data-bbox="671 1122 799 1393">Atazanawir (ATV) Darunawir (DRV) Lopinawir (LPV/r) Ritonawir (r)[#] Sakwinawir (SQV)</td> <td data-bbox="799 1122 919 1393">Enfuwiryd (ENF)</td> <td data-bbox="919 1122 1054 1393">Raltegrawir (RAL) Elwitegrawir (EVG) Dolutegrawir (DTG) B ktegawir (BIC) Kabotegrawir (CAB)</td> <td data-bbox="1054 1122 1198 1393">Marawirok (MVC)</td> <td data-bbox="1198 1122 1358 1393">Fostemsawir (FOS)</td> <td data-bbox="1358 1122 1453 1393">Ibalizu mab</td> </tr> </tbody> </table>	NRTI	NNRTI	PI	FI	InSTI	Inhibitory koreceptora CCR-5	AI	MAB	Abakawir (ABC) Emtrycytabina (FTC) Lamiwudyna (3TC) Dizoproksyl tenofowiru (TDF) Alafenamid tenofowiru (TAF) Azydotymidyna/zydowudyna (AZT)	Efawirenz (EFV) Etrawiryna (ETV) Newirapina (NVP) Rylpiwiryna (RPV) Dorawiryna (DOR)	Atazanawir (ATV) Darunawir (DRV) Lopinawir (LPV/r) Ritonawir (r) [#] Sakwinawir (SQV)	Enfuwiryd (ENF)	Raltegrawir (RAL) Elwitegrawir (EVG) Dolutegrawir (DTG) B ktegawir (BIC) Kabotegrawir (CAB)	Marawirok (MVC)	Fostemsawir (FOS)
NRTI	NNRTI	PI	FI	InSTI	Inhibitory koreceptora CCR-5	AI	MAB									
Abakawir (ABC) Emtrycytabina (FTC) Lamiwudyna (3TC) Dizoproksyl tenofowiru (TDF) Alafenamid tenofowiru (TAF) Azydotymidyna/zydowudyna (AZT)	Efawirenz (EFV) Etrawiryna (ETV) Newirapina (NVP) Rylpiwiryna (RPV) Dorawiryna (DOR)	Atazanawir (ATV) Darunawir (DRV) Lopinawir (LPV/r) Ritonawir (r) [#] Sakwinawir (SQV)	Enfuwiryd (ENF)	Raltegrawir (RAL) Elwitegrawir (EVG) Dolutegrawir (DTG) B ktegawir (BIC) Kabotegrawir (CAB)	Marawirok (MVC)	Fostemsawir (FOS)	Ibalizu mab									
<p>[#] Lek stosowany wyłącznie jako preparat wzmacniający</p> <p><u>Wybór opcji terapeutycznej – pierwszy zestaw cART</u></p> <p>Wszystkie zalecane pierwszorazowe schematy leczenia zawierają dwa NRTI w połączeniu z: inhibitorem integrazy (InSTI, NNRTI lub PI wzmacnianym rytonawirem (r)/kobicystatem (COBI). Pod uwagę są brane jedynie leki zatwierdzone przez EMEA.</p> <p>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. Należy wziąć pod uwagę możliwość stosowania wybranych preparatów do szybkiego włączenia („<i>rapid start</i>”), po pobraniu ale bez oczekiwania na wyniki badań podstawowych, wirusologicznych (poziom wirerii HIV), immunologicznych (liczba limfocytów CD4 i CD8) oraz genotypowania. Do takiego leczenia mogą być stosowane trójlekowe skojarzenia zawierające InSTI z wysoką barierą genetyczną lub wzmacniane PI. W przypadku podejrzenia kryptokozycy, cytomegalii lub gruźlicy terapia „<i>rapid</i>” nie jest rekomendowana.</p> <p><u>Wybór terapii do rozpoczęcia cART</u></p> <p>Podejmując decyzję, który schemat wybrać czy zawierający NNRTI, PI, InSTI lub inny zestaw należy uwzględnić ich zalety i wady poszczególnych leków.</p> <p><u>Wybór leków NRTI</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 																

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>wyjątkiem połączenia ABC/3TC/DTG. Badania kliniczne wykazały, że 25 mg TAF i 300 mg TDF mają podobnie silne działanie przeciwwirusowe.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Preparaty zawierające TAF nie są rekomendowane przy eGFR < 30 mL/min. • ABC jest przeciwwskazany u osób posiadających allel HLA B*5701, który należy oznaczyć przed wdrożeniem leczenia tym lekiem. Nawet w przypadku niestwierdzenia obecności allelu HLA B*5701 jest obowiązkowe wyjaśnienie pacjentowi objawów reakcji nadwrażliwości ze względu na potencjalne zagrożenie dla życia związane z tym działaniem niepożądanym. ABC może mieć potencjalny związek z występowaniem zawałów serca. • Istnieje związek ze stosowaniem TDF a nefrotoksycznością oraz odwapnieniem kości (na przykład mniejszy spadek wartości BMD w grupie pacjentów leczonych TDF/FTC/EVG/COBI w porównaniu z grupą ATV/RTV+ TDF/FTC), podczas gdy leczenie z zastosowaniem alafenamidu tenofowiru ogranicza występowanie tych powikłań. Badania kliniczne wykazały potencjalnie niższe ryzyko nerkowych i kostnych działań niepożądanych w przypadku stosowania TAF w porównaniu do TDF, gdyż stężenie tenofowiru w surowicy po zastosowaniu TAF wynosi około jedną dziesiątą stężenia osiąganego przez TDF, przy jednoczesnym około 7-krotnie wyższych wewnątrzkomórkowych stężeniach tenofowiru i niższych stężeniach w nerkach i kościach. <p><i>Wybór PI</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Za stosowaniem inhibitorów proteazy wspomaganym rytonawirem przemawiają liczne dane dotyczące skuteczności i wysoka bariera genetyczna (rzadkie występowanie niepowodzenia wirusowego leczenia związanego z selekcją oporności). Dotychczasowe badania porównujące stosowania zalecanych PI/r wykazały podobną ich skuteczność z różnym profilem tolerancji leczenia. Badania historyczne dotyczyły porównania LPV/r z ATV/r (CASTLE) [12], DRV/r (ARTEMIS), FVP/r (KLEN), SQV/r (GEMINI) – za wyjątkiem FVP/r uzyskano poprawę tolerancji leczenia zarówno w zakresie profilu lipidowego, jak i tolerancji ze strony przewodu pokarmowego. • Ze względu na ilość działań niepożądanych i tolerancję leczenia jako lek preferowany z tej grupy do rozpoczynania leczenia PTN AIDS rekomenduje złożenia zawierające DRV/r lub DRV/COBI. Zarejestrowane jest jednotabletkowe połączenie 2NRTI – FTC/TAF z DRV/COBI, które wykazało się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa w zakresie nefrotoksyczności i wpływu na układ kostny. U osób stosujących DRV należy zwrócić szczególną uwagę na wywiad w kierunku uczulenia na sulfonamidy ze względu na ryzyko alergii krzyżowej. • Połączenia zawierające wzmacniane ATV, LPV oraz DRV w połączeniach z abakwirem mogą być wdrażane wyłącznie jako terapie alternatywne. <p><i>Wybór NNRTI</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Stosowanie NNRTI jest związane wysoką skutecznością leczenia oraz korzystnym profilem metabolicznym w przypadku stosowania RPV i DOR. Preparaty z grupy NNRTI są zarejestrowane do leczenia zakażeń HIV-1. • Wadą terapii opartych na NNRTI jest niska bariera genetyczna, oporność krzyżowa pomiędzy NNRTIs pierwszej generacji, oraz możliwość ich stosowania wyłącznie przy udowodnieniu pełnej wrażliwości genotypowej na leki. Dlatego, przed rozpoczęciem leczenia lekami z tej grupy konieczne jest wykonanie genotypowania (sekwencjonowania HIV) ze względu na możliwość wystąpienia pierwotnej (obecnej przed leczeniem) lekooporności na tą klasę leków. • Aktualnie rekomendowanymi preparatami u pacjentów nieleczonych jest DOR. • Dorawiryna (DOR) nie posiada ograniczenia stosowania związanego z wiremiami HIV przed leczeniem, może być przyjmowany niezależnie od posiłków oraz w skojarzeniu z preparatami zobojętniającymi sok żołądkowy – zarówno inhibitorami H2 jak i pompy protonowej. Badania w zakresie skuteczności wykazały podobną skuteczność DOR w porównaniu z DRV+r lub EFV (w skojarzeniu z 2 preparatami NRTI). Dorawiryna może być stosowana zarówno jako preparat złożony TDF/3TC/DOR jak w skojarzeniu z innymi dwoma preparatami z grupy NRTI. Dane wskazują na wyższą barierę lekooporności dla tego leku w porównaniu z innymi NNRTI. Niewielki wzrost masy ciała pacjentów przy zastosowaniu dorawiryny wydaje się być dodatkowo istotnym elementem w terapii uwzględniającej RRV. • W złożeniach alternatywnych można stosować NVP, EFV lub RPV. NVP ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia skórnych reakcji alergicznych i ciężkiej hepatotoksyczności należy stosować ze szczególną ostrożnością u kobiet z CD4 >250 kom/mm³ oraz mężczyzn z CD4 >400 kom/mm³. Ze względu na niską barierę genetyczną, korzystnym wyborem jest stosowanie NVP o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę (NVP 1x dz). Z kolei stosowanie EFV ma udowodniony związek z ryzykiem zachowań samobójczych szczególnie u osób z chorobą psychiczną w wywiadzie. • RPV nie powinna być stosowana w leczeniu pacjentów z HIV RNA >100 000 kopii/ml i zaleca się jej przyjmowanie z pełnowartościowym posiłkiem. W przypadku stosowania RPV z antagonistami H2 powinny być one stosowane minimum 12 godzin przed lub 4 godziny po zastosowaniu leku, preparatu nie można łączyć z inhibitorami pompy protonowej. <p><i>Wybór InSTI</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zalety leków z tej grupy to wysoka skuteczność i szybsze obniżenie replikacji wirusa w porównaniu z NNRTI i PI, niskie ryzyko zaburzeń metabolicznych, potencjalnie mała ilość interakcji lekowych, przekładające się na wysokie bezpieczeństwo terapii lekami z tej grupy. Obecnie zarejestrowane są cztery leki z tej klasy: DTG, EVG, RAL, BIC. Niektóre wady leków z tej grupy to niska bariera genetyczna w przypadku EVG,RAL, dodatkową wadą RAL było stosowanie leku 2 razy na dobę.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Obecnie zarejestrowana jest RAL tabletki do stosowania 1*/dobę w dawce 1200 mg, która może być stosowana do rozpoczęcia leczenia ARV. • Wszystkie preparaty z tej grupy posiadają ograniczenie związane z jednoczesnym przyjmowaniem preparatów wapnia, glinu i magnezu. Należy zwrócić szczególną uwagę na przeciwwskazanie związane ze stosowaniem DTG u kobiet planujących ciążę. • Zarejestrowane jednotabletkowe preparaty złożone do stosowania jako terapia pierwszego wyboru to: ABC/3TC/DTG, TAF/FTC/BIC oraz 3TC/DTV • TAF/FTC/BIC jest zarejestrowany w leczeniu dorosłych zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1) bez potwierdzonych mutacji lekooporności na związanej z opornością na klasę InSTI lub inne składniki preparatów. Jest to opcja terapeutyczną łączącą 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. • W przypadku terapii dwulekowej z zastosowaniem DTG+3TC skuteczność u pacjentów dotychczas nieleczonych była podobna jak DTG + TDF/FTC niezależnie od poziomu wirerii HIV-1 przed leczeniem przy korzystnym profilu kostnym i nerkowym. DTG+3TC nie może być stosowane u pacjentów z dodatnim antygenem HBs. Przed zastosowaniem tego połączenia należy wykonać badanie lekooporności. • DTG w połączeniu z dwoma NRTI stosowany raz na dobę, charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa i wysoką skutecznością leczenia. W przypadku zestawów zawierających DRV/r+2NRTI oraz EFV+2NRTI w porównaniu z DTG+2NRTI wykazano wyższą skuteczność i tolerancję leczenia zestawów zawierających DTG. Należy zauważyć, że w badaniach obserwacyjnych wykazano wyższy odsetek występowania zaburzeń o charakterze neuropsychiatrycznym prowadzących do zaprzestania leczenia u pacjentów podczas 12 miesięcy stosowania DTG niż u pacjentów stosujących inne InSTI. Należy zwrócić szczególną uwagę na te grupy pacjentów w związku z blisko trzy razy większym odsetkiem przerwania leczenia z przyczyn neuropsychiatrycznych w grupie kobiet i osób starszych niż u pozostałych badanych. Istotne jest także zwrócenie uwagi na zwiększone występowanie tych zdarzeń podczas jednoczesnego stosowania ABC. • Aktualnie ukazało się wiele doniesień związanych ze wzrostem masy ciała po zastosowaniu inhibitorów integrazy nowszych generacji (DTG i BIC) szczególnie w złożeniach zawierających TAF. • TDF/FTC/EVG/COBI jest rekomendowany jako złożenie alternatywne; nie jest rekomendowany do rozpoczęcia leczenia przy eGFR < 90 mL/min. Preparat ten jest zarejestrowany do stosowania w leczeniu dorosłych i młodzieży (w wieku 12 lat i starszych, o masie ciała co najmniej 35 kg) bez potwierdzonych mutacji lekooporności na związanej z opornością na klasę InSTI lub inne składniki preparatów. <p>Inne schematy zalecane w szczególnych sytuacjach klinicznych</p> <p>Schematy alternatywne uwzględniają dodatkowo kolejne leki z grupy InSTI i możliwość leczenia w terapii pierwszorazowej bez zastosowania NRTI. Zastosowanie DRV/r w połączeniu z RAL jest opcją leczenia dla pacjentów z wyjściowym poziomem limfocytów CD4 powyżej 200 komórek/mm³ i z wiracją HIV RNA poniżej 100000 kopii/ml – wyniki badania NEAT 001, pozwalając na potencjalne zmniejszenie ryzyka uszkodzenia układu kostnego i nerek.</p> <p>Kolejną możliwością leczenia jest połączenie LPV/r +3TC w leczeniu początkowym, jednakże ze względu na niewielkie doświadczenia w tego typu leczeniu (jedno randomizowane badanie) wymaga ono długofalowych obserwacji. Zastosowanie preparatów zawierających ABC w połączeniu z RAL, DRV mogą być rozważone jako terapie alternatywne.</p> <p><u>Leczenie antyretrowirusowe – zmiana w przypadku nieskuteczności wirusologicznej. Dual-terapia w optymalizacji leczenia ARV.</u></p> <p>Terapię ARV należy zmienić natychmiast w przypadku wystąpienia objawów niepożądanych zagrażających życiu.</p> <p>Powodem zmiany terapii ARV może być:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nieskuteczność terapii, • un knięcie krótkoterminowej toksyczności (działania niepożądane, interakcje lekowe, planowana ciąża), • un knięcie długoterminowej toksyczności (wystąpienie chorób układu krążenia, metabolicznych i innych), • poprawa adherencji, • uproszczenie terapii np.: zmniejszenie liczby przyjmowanych tabletek i preparatów, na życzenie pacjenta, • obniżenie kosztów terapii. <p>Ocenę skuteczności terapii, a także możliwych działań niepożądanych należy przeprowadzić po raz pierwszy po 4-8 tygodniach.</p> <p>Terapia ARV powinna być optymalizowana pod względem genotypowej lekowrażliwości z uwzględnieniem wszystkich dotychczasowych wyników lekooporności.</p> <p>Definicja skutecznej terapii ARV u osób u których zmieniono terapię jest taka sama jak przy rozpoczynaniu terapii:</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia skuteczna wirusologicznie oznacza osiągnięcie HIV RNA <50 kopii/ml po 6 miesiącach leczenia. U pacjentów, u których z początkową wiremią HIV RNA > 100 000 – 500 000 kopii/mL oczekiwany czas osiągnięcia pełnej supresji wirusologicznej może być dłuższy niż 6 miesięcy. <p>Definicja nieskutecznej terapii ARV:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia jest nieskuteczna wirusologicznie, gdy wiremia HIV RNA wynosi > 50 kopii/ml po 6 miesiącach od jej rozpoczęcia <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiremia HIV RNA wynosi > 50 kopii/ml w 2 kolejnych oznaczeniach wykonanych co 4-6 tygodni po osiągnięciu pełnej supresji wirusologicznej. <p>Przy HIV RNA>50 kopii/ml niezbędna jest ocena:</p> <ul style="list-style-type: none"> • adherencji, • interakcji lekowych oraz żywieniowych. Obecności mutacji przy HIV RNA>200 kopii/ml lub niższym w zależności od dostępnych metod. <p>W ocenie adherencji należy uwzględnić następujące czynniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • choroby współistniejące, • nadużywanie substancji psychoaktywnych, • wcześniejsze niepowodzenia terapeutyczne, które mogły być wywołane brakiem adherencji, • działania niepożądane stosowanej terapii. <p><i>Zmiana terapii antyretrowirusowej – część szczegółowa</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Podobnie jak wybór pierwszej terapii, zmiana schematu terapeutycznego powinna opierać się na indywidualnej ocenie i być dostosowana do potrzeb i możliwości pacjenta. • Zmiana terapii na preparaty jednodawkowe u pacjentów leczonych skutecznie HIV RNA <50 kopii/ml może przynieść poprawę adherencji. • Nie jest zalecane rozdzielanie terapii jednodawkowej na poszczególne składniki preparatu. <p>Zmiana terapii antyretrowirusowej może dotyczyć:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjentów skutecznie leczonych ARV <p>U pacjentów przyjmujących PI/b zamiana preparatu z tej grupy na NNRTI lub InSTI może być korzystna ze względu na lepszy profil metaboliczny. Zmiana terapii na leki długo działające w iniekcjach może być korzystna dla pacjentów z różnych powodów, obejmujących lecz nieograniczających się tylko do zmniejszenia liczby stosowanych tabletek, ujawnienia statusu zakażenia HIV lub stygmatyzacji związanej z codziennym przyjmowaniem leków doustnych oraz w celu poprawy jakości życia. U pacjentów leczonych skutecznie można skorzystać z modułu ułatwiającego wybór nowej terapii: <i>HIV SWITCH DECISION TOOL: Expert Guidance on Switching ART in Virologically Suppressed Patients</i> – clinicaloptions.com/HIVSwitch.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjentów nieskutecznie leczonych ARV <ul style="list-style-type: none"> ○ Nowy schemat terapii powinien zawierać minimum 2, a najlepiej 3 aktywne leki ARV. Jeśli dostępne są mniej niż 2 aktywne leki ARV należy rozważyć odłożenie zmiany terapii, z wyjątkiem pacjentów z liczbą limfocytów CD4 < 100 kom/μl lub z wysokim ryzykiem pogorszenia klinicznego. W tej grupie pacjentów celem terapii jest utrzymanie częściowej supresji HIV RNA (>1 log). ○ Niezależnie od obecności mutacji lekooporności, w przypadku nieskuteczności wirusowej nowy schemat powinien zawierać leki o wysokiej barierze genetycznej (PI/b, DTG, BIC). W przypadku preparatów złożonych zawierających leki z tej grupy należy zwrócić szczególną uwagę na lekowrażliwość wszystkich preparatów zawartych w kombinacji. ○ W przypadku obecności mutacji M184V/I należy, w szczególnych sytuacjach, rozważyć kontynuację leczenia 3TC lub FTC, ponieważ mutacja ta zmniejsza aktywność replikacyjną HIV. ○ Przy ograniczonych możliwościach terapeutycznych należy rozważyć terapie eksperymentalne, nowe leki lub będące w trakcie badań klinicznych unikając funkcjonalnej monoterapii (jednego aktywnego leku ARV). Obecnie nowo zarejestrowanymi lekami, które mogą być stosowane w tej sytuacji są ibalizumab i fostemsavir. ○ Jeżeli możliwe jest zastosowanie wielu opcji terapeutycznych należy brać pod uwagę łatwość przyjmowania, ryzyko rozwoju toksyczności, interakcje międzylekowe oraz przyszłe terapie ratunkowe. ○ Jeżeli terapia zawiera leki z grupy NNRTI (EFV, DOR lub ETV) to po jej zamianie na zestaw bez NNRTI, należy uwzględnić możliwość interakcji lekowych, gdyż stężenie leków NNRTI utrzymuje się w organizmie przez 1-3 tygodni po zakończeniu ich przyjmowania. ○ Nie jest zalecana zmiana leczenia na InSTI o niskiej barierze genetycznej lub niewzmocnianych inhibitorów proteazy (z powodu ryzyka zarchiwizowanej lekooporności). • Pozostałe zasady zmian terapii

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Jeżeli zakładamy zmianę terapii ze stosowanego TDF, TAF lub 3TC na inny lek konieczne jest sprawdzenie statusu zakażenia HBV. ○ Należy unikać odstawiania TDF, TAF lub 3TC u osób z zakażeniem HBV, gdyż może to doprowadzić do zaostrzenia tego zakażenia. ○ Przy zmianie terapii na TAF ważne jest zwrócenie uwagi na możliwość wystąpienia zaburzeń lipidowych. Patrz rozdział o działaniach niepożądanych leków ARV. <p>W trakcie trwania zakażenia tropizm HIV może ulegać zmianie, dlatego zastosowanie nowej terapii z użyciem antagonisty receptora CCR5 powinno być zawsze poprzedzone wykonaniem testu tropizmu HIV.</p> <p><i>Monoterapia preparatami ARV</i></p> <p>Nie jest rekomendowana w żadnej sytuacji klinicznej.</p> <p><i>Terapia dwulekowa</i></p> <p>Terapia dwulekowa może być stosowana po uwzględnieniu historii leczenia, skuteczności wirusologicznej i wyników lekooporności. Dopuszcza się stosowanie wymienionych poniżej schematów w terapii dwulekowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3TC+ATV/b • 3TC+DRV/b • 3TC+DTG • DTG+RPV • RPV+DRV/b • DTG+DRV/b <p>Terapia dwulekowa nie powinna być stosowana u pacjentów zakażonych HBV.</p> <p><i>Terapie niezalecane</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia 2-lekowa np.: 1 NRTI+1 NNRTI, 2 PI/b • 1 NRTI+1 PI • 1 NRTI+RAL • 2 NRTIs • 3 NRTIs • MVC+RAL • MVC+PI/b • RAL+ATV/b • Terapia przerywana <p><u>Leczenie antyretrowirusowe u kobiet w wieku rozrodczym i kobiet w ciąży</u></p> <p>W standardzie postępowania z ciężarną zakażoną HIV należy odnieść się do podstawowych informacji klinicznych. Są nimi: stan zaawansowania zakażenia kobiety, dotychczasowe leczenie antyretrowirusowe lub jego brak oraz zaawansowanie ciąży. W odniesieniu do tych informacji należy przyjąć odpowiedni schemat postępowania.</p> <p><i>Kobieta ciężarna dotychczas nieleczona ART</i></p> <p>Zaleca się włączenie terapii ART u każdej dotychczas nieleczonej ciężarnej zakażonej HIV tak szybko, jak to jest możliwe.</p> <p>Wskazania do rozpoczęcia ART dotyczące stanu zdrowia samej ciężarnej nie różnią się od ogólnych wskazań do rozpoczęcia terapii u osób zakażonych HIV. Badanie lekooporności u ciężarnej wskazane jest przed włączeniem leczenia lub w przypadku niepowodzenia leczenia, podobnie jak pacjentów „naiwnych” (nigdy nie leczonych).</p> <p><i>Kobieta zachodząca w ciążę na terapii ART</i></p> <p>Priorytetem u kobiety, która zachodzi w ciążę w trakcie skutecznego leczenia ART jest utrzymanie jego efektywności i tolerancji. Należy zweryfikować schemat leczenia, tak aby nie zawierał leków o suboptymalnym profilu terapeutycznym, a więc przede wszystkim leków boostowanych kobicystatem. Nie jest wymagane wyeliminowanie ze schematu terapeutycznego DTG jeżeli stwierdzenie ciąży następuje po 8 tygodniu. Nie ma konieczności modyfikacji leczenia TAF u kobiety wcześniej przyjmującej ten lek w schemacie ART. Przy zmianie terapii należy uwzględnić historię skuteczności i tolerancji wcześniejszych opcji terapeutycznych.</p> <p><i>Źródło: Raport: OT.430.3.2021</i></p>

<p>EACS 2021 (Europa)</p>	<p>Wszystkie zalecenia są oparte na dowodach, gdy tylko jest to możliwe, oraz na opiniach ekspertów w rzadkich przypadkach, gdy adekwatne dowody są niedostępne. Wytyczne nie zawierają formalnych ocen dowodów, panele podejmują decyzje w drodze konsensusu lub głosowania, gdy jest to konieczne, i nie są publikowane wyniki głosowań ani rozbieżności, jeśli takie wystąpią.</p> <p>Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rozpoczęcie ART jest zalecane dla wszystkich osób żyjących z HIV (PLWH), niezależnie od liczby komórek CD4, w celu zmniejszenia zachorowalności i śmiertelności związanej z zakażeniem wirusem HIV oraz w celu zapobiegania przenoszeniu wirusa HIV. • Coraz więcej dowodów wskazuje na to, że rozpoczęcie ART tego samego dnia po ustaleniu diagnozy zakażenia HIV jest wykonalne i akceptowalne dla PLWH. Niemniej jednak ocena gotowości do rozpoczęcia ART jest niezbędna, aby umożliwić PLWH wyrażenie swoich preferencji i nie odczuwanie presji do natychmiastowego rozpoczęcia ART, chyba że jest to klinicznie wskazane. <p>Zalecenia dotyczące rozpoczęcia ART w PLWH z przewlekłą infekcją bez wcześniejszej ekspozycji na ART</p> <ul style="list-style-type: none"> • ART jest zalecany niezależnie od liczby CD4. W niektórych sytuacjach (np. niższa liczba komórek CD4 lub ciąża) istnieje pilniejsza potrzeba natychmiastowego rozpoczęcia ART.: <ul style="list-style-type: none"> ○ U osób z zakażeniami oportunistycznymi (ang. <i>Opportunistic Infections</i>, OI) rozpoczęcie ART może być odroczone w czasie. ○ Możliwym wyjątkiem od natychmiastowego rozpoczęcia ART mogą być osoby kontrolujące HIV, osoby z wysoką liczbą komórek CD4 i HIV-VL < 1000 kopii/ml, chociaż nawet u takich osób wykazano, że rozpoczęcie ART zwiększa liczbę komórek CD4, zmniejsza stan zapalny, zmniejsza ryzyko zdarzeń klinicznych i zapobiegać przenoszeniu HIV. ○ Testowanie oporności genotypowej jest zalecane przed rozpoczęciem ART, najlepiej w momencie diagnozy HIV. Testy genotypowe nie powinny opóźniać rozpoczęcia ART (można je ponownie dostosować po wynikach testów genotypowych). ○ Jeśli konieczne jest rozpoczęcie ART przed uzyskaniem wyników badań genotypowych, zaleca się wybór schematu pierwszego rzutu z wysoką barierą oporności, w tym PI/b lub INSTI drugiej generacji. ○ To, czy osobom nowo zdiagnozowanym proponuje się szybkie rozpoczęcie ART, możliwe tego samego dnia, czy odroczenie do czasu oceny uzupełniającej, zależy od warunków i okoliczności medycznych, wskazań medycznych do pilniejszego rozpoczęcia ART i ryzyka utraty opieki. Aby zmniejszyć straty w okresie obserwacji między diagnozą a rozpoczęciem ART, należy zająć się barierami strukturalnymi opóźniającymi proces. <p>Pierwotna infekcja HIV (ang. <i>Primary HIV Infection</i>, PHI)</p> <p>Definicja PHI:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ekspozycja wysokiego ryzyka w ciągu ostatnich 6 tygodni oraz • wirus wykrywalny w osoczu (p24 Ag i/lub HIV-RNA) i/lub • ewoluująca reaktywność przeciwciał anti-HIV (od negatywnej lub nieokreślonej do pozytywnej) • z objawami klinicznymi lub bez. <p>Rozpoczęcie leczenia</p> <p>Leczenie PHI jest zalecane dla wszystkich PLWH.</p> <p>Rekomendacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Poprawa klinicznych objawów PHI, jeśli występuje, zwłaszcza ciężkich objawów ogólnych i/lub choroby neurologicznej. • Korzyści z wczesnej terapii: <ul style="list-style-type: none"> ○ wirusologiczne: zmniejszenie wartości zadanej HIV-VL i wielkości rezerwuaru wirusa; redukcja wirusowej ewolucji genetycznej ○ immunologiczne: zmniejszenie aktywacji immunologicznej i stanów zapalnych; zachowanie funkcji odpornościowej i integralności tkanki limfatycznej; prawdopodobnie ochrona neurologiczna i jelitowa; możliwe wzmocnienie kontroli pozabiegowej i odpowiedzi na przyszłe strategie eradykacyjne • Zwykle krótki odstęp między identyfikacją PHI a liczbą komórek CD4 < 500 komórek/μl. • Potencjalne korzyści z leczenia dla społeczności: zmniejszone ryzyko transmisji. Większość infekcji przenoszonych jest przez osoby, które nie są świadome swojego zakażenia HIV. • Zmniejszony niepokój i ułatwione ujawnianie się kontaktom. PLWH należy pouczyć o wskazaniach i korzyściach z rozpoczęcia leczenia tak szybko, jak to możliwe, pomimo braku wykazanych lepszych długoterminowych korzyści klinicznych. Po rozpoczęciu leczenia należy je kontynuować. Nie zaleca się kolejnej przerwy. <p>Strategie zmiany leczenia dla osób z supresją wirusologiczną</p> <p>U osób z supresją HIV-VL < 50 kopii/ml w ciągu ostatnich 6 miesięcy tylko wtedy, gdy stwierdzono gdy istnieje:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) brak oporności w przeszłości i b) odporność na HBV lub w przypadku jednoczesnego szczepienia przeciwko HBV <p>zaleca się terapię skojarzone (poparte dużymi RCT lub metaanalizami)</p>
--------------------------------------	---

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje										
	<p>- DTG + RPV - XTC + DTG - XTC + DRV/b - długo działające CAB + RPV oddawane w schemacie co 2 miesiące</p> <p>oraz terapie skojarzone poparte wynikami niewielkich badań (schematy te powinny być wskazane tylko u osób niekwalifikujących się do innych terapii skojarzonych z powodu nietolerancji lub oporności na inne leki)</p> <p>- DRV/b + RPV - DRV/b + DTG</p> <p><i>Leczenie kobiet w ciąży żyjących z HIV lub kobiet rozważających ciążę</i></p> <p>Tabela. Scenariusze dla kobiet w ciąży lub kobiet, które chcą zajść w ciążę</p> <table border="1" data-bbox="316 616 1449 1552"> <tr> <td data-bbox="316 616 614 1227">Kobiety, które planują zajść w ciążę lub będące w ciąży, będące już na ARV</td> <td data-bbox="614 616 1449 1227"> <ul style="list-style-type: none"> Należy utrzymać ART: Głównym celem ART podczas ciąży jest utrzymanie skuteczności leczenia, zarówno z korzyścią dla kobiet, jak i ryzykiem przeniesienia HIV. Na czas ciąży można tymczasowo zmienić ART na preferowane kombinacje zalecane dla kobiet w ciąży, które wcześniej nie stosowały ART. Decyzja o zmianie ART powinna być zindywidualizowana, biorąc pod uwagę historię leczenia, stosowanie się do zaleceń i tolerancję danej osoby oraz rozważona z potencjalnym ryzykiem wynikającym z ekspozycji na ART lub nieoptymalnej farmakokinetyki w ciąży. Jeśli celem zmiany leczenia są niewystarczające dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności w ciąży, należy to wyjaśnić kobiecie w ciąży i wziąć pod uwagę jej decyzję/chęć zmiany dotychczasowego schematu leczenia: <ul style="list-style-type: none"> Niższe stężenie w surowicy obserwowano u osób otrzymujących terapie wzmocnione COBI, DRV/r qd i RPV, Nie ma wystarczających danych dotyczących ciąży BIC, EVG, DOR, raz na dobę RAL i schematów podwójnych. Kobiety w ciąży powinny być monitorowane co miesiąc lub co dwa miesiące (w zależności od przestrzegania zaleceń i czasu trwania supresji wirusologicznej) i możliwie najbliżej przewidywanej daty porodu. HIV-VL należy testować co dwa miesiące ciąży, włączając 36. tydzień ciąży. </td> </tr> <tr> <td data-bbox="316 1227 614 1283">Kobiety będące w ciąży, wcześniej nieleczone ARV</td> <td data-bbox="614 1227 1449 1283"> <ul style="list-style-type: none"> Zdecydowanie zalecane jest jak najszybsze rozpoczęcie ART. </td> </tr> <tr> <td data-bbox="316 1283 614 1391">Kobiety, których obserwacja rozpoczyna się późno (w drugim lub trzecim trymestrze)</td> <td data-bbox="614 1283 1449 1391"> <ul style="list-style-type: none"> Należy rozpocząć natychmiast ART i rozważyć RAL lub DTG jako preferowany wybór, aby uzyskać szybki spadek HIV-VL i upewnić się, że HIV-VL jest niewykrywalny do czasu porodu. </td> </tr> <tr> <td data-bbox="316 1391 614 1469">Kobiety, u których HIV-VL nie jest niewykrywalny w trzecim trymestrze</td> <td data-bbox="614 1391 1449 1469"> <ul style="list-style-type: none"> Należy wykonać testy oporności i rozważyć zmianę lub dodanie INSTI (RAL lub DTG), jeśli nie jest w tej klasie, aby uzyskać szybki spadek HIV-VL. </td> </tr> <tr> <td data-bbox="316 1469 614 1552">Kobiety, u których HIV-VL wynosi > 50 kopii/ml w 34.-36. tygodniu ciąży</td> <td data-bbox="614 1469 1449 1552"> <ul style="list-style-type: none"> Możliwe cięcie cesarskie planowane w 38. tygodniu. </td> </tr> </table> <p><i>Źródło: Raport: OT.430.3.2021</i></p>	Kobiety, które planują zajść w ciążę lub będące w ciąży, będące już na ARV	<ul style="list-style-type: none"> Należy utrzymać ART: Głównym celem ART podczas ciąży jest utrzymanie skuteczności leczenia, zarówno z korzyścią dla kobiet, jak i ryzykiem przeniesienia HIV. Na czas ciąży można tymczasowo zmienić ART na preferowane kombinacje zalecane dla kobiet w ciąży, które wcześniej nie stosowały ART. Decyzja o zmianie ART powinna być zindywidualizowana, biorąc pod uwagę historię leczenia, stosowanie się do zaleceń i tolerancję danej osoby oraz rozważona z potencjalnym ryzykiem wynikającym z ekspozycji na ART lub nieoptymalnej farmakokinetyki w ciąży. Jeśli celem zmiany leczenia są niewystarczające dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności w ciąży, należy to wyjaśnić kobiecie w ciąży i wziąć pod uwagę jej decyzję/chęć zmiany dotychczasowego schematu leczenia: <ul style="list-style-type: none"> Niższe stężenie w surowicy obserwowano u osób otrzymujących terapie wzmocnione COBI, DRV/r qd i RPV, Nie ma wystarczających danych dotyczących ciąży BIC, EVG, DOR, raz na dobę RAL i schematów podwójnych. Kobiety w ciąży powinny być monitorowane co miesiąc lub co dwa miesiące (w zależności od przestrzegania zaleceń i czasu trwania supresji wirusologicznej) i możliwie najbliżej przewidywanej daty porodu. HIV-VL należy testować co dwa miesiące ciąży, włączając 36. tydzień ciąży. 	Kobiety będące w ciąży, wcześniej nieleczone ARV	<ul style="list-style-type: none"> Zdecydowanie zalecane jest jak najszybsze rozpoczęcie ART. 	Kobiety, których obserwacja rozpoczyna się późno (w drugim lub trzecim trymestrze)	<ul style="list-style-type: none"> Należy rozpocząć natychmiast ART i rozważyć RAL lub DTG jako preferowany wybór, aby uzyskać szybki spadek HIV-VL i upewnić się, że HIV-VL jest niewykrywalny do czasu porodu. 	Kobiety, u których HIV-VL nie jest niewykrywalny w trzecim trymestrze	<ul style="list-style-type: none"> Należy wykonać testy oporności i rozważyć zmianę lub dodanie INSTI (RAL lub DTG), jeśli nie jest w tej klasie, aby uzyskać szybki spadek HIV-VL. 	Kobiety, u których HIV-VL wynosi > 50 kopii/ml w 34.-36. tygodniu ciąży	<ul style="list-style-type: none"> Możliwe cięcie cesarskie planowane w 38. tygodniu.
Kobiety, które planują zajść w ciążę lub będące w ciąży, będące już na ARV	<ul style="list-style-type: none"> Należy utrzymać ART: Głównym celem ART podczas ciąży jest utrzymanie skuteczności leczenia, zarówno z korzyścią dla kobiet, jak i ryzykiem przeniesienia HIV. Na czas ciąży można tymczasowo zmienić ART na preferowane kombinacje zalecane dla kobiet w ciąży, które wcześniej nie stosowały ART. Decyzja o zmianie ART powinna być zindywidualizowana, biorąc pod uwagę historię leczenia, stosowanie się do zaleceń i tolerancję danej osoby oraz rozważona z potencjalnym ryzykiem wynikającym z ekspozycji na ART lub nieoptymalnej farmakokinetyki w ciąży. Jeśli celem zmiany leczenia są niewystarczające dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności w ciąży, należy to wyjaśnić kobiecie w ciąży i wziąć pod uwagę jej decyzję/chęć zmiany dotychczasowego schematu leczenia: <ul style="list-style-type: none"> Niższe stężenie w surowicy obserwowano u osób otrzymujących terapie wzmocnione COBI, DRV/r qd i RPV, Nie ma wystarczających danych dotyczących ciąży BIC, EVG, DOR, raz na dobę RAL i schematów podwójnych. Kobiety w ciąży powinny być monitorowane co miesiąc lub co dwa miesiące (w zależności od przestrzegania zaleceń i czasu trwania supresji wirusologicznej) i możliwie najbliżej przewidywanej daty porodu. HIV-VL należy testować co dwa miesiące ciąży, włączając 36. tydzień ciąży. 										
Kobiety będące w ciąży, wcześniej nieleczone ARV	<ul style="list-style-type: none"> Zdecydowanie zalecane jest jak najszybsze rozpoczęcie ART. 										
Kobiety, których obserwacja rozpoczyna się późno (w drugim lub trzecim trymestrze)	<ul style="list-style-type: none"> Należy rozpocząć natychmiast ART i rozważyć RAL lub DTG jako preferowany wybór, aby uzyskać szybki spadek HIV-VL i upewnić się, że HIV-VL jest niewykrywalny do czasu porodu. 										
Kobiety, u których HIV-VL nie jest niewykrywalny w trzecim trymestrze	<ul style="list-style-type: none"> Należy wykonać testy oporności i rozważyć zmianę lub dodanie INSTI (RAL lub DTG), jeśli nie jest w tej klasie, aby uzyskać szybki spadek HIV-VL. 										
Kobiety, u których HIV-VL wynosi > 50 kopii/ml w 34.-36. tygodniu ciąży	<ul style="list-style-type: none"> Możliwe cięcie cesarskie planowane w 38. tygodniu. 										
DHHS 2021 (Stany Zjednoczone)	<p>Zalecenia zawarte w niniejszych wytycznych oparte są na dowodach naukowych i opiniach ekspertów. Każde zalecenie zawiera literę (A, B lub C) reprezentującą siłę zalecenia oraz cyfrę rzymską (I, II lub III) reprezentującą jakość dowodów potwierdzających zalecenie.</p> <p>Tabela. Schemat oceny rekomendacji</p> <table border="1" data-bbox="316 1720 1449 1921"> <thead> <tr> <th data-bbox="316 1720 627 1760">Siła rekomendacji</th> <th data-bbox="627 1720 1449 1760">Jakość dowodów rekomendacji</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="316 1760 627 1921"> A: Silna rekomendacja dla oświadczenia B: Umiarkowane zalecenie dla oświadczenia C: Opcjonalne zalecenie dla oświadczenia </td> <td data-bbox="627 1760 1449 1921"> I: Jedno lub więcej randomizowanych badań z wynikami klinicznymi i/lub zatwierdzonymi laboratoryjnymi punktami końcowymi II: Jedno lub więcej dobrze zaprojektowanych, nierandomizowanych badań lub obserwacyjnych badań kohortowych z długoterminowymi wynikami klinicznymi III: Opinia eksperta </td> </tr> </tbody> </table>	Siła rekomendacji	Jakość dowodów rekomendacji	A: Silna rekomendacja dla oświadczenia B: Umiarkowane zalecenie dla oświadczenia C: Opcjonalne zalecenie dla oświadczenia	I: Jedno lub więcej randomizowanych badań z wynikami klinicznymi i/lub zatwierdzonymi laboratoryjnymi punktami końcowymi II: Jedno lub więcej dobrze zaprojektowanych, nierandomizowanych badań lub obserwacyjnych badań kohortowych z długoterminowymi wynikami klinicznymi III: Opinia eksperta						
Siła rekomendacji	Jakość dowodów rekomendacji										
A: Silna rekomendacja dla oświadczenia B: Umiarkowane zalecenie dla oświadczenia C: Opcjonalne zalecenie dla oświadczenia	I: Jedno lub więcej randomizowanych badań z wynikami klinicznymi i/lub zatwierdzonymi laboratoryjnymi punktami końcowymi II: Jedno lub więcej dobrze zaprojektowanych, nierandomizowanych badań lub obserwacyjnych badań kohortowych z długoterminowymi wynikami klinicznymi III: Opinia eksperta										

Rekomendacja:**Rozpoczęcie terapii antyretrowirusowej**

- Terapia antyretrowirusowa (ART) jest zalecana wszystkim osobom z HIV w celu zmniejszenia zachorowalności i śmiertelności (AI) oraz zapobiegania przenoszeniu HIV na inne osoby (AI).
- Panel ds. Wytycznych Antyretrowirusowych dla Dorosłych i Młodzieży zaleca rozpoczęcie ART natychmiast (lub tak szybko, jak to możliwe) po rozpoznaniu HIV w celu zwiększenia absorpcji ART i powiązania z opieką, skrócenia czasu do supresji wirusa u poszczególnych pacjentów i poprawy wskaźnika supresji wirusologicznej wśród osób z HIV (AII).
- Rozpoczynając ART, ważne jest, aby edukować pacjentów w zakresie korzyści płynących z ART i wdrożyć strategie optymalizacji zaangażowania w opiekę i przestrzegania leczenia (AIII).

Panel nie zaleca **CAB/RPV** jako terapii początkowej dla osób z HIV ze względu na brak danych potwierdzających skuteczność tego połączenia u pacjentów nieleczonych wcześniej ART. Pacjenci chcący używać **CAB plus RPV** na wczesnym etapie leczenia powinni najpierw osiągnąć supresję wirusa na zalecanym schemacie, następnie przejść do miesięcznej doustnej **CAB i RPV** z utrzymaniem supresji przed przejściem na długo działający **CAB plus RPV**.

Należy zaznaczyć, że zalecenia DHHS dotyczą schematu comiesięcznego (**CAB+RPV**), z uwagi na to, że schemat podawania **CAB+RPV** nie został zatwierdzony przez FDA, które oczekuje dalszych wyników z długoterminowej obserwacji z badania ATLAS. **CAB +RPV** w dawkach 600 mg + 900 mg zalecane są przy rozpoczynaniu terapii, jako dawka inicjująca (analogicznie jak w ChPL) oraz przy przerwie w leczeniu, jako ponowna dawka inicjująca, przy pominięciu iniekcji **CAB +RPV** w dawkach 400 mg + 600 mg.

Dane z badań ATLAS i FLAIR potwierdzają, że **CAB+RPV** w schemacie comiesięcznym po doustnej terapii wstępnej, może być stosowany w celu zastąpienia dotychczasowego doustnego schematu ARV u osób z HIV z utrzymującą się supresją wirusa przez 3 do 6 miesięcy (nie określono optymalnego czasu trwania), u pacjentów z dobrą adherencją, brakiem podstawowej oporności na którykolwiek z leków, brakiem wcześniejszych niepowodzeń wirusologicznych; bez aktywnego lub utajonego zakażenia HBV (chyba że pacjent otrzymuje również aktywny schemat leczenia HBV); z wyjątkiem kobiet w ciąży i planujących dzieci.

Terapia antyretrowirusowa zapobiegająca przenoszeniu wirusa HIV drogą płciową (leczenie jako zapobieganie)

- Wszystkie osoby zakażone HIV powinny być poinformowane, że utrzymywanie w osoczu RNA HIV (miano wirusa) <200 kopii/ml, w tym każda mierzalna wartość poniżej tej wartości progowej, z terapią antyretrowirusową (ART) zapobiega przenoszeniu HIV na ich partnerów drogą płciową. Pacjenci mogą rozpoznać tę koncepcję jako niewykrywalny = nieprzekazywalny lub U=U (AII).
- Osoby z HIV, które rozpoczynają ART, powinny stosować inną formę profilaktyki z partnerami seksualnymi (np. prezerwatywy, profilaktyka przedekspozycyjna [PrEP] dla partnera seksualnego niezakażonego wirusem HIV, abstynencja seksualna) przez co najmniej pierwsze 6 miesięcy leczenia i do czasu udokumentowania miana wirusa <200 kopii/ml (AII). Wielu ekspertów zaleca potwierdzenie trwałej supresji przed przyjęciem, że nie ma dalszego ryzyka transmisji wirusa HIV drogą płciową (AIII).
- Gdy miano wirusa wynosi ≥ 200 kopii/ml, potrzebne są dodatkowe metody, aby zapobiec przeniesieniu wirusa HIV na partnerów seksualnych do czasu potwierdzenia resekcji do <200 kopii/ml (AIII).
- Osoby z HIV, które zamierzają polegać na ART w profilaktyce, muszą utrzymywać wysoki poziom przestrzegania ART (AIII). Należy ich poinformować, że transmisja jest możliwa w okresach słabego przestrzegania zaleceń lub przerywania leczenia (AIII).
- Podczas każdej wizyty w placówce opieki nad HIV lekarze powinni ocenić przestrzeganie ART i udzielić pacjentom porad dotyczących znaczenia ART dla ich własnego zdrowia, a także ich roli w zapobieganiu przenoszeniu HIV drogą płciową (AIII).
- Lekarze powinni informować pacjentów, że utrzymanie miana wirusa <200 kopii/ml nie zapobiega nabywaniu lub przenoszeniu innych infekcji przenoszonych drogą płciową (STI) (AII).
- Świadczeniodawcy powinni również rutynowo badać wszystkie seksualnie osoby zakażone wirusem HIV pod kątem chorób przenoszonych drogą płciową, zarówno pod kątem ich własnego zdrowia, jak i zapobiegania przenoszeniu chorób przenoszonych drogą płciową na inne osoby (AIII).

Początkowe schematy leczenia skojarzonego u pacjentów nieleczonych wcześniej lekami antyretrowirusowymi

- Schemat leczenia przeciwretrowirusowego (ARV) u pacjenta nieleczonego zazwyczaj składa się z dwóch nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NRTI) podawanych w skojarzeniu z trzecim aktywnym lekiem ARV z jednej z trzech klas leków: inhibitorem transferu łańcucha integrazy (INSTI), nienukleozydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy (NNRTI) lub inhibitorem proteazy (PI) ze środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (PK) (znany również jako wzmacniacz; dwa leki stosowane w tym celu to kobicystat i rytonawir).
- Dane potwierdzają również zastosowanie schematu dwulekowego, dolutegawiru i lamiwudyny, do początkowego leczenia.
- Przed rozpoczęciem leczenia przeciwretrowirusowego (ART) u osoby w wieku rozrodczym lekarze powinni omówić jej zamiary dotyczące ciąży i wykonać test ciążowy (AIII).
- Panel ds. Wytycznych Antyretrowirusowych dla Dorosłych i Młodzieży (Panel) klasyfikuje następujące schematy jako zalecane początkowe schematy leczenia dla większości osób z HIV (w porządku alfabetycznym):
 - Bictegawir/tenofovir alafenamide/emtricitabine (AI)^a

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Dolutegravir/abacavir/lamivudine – tylko dla osób z ujemnym wyn kiem oznaczenia HLA-B*5701 i bez koinfekcji (AI) wirusem przewlekłego zapalenia wątroby typu B (HBV) ○ Dolutegravir plus (emtricitabine or lamivudine) plus (tenofovir alafenamide [TAF] lub tenofovir disoproxil fumarate [TDF])^b (AI) ○ Dolutegravir/lamivudine (AI) – z wyjątkiem osób z HIV RNA >500 000 kopii/ml, koinfekcją HBV lub gdy ART ma zostać rozpoczęta przed uzyskaniem wyn ków testów oporności genotypowej HIV na odwrotną transkryptazę lub testów na HBV. <ul style="list-style-type: none"> • Biorąc pod uwagę wiele doskonałych opcji początkowego leczenia, wybór schematu dla konkretnego pacjenta powinien być kierowany takimi czynnikami, jak skuteczność wirusologiczna, toksyczność, obciążenie pigułkami, częstość dawkowania, potencjał interakcji lek-lek, wyniki testów oporności, choroby współistniejące, dostęp i koszt. • Pacjenci bez wcześniejszej terapii ART, którzy chcą rozpocząć długo działający domięśniowy cabotegrawir (CAB) i rilpivirine (RPV), powinni najpierw osiągnąć supresję wirusa na innym schemacie, zanim przestawią się na doustne, a następnie wstrzykiwane CAB i RPV. <p>^a Bictegraviru nie należy przepisywać kobietom w ciąży z powodu niewystarczających danych dotyczących ciąży.</p> <p>^b TAF i TDF to dwie formy tenofoviru zatwierdzone przez <i>Food and Drug Administration</i>. TAF ma mniejszą toksyczność dla kości i nerek niż TDF, podczas gdy TDF wiąże się z niższymi poziomami lipidów. Bezpieczeństwo, koszt i dostęp to czynniki, które należy wziąć pod uwagę przy wyborze między tymi lekami.</p> <p><i>Młodzież i młode osoby dorosłe zarażone wirusem HIV</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Młodzież i młodzi dorośli (ang. <i>adolescents and young adults</i>, AYA) zakażeni HIV w dużej mierze należą do dwóch odrębnych grup: osoby, które zarażyły się wirusem HIV w pierwszej dekadzie życia i które mogą mieć duże doświadczenie w terapii antyretrowirusowej (ART) (wcześnie nabyte HIV); oraz ci, którzy nabyli HIV w drugiej dekadzie życia lub później, którzy mogą być w większości nieleczeni ART. • ART jest zalecane dla wszystkich AYA z HIV (AI) w celu zmniejszenia zachorowalności, śmiertelności i przenoszenia związanych z HIV. • W przypadku AYA z HIV, u których występuje ryzyko słabych wyn ków klinicznych, niezwykle ważna jest ocena kontekstu behawioralnego i psychospołecznego oraz ich zdolności do przestrzegania ART. Należy dołożyć starań, aby zapewnić przyjazną młodzieży wsparcie i infrastrukturę, aby zmniejszyć bariery w przestrzeganiu i zmaksymalizować sukces w osiągnięciu trwałej supresji wirusa (AIII). • Świadczeniodawcy opieki pediatrycznej i młodzieżowej powinni przygotować AYA z HIV na przeniesienie do placówek opieki dla dorosłych. Świadczeniodawcy dorośli powinni posiadać wiedzę na temat tej wyjątkowej populacji pacjentów i wyzwań, które często towarzyszą przejściu na opiekę nad osobami dorosłymi. Konsultacje i współpraca z pediatrycznymi i młodzieżowymi świadczeniodawcami HIV ma kluczowe znaczenie dla zapewnienia pomyślnego przejścia AYA z HIV do świadczeniodawców dorosłych i ciągłego zaangażowania w opiekę (AIII). <p><i>HIV u osób starszych</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia antyretrowirusowa (ART) jest zalecana wszystkim osobom z HIV, niezależnie od liczby limfocytów T CD4 (AI). ART jest szczególnie ważne dla osób starszych, ponieważ mają one większe ryzyko poważnych pow kłań niezwiązanych z AIDS i potencjalnie osłabioną odpowiedź immunologiczną na ART. • Biorąc pod uwagę, że obciążenie chorobami związanymi ze starzeniem się jest znacznie wyższe wśród osób zakażonych wirusem HIV niż w populacji ogólnej, dodatkowe usługi medyczne i społeczne mogą być wymagane w celu skutecznego leczenia zarówno HIV, jak i chorób współistniejących. • Zdarzenia niepożądane związane z ART i towarzyszącymi lekami mogą występować częściej u starszych osób zakażonych wirusem HIV niż u młodszych osób zakażonych wirusem HIV. Dlatego należy ściśle monitorować stan kości, nerek, metabolizmu, układu krążenia, funkcji poznawczych i wątroby starszych osób zakażonych wirusem HIV. • Polifarmacja jest powszechna u starszych osób zakażonych wirusem HIV; w związku z tym istnieje większe ryzyko interakcji lekowych między lekami antyretrowirusowymi i jednocześnie stosowanymi lekami. Potencjalne interakcje między lekami należy regularnie oceniać, zwłaszcza podczas rozpoczynania lub zmiany terapii ART i innych leków towarzyszących. • Spadek funkcji neuropoznawczych wraz z wiekiem jest szybszy u osób z HIV niż u osób bez HIV. Zaburzenie neuropoznawcze związane z HIV (ang. <i>HIV-associated neurocognitive disorder</i>, HAND) wiąże się ze zmniejszonym przestrzeganiem terapii i gorszymi wynikami zdrowotnymi, w tym zwiększonym ryzykiem zgonu. W przypadku osób z postępującymi objawami HAND może być uzasadnione skierowanie do neurologa w celu oceny i leczenia lub neuropsychologa w celu przeprowadzenia formalnych testów neuropoznawczych (BIII). • Zaburzenia zdrowia psychicznego są coraz większym problemem u starzejących się osób z HIV. W tej populacji zaobserwowano podwyższone ryzyko zaburzeń nastroju, w tym lęku i depresji. Badania przesiewowe w kierunku depresji i radzenie sobie z problemami ze zdrowiem psychicznym mają kluczowe znaczenie w opiece nad osobami z HIV. • Eksperti ds. HIV, pracownicy podstawowej opieki zdrowotnej i inni specjaliści powinni współpracować w celu optymalizacji opieki medycznej nad starszymi osobami z HIV i złożonymi chorobami współistniejącymi.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																						
	<ul style="list-style-type: none"> Wczesna diagnoza HIV i poradnictwo mające na celu zapobieganie wtórnemu przeniesieniu HIV pozostaje ważnym aspektem opieki nad osobami starszymi z HIV. <p><i>Kobiety z HIV</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Terapia antyretrowirusowa (ART) jest zalecana wszystkim osobom żyjącym z HIV w celu poprawy ich zdrowia i zmniejszenia ryzyka przeniesienia wirusa HIV na partnerów seksualnych bez HIV (AI). Przepisując leki antyretrowirusowe (ARV) kobietom z HIV, klinicyści powinni wziąć pod uwagę, że niektóre leki ARV mają istotne interakcje farmakokinetyczne (PK) z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi (AII) i hormonalną terapią zastępczą (BIII). Klinicyści powinni rozważyć możliwość przybrania na wadze u kobiet podczas rozpoczynania lub zmiany ART. (AI). U kobiet w wieku rozrodczym należy wykonać test ciąży przed rozpoczęciem ART, a wybór ART powinien kierować się zaleceniami zawartymi w wytycznych perinatalnych (AIII). Wybierając lub oceniając schemat ARV u kobiet z HIV w wieku rozrodczym, należy wziąć pod uwagę skuteczność schematu, stan zapalenia wątroby typu B, potencjał teratogeny leków w schemacie ARV oraz możliwe niekorzystne skutki dla matki i płodu (AII). W czasie ciąży dodatkowym celem ART jest utrzymanie miana wirusa poniżej granicy wykrywalności przez całą ciążę, aby zmniejszyć ryzyko przeniesienia wirusa na płód i noworodka (AI). <p>Wybierając skojarzony schemat leczenia antyretrowirusowego dla kobiety w ciąży, klinicyści powinni wziąć pod uwagę dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa, skuteczności i farmakokinetyki stosowania w czasie ciąży dla każdego leku. Ryzyko i korzyści związane ze stosowaniem leków antyretrowirusowych podczas ciąży należy omówić ze wszystkimi osobami w wieku rozrodczym (AIII), a lekarze powinni zapoznać się z najbardziej aktualnymi wytycznymi okoloporodowymi podczas projektowania schematu leczenia (AIII).</p>																						
IAS-USA 2020	<p>Metodologia: Tabela. Siła rekomendacji i skala oceny jakości dowodów</p> <table border="1" data-bbox="316 1019 1449 1467"> <thead> <tr> <th>Ocena dowodów</th> <th>Definicja</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Siła rekomendacji</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>Silna rekomendacja</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>Umiarkowana rekomendacja</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>Ograniczona lub słaba rekomendacja</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Jakość dowodów</td> </tr> <tr> <td>Ia</td> <td>Dowody z ≥ 1 RCT opublikowanych w recenzowanej literaturze</td> </tr> <tr> <td>Ib</td> <td>Dowody z ≥ 1 RCT przedstawionych w formie abstraktów na recenzowanych spotkaniach naukowych</td> </tr> <tr> <td>Ila</td> <td>Dowody z badań kohortowych lub kliniczno-kontrolnych opublikowanych w recenzowanej literaturze</td> </tr> <tr> <td>Ilb</td> <td>Dowody z badań kohortowych lub kliniczno-kontrolnych przedstawione w formie abstraktów na recenzowanych spotkaniach naukowych</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>Na podstawie przeprowadzonej przez panel analizy dostępnych dowodów</td> </tr> </tbody> </table> <p>Rekomendacja: <i>Kluczowe zalecenia dotyczące rozpoczęcia terapii antyretrowirusowej (ART):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Zaleca się rozpoczęcie ART jak najszybciej po rozpoznaniu zakażenia HIV, w tym natychmiast po rozpoznaniu, jeśli pacjent jest gotowy do podjęcia leczenia (ocena dowodów: A1a) Bariery strukturalne, które opóźniają otrzymanie ART, powinny zostać usunięte, aby umożliwić nowo zdiagnozowanym osobom otrzymanie ART podczas pierwszej wizyty w klinice po postawieniu diagnozy, jeśli oni i ich lekarze uznają, że to podejście jest właściwe (ocena dowodów: A1a) Zaleca się rozpoczęcie ART w ciągu 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia w przypadku większości zakażeń oportunistycznych (ocena dowodów: A1a), z wyjątkiem: <ul style="list-style-type: none"> osób z gruźlicą i liczbą komórek CD4 $50/\mu\text{l}$ lub wyższą, ART należy rozpocząć w ciągu 2 do 8 tygodni od rozpoczęcia leczenia gruźlicy (ocena dowodów: A1a) osób z kryptokokowym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych ART należy rozpocząć w ciągu 4 do 6 tygodni po rozpoczęciu leczenia przeciwgrzybiczego (ocena dowodów: B1a) Zaleca się natychmiastowe rozpoczęcie ART w przypadku nowej diagnozy raka z uwzględnieniem interakcji lek-lek (ocena dowodów: B1a) <p><i>Zalecane początkowe schematy terapii antyretrowirusowej (ART)</i> Zalecane dla większości osób z HIV^a:</p>	Ocena dowodów	Definicja	Siła rekomendacji		A	Silna rekomendacja	B	Umiarkowana rekomendacja	C	Ograniczona lub słaba rekomendacja	Jakość dowodów		Ia	Dowody z ≥ 1 RCT opublikowanych w recenzowanej literaturze	Ib	Dowody z ≥ 1 RCT przedstawionych w formie abstraktów na recenzowanych spotkaniach naukowych	Ila	Dowody z badań kohortowych lub kliniczno-kontrolnych opublikowanych w recenzowanej literaturze	Ilb	Dowody z badań kohortowych lub kliniczno-kontrolnych przedstawione w formie abstraktów na recenzowanych spotkaniach naukowych	III	Na podstawie przeprowadzonej przez panel analizy dostępnych dowodów
Ocena dowodów	Definicja																						
Siła rekomendacji																							
A	Silna rekomendacja																						
B	Umiarkowana rekomendacja																						
C	Ograniczona lub słaba rekomendacja																						
Jakość dowodów																							
Ia	Dowody z ≥ 1 RCT opublikowanych w recenzowanej literaturze																						
Ib	Dowody z ≥ 1 RCT przedstawionych w formie abstraktów na recenzowanych spotkaniach naukowych																						
Ila	Dowody z badań kohortowych lub kliniczno-kontrolnych opublikowanych w recenzowanej literaturze																						
Ilb	Dowody z badań kohortowych lub kliniczno-kontrolnych przedstawione w formie abstraktów na recenzowanych spotkaniach naukowych																						
III	Na podstawie przeprowadzonej przez panel analizy dostępnych dowodów																						

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Bictegrawir/tenofovir alafenamide/emtricitabine (ocena dowodów : A1a) • Dolutegrawir plus (ocena dowodów dla wszystkich: A1a) <ul style="list-style-type: none"> ○ Tenofovir alafenamide/emtricitabine ○ Tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine ○ Tenofovir disoproxil fumarate/lamivudine • Dolutegrawir/lamivudine z zastrzeżeniem^b (ocena dowodów: A1a) <p>Zalecane w środowisku oportunistycznego leczenia infekcji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dolutegrawir (50 mg dwa razy dziennie), efavirenz (600 mg/d) lub raltegrawir (800 mg dwa razy dziennie) plus 2 nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy są zalecane do początkowej terapii ART u osób z HIV, które mają aktywną gruźlicę i otrzymują schemat leczenia gruźlicy oparty na ryfampicynie (ocena dowodów: A1a) • Biktegrawir z ryfampicyną nie jest zalecany ze względu na interakcje lekowe (ocena dowodów: A11a) • Wzmocnione inhibitory proteazy są zalecane tylko wtedy, gdy nie można zastosować schematu opartego na inhibitorze transferu łańcucha integrazy lub efawirenzu (ocena dowodów: A1a); jeśli to możliwe, ryfabutyna (150 mg/d) powinna być zastąpiona ryfampicyną w schemacie leczenia gruźlicy, jeśli konieczne jest zastosowanie schematu opartego na inhibitorach proteazy (ocena dowodów: B111) <p>Zalecane w czasie ciąży^c:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atazanawir/ritonavir (ocena dowodów: A11a)^d • Darunawir/ritonavir (ocena dowodów: A11a)^d • Dolutegrawir (ocena dowodów: A1b)^{d,e} • Efavirenz (ocena dowodów: B1a)^d • Raltegrawir (ocena dowodów: A11a)^d • Rilpivirine (ocena dowodów: B11a)^f <p>Zmiana leczenia przy osiągniętej supresji</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z koinfekcją HIV i wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV), powinni kontynuować przyjmowanie alafenamidu tenofowiru lub fumaranu dizoproksylu tenofowiru (ocena dowodów: A111), chyba że te leki są przeciwwskazane. Zmiana na schemat obejmujący lamiwudynę lub emtrycytabinę i z wyłączeniem alafenamidu tenofowiru lub fumaranu dizoproksylu tenofowiru nie utrzyma supresji przy przewlekłym HBV i nie jest zalecany; zalecana jest alternatywna terapia hamująca HBV • U pacjentów z mutacją NRTI przejście z PI do schematu NNRTI lub raltegrawiru nie jest zalecane. • W warunkach supresji wirusa, zmiana z 3-lekowego schematu na doustny schemat 2-lekowego jest odpowiednią strategią postępowania. Zalecane schematy obejmują dolutegrawir/rylpiwirynę (ocena dowodów: A1a), PI z lamiwudyną (ocena dowodów: A1a), dolutegrawir/lamivudyna (ocena dowodów: A1a) lub długo działający schemat 2-lekowy kabotagrawiru i rylpiwiryny podawanych co 4 tygodnie (ocena dowodów: A1a) lub co 8 tygodni (ocena dowodów: B1b) – oczekuje na zatwierdzenie przez organy regulacyjne. • Nie zaleca się monoterapii PI lub dolutegrawirem. <p>Postępowanie przy niepowodzeniu wirusologicznym</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się sprawdzanie oporności przy niepowodzeniu leczenia schematem ART (ocena dowodów: A1a) lub w ciągu 4 tygodni od zatrzymania terapii ART (ocena dowodów: A11a). Niepowodzenie wirusologiczne (zdefiniowane jako poziom HIV RNA >200 kopii/ml) powinno zostać potwierdzone, zaleca się zmianę schematu. • Nie zaleca się dodawania leku do nie działającego schematu (ocena dowodów: A1a). • Dolutegrawir plus 2 nRTI (z 1 aktywnym lekiem określonym przez genotyp badania) jest zalecany po początkowym niepowodzeniu leczenia NNRTI (ocena dowodów: A1a). • Zalecany jest PI plus 2 nRTI (z 1 aktywnym nRTI) w przypadku niepowodzenia początkowego leczenia INSTI (ocena dowodów: A111). • Dolutegrawir (dwa razy na dobę) plus co najmniej 1 w pełni aktywny inny lek zalecany w przypadku oporności na raltegrawir lub elwitegrawir (ocena dowodów: B111). • Niepowodzenie wirusologiczne jest rzadkie w przypadku PI A1a). <p>^a Wymienione w porządku alfabetycznym według składnika inhibitora transferu nici integrazy. Składniki leku oddzielone „/” wskazują, że są one dostępne jako współformulacje.</p> <p>^b Nie zaleca się szybkiego rozpoczęcia, ponieważ przed jego wdrożeniem należy przejrzeć wyniki podstawowej oceny laboratoryjnej. Nie zaleca się również dla pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub HIV RNA</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje														
	<p>powyżej 500 000 kopii/ml i prawdopodobnie z liczbą komórek CD4 poniżej 200/μl, chociaż ta ostatnia jest niejasna. Konieczne jest ściśle monitorowanie przestrzegania zaleceń i odpowiedzi wirusologicznej. Nie zaleca się dla pacjentów leczonych z powodu czynnego zakażenia oportunistycznego.</p> <p>^c Wymienione w porządku alfabetycznym. Składniki leku oddzielone „/” wskazują, że są one dostępne jako współformulacje.</p> <p>^d W skojarzeniu z tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine lub tenofovir disoproxil fumarate/lamivudine. Istnieją dane uzasadniające stosowanie dolutegrawir plus tenofovir alafenamide/emtricitabine podczas ciąży (ocena dowodów: A1b).</p> <p>^e Kobiety, które przyjmują ten lek po zjściu w ciążę, niekoniecznie muszą zmieniać ART.</p> <p>^f Może być stosowany jako składnik diety w okresie ciąży. Abacavir/lamivudine (ocena dowodów: B1la) mogą być stosowane zamiast jednego z pozostałych składników dwunukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy w czasie ciąży, ale dane i doświadczenie dla każdego z nich są bardziej ograniczone.</p> <p>Tabela. Inne zalecane początkowe schematy terapii antyretrowirusowej (ART)^a</p> <table border="1" data-bbox="316 622 1445 1509"> <thead> <tr> <th data-bbox="316 622 820 658">Schemat^b</th> <th data-bbox="820 622 1445 658">Potencjalne zastosowania i ostrzeżenia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="316 658 820 833"> <ul style="list-style-type: none"> Darunavir/cobicistat/tenofovir alafenamide/emtricitabine^c Darunavir/cobicistat plus tenofovir disoproxil fumarate/lamivudine^d </td> <td data-bbox="820 658 1445 833"> <ul style="list-style-type: none"> Potencjalne zastosowanie u pacjentów ze stwierdzoną lub podejrzaną opornością wielolekową przed terapią Potencjalne zastosowanie u pacjentów z opornością na InSTI Potencjalne zastosowanie u pacjentów z wysokim ryzykiem słabego przestrzegania zaleceń^e </td> </tr> <tr> <td data-bbox="316 833 820 869"> <ul style="list-style-type: none"> Dolutegrawir/abacavir/lamivudine </td> <td data-bbox="820 833 1445 869"> <ul style="list-style-type: none"> Ostrożność dla pacjentów z niewydolnością nerek^f </td> </tr> <tr> <td data-bbox="316 869 820 1043"> <ul style="list-style-type: none"> Doravirine/tenofovir disoproxil fumarate/lamivudine^c Doravirine plus tenofovir alafenamide/emtricitabine Doravirine plus tenofovir disoproxil fumarate/lamivudine^c </td> <td data-bbox="820 869 1445 1043"> <ul style="list-style-type: none"> Potencjalne zastosowanie u pacjentów z nietolerancją InSTI </td> </tr> <tr> <td data-bbox="316 1043 820 1164"> <ul style="list-style-type: none"> Efavirenz (400 mg lub 600 mg) plus tenofovir disoproxil fumarate/lamivudine^{c,d} Efavirenz (400 mg lub 600 mg) plus tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine </td> <td data-bbox="820 1043 1445 1164"> <ul style="list-style-type: none"> Potencjalne zastosowanie u pacjentów leczonych z powodu współzakażenia wirusem HIV i gruźlicą Potencjalne zastosowanie u pacjentek w ciąży lub zamierzających zająć w ciążę </td> </tr> <tr> <td data-bbox="316 1164 820 1393"> <ul style="list-style-type: none"> Raltegravir plus tenofovir alafenamide/emtricitabine Raltegravir plus tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine Raltegravir plus tenofovir disoproxil fumarate/lamivudine^d </td> <td data-bbox="820 1164 1445 1393"> <ul style="list-style-type: none"> Potencjalne zastosowanie u pacjentów z wysokim ryzykiem interakcji lek-lek Potencjalne zastosowanie u pacjentów, którzy nie tolerują innych początkowych schematów leczenia InSTI Potencjalne zastosowanie u pacjentek w wieku rozrodczym, które starają się zająć w ciążę Potencjalne zastosowanie u pacjentów, którzy są aktywni seksualnie i nie stosują konsekwentnie antykoncepcji </td> </tr> <tr> <td data-bbox="316 1393 820 1509"> <ul style="list-style-type: none"> Rilpivirine/tenofovir alafenamide/emtricitabine^{c,g} Rilpivirine plus tenofovir disoproxil fumarate/lamivudine^{d,g} </td> <td data-bbox="820 1393 1445 1509"> <ul style="list-style-type: none"> Potencjalne zastosowanie u pacjentów z nietolerancją InSTI Mały rozmiar pigułki jest zaletą dla niektórych pacjentów </td> </tr> </tbody> </table> <p>^a Zalecane początkowe schematy ART przedstawiono w tabel.</p> <p>^b Schematy są wymienione w porządku alfabetycznym. Składniki leku oddzielone „/” wskazują, że są one dostępne jako współformulacje.</p> <p>^c Dostępny jako jednoskładnikowy preparat jednotabletkowy.</p> <p>^d Dostępne w postaciach generycznych w wielu krajach.</p> <p>^e Darunavir ma wysoką barierę oporności.</p> <p>^f Nie należy stosować leku złożonego o ustalonej dawce, jeśli klirens kreatyniny wynosi poniżej 50 ml/min.</p> <p>^g Stosować ten schemat tyko wtedy, gdy przed leczeniem poziom RNA wirusa HIV jest niższy niż 100 000 kopii/ml, a liczba komórek CD4 wynosi 200/μl.</p>	Schemat ^b	Potencjalne zastosowania i ostrzeżenia	<ul style="list-style-type: none"> Darunavir/cobicistat/tenofovir alafenamide/emtricitabine^c Darunavir/cobicistat plus tenofovir disoproxil fumarate/lamivudine^d 	<ul style="list-style-type: none"> Potencjalne zastosowanie u pacjentów ze stwierdzoną lub podejrzaną opornością wielolekową przed terapią Potencjalne zastosowanie u pacjentów z opornością na InSTI Potencjalne zastosowanie u pacjentów z wysokim ryzykiem słabego przestrzegania zaleceń^e 	<ul style="list-style-type: none"> Dolutegrawir/abacavir/lamivudine 	<ul style="list-style-type: none"> Ostrożność dla pacjentów z niewydolnością nerek^f 	<ul style="list-style-type: none"> Doravirine/tenofovir disoproxil fumarate/lamivudine^c Doravirine plus tenofovir alafenamide/emtricitabine Doravirine plus tenofovir disoproxil fumarate/lamivudine^c 	<ul style="list-style-type: none"> Potencjalne zastosowanie u pacjentów z nietolerancją InSTI 	<ul style="list-style-type: none"> Efavirenz (400 mg lub 600 mg) plus tenofovir disoproxil fumarate/lamivudine^{c,d} Efavirenz (400 mg lub 600 mg) plus tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine 	<ul style="list-style-type: none"> Potencjalne zastosowanie u pacjentów leczonych z powodu współzakażenia wirusem HIV i gruźlicą Potencjalne zastosowanie u pacjentek w ciąży lub zamierzających zająć w ciążę 	<ul style="list-style-type: none"> Raltegravir plus tenofovir alafenamide/emtricitabine Raltegravir plus tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine Raltegravir plus tenofovir disoproxil fumarate/lamivudine^d 	<ul style="list-style-type: none"> Potencjalne zastosowanie u pacjentów z wysokim ryzykiem interakcji lek-lek Potencjalne zastosowanie u pacjentów, którzy nie tolerują innych początkowych schematów leczenia InSTI Potencjalne zastosowanie u pacjentek w wieku rozrodczym, które starają się zająć w ciążę Potencjalne zastosowanie u pacjentów, którzy są aktywni seksualnie i nie stosują konsekwentnie antykoncepcji 	<ul style="list-style-type: none"> Rilpivirine/tenofovir alafenamide/emtricitabine^{c,g} Rilpivirine plus tenofovir disoproxil fumarate/lamivudine^{d,g} 	<ul style="list-style-type: none"> Potencjalne zastosowanie u pacjentów z nietolerancją InSTI Mały rozmiar pigułki jest zaletą dla niektórych pacjentów
Schemat ^b	Potencjalne zastosowania i ostrzeżenia														
<ul style="list-style-type: none"> Darunavir/cobicistat/tenofovir alafenamide/emtricitabine^c Darunavir/cobicistat plus tenofovir disoproxil fumarate/lamivudine^d 	<ul style="list-style-type: none"> Potencjalne zastosowanie u pacjentów ze stwierdzoną lub podejrzaną opornością wielolekową przed terapią Potencjalne zastosowanie u pacjentów z opornością na InSTI Potencjalne zastosowanie u pacjentów z wysokim ryzykiem słabego przestrzegania zaleceń^e 														
<ul style="list-style-type: none"> Dolutegrawir/abacavir/lamivudine 	<ul style="list-style-type: none"> Ostrożność dla pacjentów z niewydolnością nerek^f 														
<ul style="list-style-type: none"> Doravirine/tenofovir disoproxil fumarate/lamivudine^c Doravirine plus tenofovir alafenamide/emtricitabine Doravirine plus tenofovir disoproxil fumarate/lamivudine^c 	<ul style="list-style-type: none"> Potencjalne zastosowanie u pacjentów z nietolerancją InSTI 														
<ul style="list-style-type: none"> Efavirenz (400 mg lub 600 mg) plus tenofovir disoproxil fumarate/lamivudine^{c,d} Efavirenz (400 mg lub 600 mg) plus tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine 	<ul style="list-style-type: none"> Potencjalne zastosowanie u pacjentów leczonych z powodu współzakażenia wirusem HIV i gruźlicą Potencjalne zastosowanie u pacjentek w ciąży lub zamierzających zająć w ciążę 														
<ul style="list-style-type: none"> Raltegravir plus tenofovir alafenamide/emtricitabine Raltegravir plus tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine Raltegravir plus tenofovir disoproxil fumarate/lamivudine^d 	<ul style="list-style-type: none"> Potencjalne zastosowanie u pacjentów z wysokim ryzykiem interakcji lek-lek Potencjalne zastosowanie u pacjentów, którzy nie tolerują innych początkowych schematów leczenia InSTI Potencjalne zastosowanie u pacjentek w wieku rozrodczym, które starają się zająć w ciążę Potencjalne zastosowanie u pacjentów, którzy są aktywni seksualnie i nie stosują konsekwentnie antykoncepcji 														
<ul style="list-style-type: none"> Rilpivirine/tenofovir alafenamide/emtricitabine^{c,g} Rilpivirine plus tenofovir disoproxil fumarate/lamivudine^{d,g} 	<ul style="list-style-type: none"> Potencjalne zastosowanie u pacjentów z nietolerancją InSTI Mały rozmiar pigułki jest zaletą dla niektórych pacjentów 														

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; 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: dolutagrewir; EFV – efawirenz; EVG – elwitagrewir; FTC – emtrycytabina; r – rytonawir; RAL – raltegrawir; RPV – rylpiwiryna; TAF – fumaran alafenamidu tenofowiru; TDF – fumaran dizoproksylu tenofowiru;

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinie dwóch ekspertów klinicznych, które przedstawiono w tabeli poniżej. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 7. Opinie ekspertów klinicznych

Pytanie	Dr hab. n. med. Tomasz Smiatacz – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób zakaźnych	Dr n. med. Grażyna Cholewińska-Szymańska – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób zakaźnych
Technologia najtańsza	<i>Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Lopinavir/Ritonavir Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Lopinavir/Ritonavir Abacavir/Lamivudine Ritonavir Darunavir Lamivudine/Zidovudine Lopinavir/Ritonavir Abacavir/Lamivudine Nevirapine Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Nevirapine</i>	[nie wskazano]
Technologia najskuteczniejsza	<i>Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Dolutegravir Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Darunavir/Cobicistat Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Ritonavir Darunavir Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Raltegravir Dolutegravir Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Ritonavir Darunavir Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Raltegravir Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide</i>	<p><i>Biorąc pod uwagę obecnie dostępne w Polsce terapie antyretrowirusowe, są to doustne, tabletkowe schematy wielolekowe. W wytycznych European AIDS Clinical Society Guidelines (v.11.0 – October 2021), za najbardziej skuteczne i bezpieczne są uznane schematy oparte na Inhibitorach Integrazy (INI) 2-giej generacji i nie zawierające boosterów — ze względu na najwyższą barierę dla oporności wygenerowanej przez leki oraz na korzystny profil tolerancji i ryzyka interakcji z innymi lekami. Powszechnie stosowane obecnie schematy, to DTG/ABC/3TC, BIC/TAF/FTC, DTG+TAF/FTC (TDF/FTC), DTG/3TC, a także schematy takie jak RAL+TAF/FTC, DOR/TDF/FTC, DOR+TAF/FTC. Preferowane są schematy jednotabletkowe STR (Single Therapy Regimen).</i></p> <p><i>W polskich rekomendacjach zawartych w aktualizacji z 2021 r. „Zasady Opieki nad Osobami Zakażonymi HIV. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS” — jako wysoko skuteczne i jednocześnie rekomendowane, oprócz w/w wymienia się ponadto DRV/r/TAF/FTC lub DRV/c +TAF/FTC (TDF/FTC).</i></p> <p><i>Dla pacjentów wysoko adherentnych i skutecznie leczonych, z niewykrywalną wiremią HIV, jako równie skuteczne wymienia się schematy dwulekowe oparte na DTG, np. DTG/3TC i DTG/Rylpiviryna oraz inne połączenia dwulekowe oparte na inhibitorach proteazy wzmocnionych boosterem, np. DRV/bust, ATV/bust), które jednakże charakteryzują się większą ilością działań niepożądanych i większym ryzykiem interakcji z innymi lekami.</i></p>

Pytanie	Dr hab. n. med. Tomasz Smiatcz – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób zakaźnych	Dr n. med. Grażyna Cholewińska-Szymańska – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób zakaźnych
Technologia najczęściej stosowana (szacunkowy odsetek pacjentów)	Niestety nie dysponuję dostępem do tego typu danych, zapewne są one w gestii KC AIDS	<p>Aktualne dane na temat najczęściej stosowanych w Polsce schematów ARV znajdują się w dyspozycji Krajowego Centrum AIDS. Dane na temat kosztów terapii można uzyskać w Zakładzie Zamówień Publicznych Ministerstwa Zdrowia.</p> <p>W mojej ocenie, w Polsce najczęściej stosowane są obecnie schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EVG/c/TAF/FTC • RPV/TAF/FTC • DTG/ABC/3TC • DRV/c/TAF/3TC • DTG+3TC/TAF • BIC/TAF/FTC
Technologia, która może zostać zastąpiona przez Vocabria (szacunkowe procentowe przejęcie udziałów przez Vocabria)	1% - 15% [przejęcie udziałów wszystkich dostępnych technologii – przyp. analityka]	<p>Schemat Kabotegrawir + rylpiviryna w iniekcjach długodziałających nie posiada bezpośredniego komparatora, ze względu na fakt, że jest to jedyny schemat iniekcyjny leków ARV, pozwalający:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1/ zmniejszyć ilość podań leku — z codziennego stosowania wielu tabletek do podania jednego wstrzyknięcia długodziałającego co dwa albo co miesiąc (6 wstrzyknięć/ rok) 2/ ma unikalny profil bezpieczeństwa ze względu na ominięcie przewodu pokarmowego 3/ oferuje pacjentowi dodatkowe korzyści — uwolnienie od: <ul style="list-style-type: none"> - codziennego przyjmowania tabletek - obaw o zakłócenie terapii z powodu zapomnienia/opuszczenia dawki - destygmatyzację HIV tj. unikanie konieczności zażywania leków ARV w sytuacjach trudnych społecznie

Pytanie	Dr hab. n. med. Tomasz Smiatcz – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób zakaźnych	Dr n. med. Grażyna Cholewińska-Szymańska – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób zakaźnych
<p>Vocabria (kabotegrawir) jest dostępna w postaci długo działającej zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu (w dawkach 400 mg i 600 mg) oraz w postaci tabletek powlekanych (30 mg) do inicjowania terapii i jest stosowana razem z ryłpiwiryną (analogicznie dostępnej w postaci długo działającej zawiesiny do wstrzykiwania w dawkach 600 mg i 900 mg oraz w postaci tabletek 25 mg).</p> <p>Proszę podać jaki będzie udział procentowy terapii antyretrowirusowej złożonej z leku Vocabria i ryłpiwiryny (% przejęcia rynku) wśród terapii antyretrowirusowych w przypadku objęcia jej refundacją w ramach programu MZ, przy uwzględnieniu, że Vocabria i ryłpiwiryna zgodnie z ChPL mogą być stosowane w dwóch schematach:</p> <p>a) doustne leczenie wprowadzające: Vocabria 30 mg (+ryłpiwiryna 25 mg); dawka początkowa (wstrzyknięcia): Vocabria 600 mg (+ryłpiwiryna 900 mg); dawka podtrzymująca (wstrzyknięcia) Vocabria 400 mg (+ryłpiwiryna 600 mg) raz na miesiąc</p> <p>b) doustne leczenie wprowadzające: Vocabria 30 mg (+ryłpiwiryna 25 mg); dawka początkowa (wstrzyknięcia): Vocabria 600 mg (+ryłpiwiryna 900 mg); dawka podtrzymująca (wstrzyknięcia) Vocabria 600 mg (+ryłpiwiryna 900 mg) raz na 2 miesiące</p>	<p>Schemat a (wstrzyknięcia co 1 m-c): 1%-5%</p> <p>Schemat b (wstrzyknięcia co 2 m-ce): 4%-15%</p>	<p><i>Uwaga ogólna: dotychczas nie ma wyróżnionych schematów, z których będzie następowało „przełączenie” czyli wymiana terapii na CAB+RPV. Należy założyć proporcjonalne przechodzenie z innych schematów na CAB+RPV długodziałający. Dotychczas rocznie około 10-15% pacjentów HIV/AIDS zmienia terapie ARV, ale jest to związane z wieloma czynnikami, np. duża ilość wizyt (odbiór leków w Poradni), działania niepożądane, interakcje z lekami używanymi w innych chorobach przewlekłych, wreszcie z wydolnością Poradni HIV (np. w trakcie pandemii COVID).</i></p> <p><i>Tempo wprowadzania CAB+RPV w ośrodkach leczących HIV będzie zależało również od dostępności produktu i szkolenia personelu, możliwości organizowania tzw. „wizyt iniekcyjnych” i organizacji sprzętu/systemu do przechowywania leku.</i></p> <p>[Schemat a]:</p> <p><i>Schemat comiesięczny przynosi mniejsze korzyści dla pacjenta i dla systemu ochrony zdrowia — 12 wizyt iniekcyjnych w poradni, zamiast 6 wizyt i jest istotnie [w mniejszym stopniu – przyp. analityka] preferowany przez pacjentów. Jest również trudniejszy do implementacji ze względu na konieczność stosowania dwóch formułacji każdego produktu iniekcyjnego (faza początkowa inna dawka i faza podtrzymująca inna dawka). Nie ma ponadto wyższych korzyści w stosunku do schematu iniekcyjnego co dwa miesiące.</i></p> <p><i>Schemat comiesięczny będzie prawdopodobnie stosowany w wyjątkowych, indywidualnych przypadkach, nie częściej niż u 1 na 20 pacjentów na CAB+RPV LAI. Biorąc pod uwagę hipotetyczny 5% -towy udział w pierwszym roku po wprowadzeniu terapii, schemat comiesięczny będzie stosowany u poniżej 0,2% populacji w leczeniu ARV.</i></p> <p>[Schemat b]:</p> <p><i>Zwiększona objętość produktu do wstrzyknięcia (2x3 ml co dwa mies. vs. 2x2ml1 co miesiąc) nie zwiększa nasilenia reakcji niepożądanych w miejscu wstrzyknięcia, ani też nie prowadzi do przerywania leczenia ARV z tego powodu (między porównywanymi schematami: 1-2%).</i></p> <p><i>Ze względu na powyższe przewiduje się, że będzie to główny schemat dawkowania, czyli ok. 4,8% przejęcia rynku w pierwszym roku stosowania.</i></p>
<p>Proszę określić, który ze schematów leczenia wskazanych powyżej powinien być refundowany ze środków publicznych i dlaczego.</p>	<p>Odpowiedź: oba schematy powinny być refundowane.</p> <p><i>W mojej opinii częściej stosowanym będzie schemat dawkowania raz na dwa miesiące, pozwalający pacjentom rzadziej stawiać się na wizyty, co zbliży pacjentów do trybu codziennego funkcjonowania takiego jak u osób bez zakażenia HIV. Jednak część chorych, szczególnie w początkowym okresie leczenia, będzie wymagała oceny co miesiąc lub po prostu będzie czuła się bardziej komfortowo stawiając się na comiesięczne wizyty np. w związku z równoległe wdrażanymi terapiami. Taka możliwość zmiany sposobu dawkowania poprawi bezpieczeństwo i komfort leczenia z punktu widzenia pacjenta.</i></p>	<p><i>Według opinii ekspertów, w oparciu o wszystkie znane argumenty naukowe, schemat b) powinien być refundowany ze środków publicznych — ze względu na możliwość utrzymania wysokiej adherencji pacjentów leczonych tym schematem (również w warunkach obserwacji klinicznych). Schemat ten oferuje więcej korzyści dla pacjenta i dla systemu ochrony zdrowia:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - mniej wizyt - prostsze dawkowanie - przy korzystnym profilu bezpieczeństwa i ryzyka interakcji <p><i>Został również uwzględniony we wszystkich międzynarodowych i krajowych rekomendacjach leczenia antyretrowirusowego. (IAS-USA, DHHS, EACS, PTN AIDS).</i></p>

Pytanie	Dr hab. n. med. Tomasz Smiatcz – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób zakaźnych	Dr n. med. Grażyna Cholewińska-Szymańska – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób zakaźnych
<p>Proszę określić, czy możliwa jest refundacja terapii produktem Vocabria w połączeniu z rylpiviryną jedynie w postaci iniekcji, przy braku refundacji postaci doustnych? Proszę uzasadnić odpowiedź.</p>	<p>Odpowiedź: nie.</p> <p>Podstawowym osiągnięciem stosowania preparatu Vocabria (można nawet określić je jako przełomowe) jest możliwość podawania leku raz na miesiąc lub raz na dwa miesiące, co jest możliwe dzięki utrzymywaniu się wykrywalnych poziomów leku we krwi przez okres nawet ponad 12 miesięcy. Potencjalnie stanowi to również największe zagrożenie tej terapii w razie wystąpienia np. reakcji alergicznej (w szczególności anafilaktycznej) – leku nie da się szybko odstawić ani nawet wydzielić z organizmu chorego, śladowe ilości leku będą stymulować reakcje alergiczne przez okres ponad roku! Nie znamy dokładnej częstości występowania reakcji anafilaktycznych na kabotegrawir, w badaniach klinicznych reakcje alergiczne były rzadkie, jednak niosą w sobie bardzo groźny potencjał. Dlatego należy bardzo starannie wyselekcjonować pacjentów do tej przyjaznej im terapii, m.in. poprzez wstępny okres co najmniej 4-tygodniowego leczenia doustnego, tak aby wychwycić te osoby, u których wystąpią na tym etapie reakcje alergiczne oraz ewentualne inne nietolerancje na kabotegrawir. Mocno podkreślam tu np. bardzo często występujące w badaniach klinicznych reakcje lękowe, depresyjne, poważne zaburzenia snu etc., które w przypadku innych leków antyretrowirusowych prowadziły do zmiany terapii lub rezygnacji z leczenia. Ze względu na długi okres półtrwania leku po iniekcji – nie da się szybko go odstawić i przerwać także tego typu działań ubocznych</p>	<p>Faza doustnego leczenia wprowadzającego miała za zadanie określenie bezpieczeństwa ekspozycji na dwie nowe substancje – kabotegrawir i rylpivirynę, w okresie przed podaniem iniekcji domięśniowych oraz wpływ fazy doustnej na farmakokinetykę produktu (określenie, czy jest konieczność nasycania dawkami doustnymi). W ostatniej publikacji Orkin C i wsp. (FLAIR OLI) i doniesieniach zjazdowych IAS 2021 stwierdzono, że połączone dane z trzech badań klinicznych – FLAIR, ATLAS i ATLAS 2M, nie wskazują na ryzyko wczesnych reakcji nadwrażliwości (HSR) oraz że osoby rozpoczynające terapię doustnym leczeniem wprowadzającym (oral lead-in), jak również osoby rozpoczynające terapię od razu bezpośrednio iniekcjami (direct-to-injection) mają podobną kinetykę leków. Wielokrotnie przekracza ona IC90, a w związku z tym CHM i EMA wydały rekomendację o opcjonalności fazy doustnej wprowadzającej (oral lead-in) i zaktualizowano ChPL dla leku Vocabria, dopuszczając taką możliwość. Tym niemniej, w Polsce, biorąc pod uwagę małe doświadczenie oparte o rzeczywistą praktykę kliniczną, małą liczebność grupy, krótki czas stosowania fazy doustnej (28-30 dni), refundacja produktu Vocabria w formie tabletek powinna zostać wprowadzona, a Rypiviryny (Edurant) utrzymana. Oba leki powinny być również dostępne dla osób wymagających leczenia uzupełniającego, np. z powodu zaplanowanej nieobecności na wizycie iniekcyjnej w dopuszczalnym oknie (wyjazd, długie wakacje, inna choroba itp.). Takie leczenie doustne uzupełniające (w przypadkach szczególnych) wg ChPL nie powinno trwać dłużej niż dwa miesiące.</p>
<p>Z czego wynika istnienie dwóch schematów leczenia, uwzględniających stosowanie leku Vocabria w dawce podtrzymującej 400 mg podawanej raz na miesiąc lub w dawce podtrzymującej 600 mg podawanej raz na dwa miesiące? Czy te schematy różnią się skutecznością lub bezpieczeństwem stosowania?</p>	<p>Odpowiedź: jeżeli dobrze rozumiem – otwieramy nowy rozdział terapii antyretrowirusowej (a być może różnych terapii przewlekłych w ogóle) i dlatego producent chciał wyjściowo w badaniach rejestracyjnych ostrożnie zaprogramować dawkowanie raz na miesiąc, co samo w sobie stanowiło rewolucyjną zmianę, na miarę zastosowania pomp insulinowych, mogło kryć się tu wiele niewiadomych. Jednak późniejsze badania wykazały, że można bezpiecznie zwiększyć komfort pacjentów poprzez wydłużenie odstępów pomiędzy podaniami leku domięśniowo do dwóch miesięcy. Nie dostrzegam istotnej różnicy w skuteczności i bezpieczeństwie ocenianym w typowej perspektywie 48 tygodni, być może dłuższe obserwacje wykażą jakieś dodatkowe ryzyka, np. wyższą częstość lekooporności w którymś ze schematów dawkowania. Oba schematy wydają się być równie „wybaczące” brak współpracy ze strony pacjenta. Jednak zasadnicza różnica polega na komforcie w postaci dalszej redukcji liczby iniekcji. Skoro najczęstszym działaniem niepożądanym są reakcje miejscowe wokół miejsca wkłucia (ponad 80% przy dawkowaniu raz na miesiąc i ponad 70% pacjentów u osób otrzymujących lek co dwa miesiące) – to jednak redukcja liczby wstrzyknięć o połowę stanowi tu istotną różnicę.</p>	<p>Program badawczy produktu CAB+RPV LAI w iniekcjach jest prowadzony od wielu lat. W badaniach II fazy LATTE i LATTE-2 badano zarówno różne dawki doustne leków (LATTE), jak i możliwość stosowania co 8 tygodni. Pierwsze badania III fazy ATLAS i FLAIR wykazały skuteczność i bezpieczeństwo stosowania raz w miesiącu w mniejszej dawce (2 x 2 ml 1.1m.), a następnie w badaniu ATLAS 2M wprowadzono schemat 2 x 3 ml i.m. co dwa miesiące. Zwiększenie odstępu i zwiększenie dawki leku wymagało dodatkowych badań, które wykazały równoważną skuteczność i bezpieczeństwo. W Kanadzie i USA początkowo zarejestrowano formę comiesięczną, a później dołączono możliwość stosowania co dwa miesiące – w oparciu o dwuletnie badania ATLAS 2M.</p>

Pytanie	Dr hab. n. med. Tomasz Smiatcz – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób zakaźnych	Dr n. med. Grażyna Cholewińska-Szymańska – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób zakaźnych
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z refundacją leku Vocabria w omawianym wskazaniu?	Odpowiedź: wprost nie umiem wskazać takich zagrożeń, jeżeli lek będzie podawany w placówce medycznej.	W mojej ocenie, ze względu na konieczność przechowywania leku w odpowiedniej temperaturze (2-8 st. C) oraz podawanie leku przez wykwalifikowany personel medyczny, leki te nie powinny być wydawane pacjentom do domu. Formy tabletkowe powinny być wydawane na okres wprowadzający, tj. na 1 miesiąc, a na zaplanowaną nieobecność na okres 2 mies. Nadużyciem byłoby podawanie leku w iniekcjach przez osoby nieuprawnione lub zastosowanie poza wskazaniami w ChPL.
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	Odpowiedź: marynarze i osoby zawodowo podróżujące na większe odległości i w dłuższe trasy (np. osoby globalnie serwisujące unikalny sprzęt) – mogą nie zabierać ze sobą wielu opakowań leków (budzących podejrzenia na niektórych granicach) i mogą skorzystać z większych odstępów pomiędzy wizytami w poradni. Również menadżerowie, biznesmani i wszelkiego rodzaju osoby publiczne starające się zachować dyskrecję będą rzadziej narażone na spojrzenia innych pacjentów w poradni retrovirusowej.	Docelowo mogą to być wszyscy pacjenci leczenia antyretrowirusowo, którzy nie mają p-wskazań do zastrzyków.
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	Odpowiedź: będą to pacjenci wcześniej nie leczeni antyretrowirusową i dopiero rozpoczynający terapię, pacjenci, którzy nie osiągnęli supresji replikacji wirusa na dotychczasowej terapii, kobiety ciężarne i planujące zajście w ciążę, osoby z lekoopornością na kabotegrawir i ryliwirynę oraz z uczuleniem na te preparaty. Osoby leczone z powodu np. gruźlicy ze względu na interakcje lekowe. Również osoby dobrze wdrożone do codziennego stosowania pojedynczych tabletek i obawiające się iniekcji.	Nie ma takich pacjentów, chyba że wystąpi niepowodzenie wirusologiczne.
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	Odpowiedź: jednym z problemów jest brak adherencji pacjentów, pomijanie dawek lub (rzadziej) przyjmowanie podwójnej dawki dziennej. Prowadzi to po czasie do rozwoju lekooporności, rzadziej jest przyczyną działań toksycznych. Vocabria w iniekcjach w praktyce minimalizuje ten problem, zapewniając stałe, wielotygodniowe stężenie leku na poziomie terapeutycznym.	Głównym problemem jest zmniejszająca się z czasem adherencja do regularnego przyjmowania schematów tabletkowych w związku z wieloletnią, długoterminową terapią. Zwykle prowadzi to do utraty supresji wirerii HIV i upośledzenia funkcji układu odpornościowego, a w konsekwencji do progresji choroby i obniżenia komfortu życia.

Pytanie	Dr hab. n. med. Tomasz Smiatacz – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób zakaźnych	Dr n. med. Grażyna Cholewińska-Szymańska – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób zakaźnych
<p>Proszę oszacować możliwy czas trwania terapii antyretrowirusowej złożonej z leku Vocabria i rylpiwiryryny podawanych odpowiednio w dawkach 400 mg i 600 mg raz na miesiąc lub 600 mg i 900 mg raz na 2 miesiące (jako dawka podtrzymująca) we wnioskowanym wskazaniu (czy jest to terapia dożywotnia, jeśli nie – to jak długo może być stosowana i jakie leczenie może być podjęte u pacjentów, u których terapia ta zostanie zakończona).</p>	<p><i>Odpowiedź: w założeniu optymalnie powinna to być terapia dożywotnia, w warunkach realnych będzie kontynuowana przez wiele lat, a być może dekad. Docelowo powinna to być prostsza terapia, raz na dwa miesiące, nawet jeśli pierwotnie leczenie było podawane co miesiąc w celu oswojenia pacjenta z nową terapią. Oba sposoby dawkowania mogą wzajemnie przechodzić w siebie, jest to precyzyjnie opisane w ChPL. Przyczyną zmiany terapii na inną niż Vocabria plus rylpiwiryryna może być wystąpienie lekooporności wirusa, alergia lub inny rodzaj nietolerancji (np. reakcje depresyjne i lękowe), nasilone zmiany wokół miejsc podania leku lub konieczność zastosowania leczenia wykazującego interakcję z kabotegrawirem lub rylpiwiryryną. Omawiana terapia może zostać zastąpiona każdą inną terapią retrowirusową – na podstawie decyzji lekarza biorącego pod uwagę dotychczasową historię leczenia w tym informacje o lekooporności wirusa i o innych chorobach współistniejących u pacjenta (choroby wątroby, nerek, układu sercowo-naczyniowego, choroby psychiczne i uzależnienia, alergie, schorzenia metaboliczne etc.).</i></p>	<p><i>Leczenie antyretrowirusowe infekcji HIV i choroby AIDS, jest terapią dożywotnią. Schemat CAB+RPV LAI co dwa miesiące powinien być stosowany bezterminowo. Odstawienie/zmiana schematu następuje w związku z niepowodzeniem wirusologicznym, nietolerancją składników terapii, zaistnieniem nieoczekiwanych przeciwwskazań albo gdy wystąpi zagrożenie bezpieczeństwa chorego, np. ciąża lub konieczność podawania dużych dawek leków przeciwkrzepliwych.</i></p> <p><i>Leczenie alternatywne po zakończeniu LAI nie ma ograniczeń w zakresie klas i asortymentu leków ARV. Powinno być podjęte w ciągu dwóch pierwszych miesięcy po przerwaniu terapii Vocabria+Rylpiwiryryna.</i></p>
<p>Inne uwagi</p>	<p><i>Wprowadzenie leczenia długoterminowo podtrzymującego supresję replikacji HIV stanowi zmianę jakościową w terapii antyretrowirusowej – na rzecz poprawy długoterminowej skuteczności, bezpieczeństwa i komfortu leczenia, a pośrednio jako skuteczniejsza forma profilaktyki dalszej transmisji wirusa. W jednym z opracowań ok. 90% pacjentów wyraziło chęć przestawienia się z terapii doustnej na domięśniową podawaną co dwa miesiące. Jednak powszechne występowanie odczynów wokół miejsc podania leku nakazuje ostrożność w tego typu szacunkach, życie zweryfikuje zapotrzebowanie pacjentów na taką terapię. Mimo to można uznać za pewnik, że uproszczenie terapii przewlekłych/dożywotnich prowadziło i będzie prowadziło do poprawy skuteczności i bezpieczeństwa leczenia.</i></p>	<p>-</p>

3.5. Finansowane technologie medyczne

Obecnie leki antyretrowirusowe refundowane są w ramach rządowego programu polityki zdrowotnej „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce na lata 2022-2026”.

W tabelach poniżej przedstawiono dane dotyczące finansowania leków w 2021 r.

Tabela 8. Wykaz cen leków antyretrowirusowych uzyskanych w ramach procedur przetargowych, stan na dzień 17.08.2021 r.

Lp.	Nazwa chemiczna leku antyretrowirusowego	Cena 1 opakowania leku ARV [PLN]
1	Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide 50/200/25mg tabletki 30	2 150,00
2	Maraviroc 150mg tabletki 60	2 083,52
3	Maraviroc 300mg tabletki 60	2 147,95
4	Lamivudine/Zidovudine 150/300mg tabletki 60	140,40

Lp.	Nazwa chemiczna leku antyretrowirusowego	Cena 1 opakowania leku ARV [PLN]
5	Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil 100/300/245mg tabletki 30	1 846,37
6	Emtricitabine/Tenofovir alafenamide 200/10mg tabletki 30	1 364,29
7	Emtricitabine/Tenofovir alafenamide 200/25mg tabletki 30	1 364,29
8	Dolutegravir/Lamivudine 50/300mg tabletki 30	2 014,62
9	Rilpivirine 25mg tabletki 30	983,23
10	Emtricitabine 200mg kapsułka 30	746,55
11	Lamivudine 150mg tabletki 60	148,72
12	Lamivudine 240ml syrop 1	190,00
13	Lamivudine 300mg tabletki 30	176,23
14	Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Disoproxil 200/25/245mg tabletki 30	2 279,65
15	Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir alafenamide 150/150/200/10mg tabletki 30	2 457,85
16	Etravirine 200mg tabletki 60	1 183,92
17	Raltegravir 400mg tabletki 60	1 522,23
18	Raltegravir 600mg tabletki 60	1 522,23
19	Lopinavir/Ritonavir 100/25mg tabletki 60	864,00
20	Lopinavir/Ritonavir 200/50mg tabletki 120	1 053,00
21	Lopinavir/Ritonavir 60ml syrop 5	1 283,04
22	Abacavir/Lamivudine 600/300mg tabletki 30	289,31
23	Ritonavir 100mg tabletki 30	140,40
24	Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide 200/25/25mg tabletki 30	2 256,14
25	Doravirine 100mg tabletki 30	1 107,83
26	Darunavir 600mg tabletki 60	428,27
27	Darunavir 800mg tabletki 30	185,77
28	Zidovudine 100mg kapsułka 100	361,00
29	Zidovudine 200ml syrop 1	95,00
30	Zidovudine 20ml ampułka 5	235,00
31	Zidovudine 250mg kapsułka 40	361,00
32	Atazanavir 300mg kapsułka 30	393,10
33	Darunavir/Cobicistat 800mg/150mg tabletki 30	1 268,84

Lp.	Nazwa chemiczna leku antyretrowirusowego	Cena 1 opakowania leku ARV [PLN]
34	Efavirenz 600mg tabletki 30	399,60
35	Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil 150/150/200/245mg tabletki 30	2 483,43
36	Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide / 800/150/200/10mg/tabletki/30	2 401,92
37	Dolutegravir 10mg tabletki 30	652,32
38	Dolutegravir 25mg tabletki 30	1 630,80
39	Dolutegravir 50mg tabletki 30	1 838,40
40	Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine 50/600/300mg tabletki 30	2 150,00
41	Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil/ 200/245mg tabletki 30	453,60
42	Nevirapine 240ml zawiesina 1	231,12
43	Nevirapine tabletki 400mg 30	81,00
44	Tenofovir disoproxil 245mg tabletki 30	210,60
45	Abacavir 240ml syrop 1	290,00
46	Abacavir 300mg tabletki 60	590,22

Źródło: Rządowy Program polityki zdrowotnej na lata 2022-2026 „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce” Tabela 19, s. 104 <https://www.gov.pl/web/zdrowie/rzadowy-program-polityki-zdrowotnej-leczenie-antyretrowirusowe-osob-zyjacych-z-wirusem-hiv-w-polsce-na-lata-2022-2026>; *należy mieć na uwadze, że proces jest dynamiczny i ceny te mogą ulegać zmianom w czasie.

Tabela 9. Koszty głównych schematów terapeutycznych ARV na dzień 30.06.2021r., w odniesieniu do cen leków uzyskanych w ramach procedur przetargowych na dzień 17.08.2021r.

Lp.	Schemat terapeutyczny	Liczba leczonych pacjentów	Koszt terapii jednego pacjenta na 1 miesiąc w PLN
1	Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir alafenamide	1809	2 457,85
2	Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide	1768	2 150,00
3	Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide	1576	2 401,92
4	Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide	1458	2 256,14
5	Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine	1129	2 150,00
6	Dolutegravir Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide	838	3 202,69
7	Dolutegravir/Lamivudine	738	2 014,62
8	Dolutegravir Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil	393	1 817,89
9	Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil	266	1 846,37
10	Raltegravir Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide	243	2 886,52
11	Raltegravir Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil	233	1 975,83
12	Ritonavir Darunavir Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide	182	1 690,46
13	Ritonavir Darunavir Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil	137	779,77

Lp.	Schemat terapeutyczny	Liczba leczonych pacjentów	Koszt terapii jednego pacjenta na 1 miesiąc w PLN
14	Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil	98	2 483,43
15	Darunavir/Cobicistat Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide	84	2 633,13

Źródło: Rządowy Program polityki zdrowotnej na lata 2022-2026 „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce” Tabela 18, s. 102-103 <https://www.gov.pl/web/zdrowie/rzadowy-program-polityki-zdrowotnej-leczenie-antyretrowirusowe-osob-zyjacych-z-wirusem-hiv-w-polsce-na-lata-2022-2026>;

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez podmiot odpowiedzialny

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez podmiot odpowiedzialny i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Złożona terapia antyretrowirusowa (cART)	<p>Przy wyborze komparatora istotne jest by należał on do terapii aktualnie stosowanych w leczeniu zakażonych HIV i był dopuszczony do obrotu na terenie Polski. Biorąc pod uwagę, iż program polityki zdrowotnej obejmuje finansowanie leków antyretrowirusowych, właśnie te leki będą uwzględnione jako komparatory dla ocenianej technologii medycznej. Z uwagi na dużą dynamikę rynku stosowanych w Polsce leków antyretrowirusowych jako komparator rozważono ogółem cART.</p> <p>Mając na uwadze aktualne wytyczne (PTN AIDS 2020), stan finansowania technologii opcjonalnych ze środków publicznych oraz obecnie stosowaną praktykę kliniczną (charakteryzującą się znaczną dynamiką pojawiających się coraz to nowych farmaceutyków), jako komparator w ujęciu ogólnym rozważono złożoną terapię antyretrowirusową (cART). (Rozdz. 4.1 APD)</p>	Biorąc pod uwagę 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.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną podmiotu odpowiedzialnego.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego podmiotu odpowiedzialnego

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej jest porównanie efektywności klinicznej terapii długo działającej kabotegrawir LA (CAB LA) + ryłpiwiryna LA (RPV LA) (iniekcje domięśniowe), w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem upośledzenia odporności typu 1 (HIV-1) u dorosłych pacjentów z supresją wirusologiczną (HIV-1 RNA <50 kopii/ml), stosujących stały schemat leczenia przeciwretrowirusowego, bez rozpoznanej obecności lub uprzednio oporności na leki z grupy nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NNRTI) lub inhibitorów integrazy (INI) i bez niepowodzenia wirusologicznego w wywiadzie związanego z zastosowaniem tych leków, ze złożoną terapią antyretrowirusową (cART).

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego podmiotu odpowiedzialnego

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli zakażeni ludzkim wirusem upośledzenia odporności typu 1 (HIV-1), u których występuje supresja wirusologiczna (HIV-1 RNA <50 kopii/ml), stosujący stały schemat leczenia przeciwretrowirusowego, bez rozpoznanej obecności lub uprzednio oporności na leki z grupy nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NNRTI) lub inhibitorów integrazy (INI) i bez niepowodzenia wirusologicznego w wywiadzie związanego z zastosowaniem tych leków.	- Pacjenci pediatryczna - Populacja określona inaczej niż wnioskowana [#]	Brak uwag
Interwencja	Terapia długo działająca kabotegrawir LA (CAB LA) + ryłpiwiryna LA (RPV LA) (iniekcje domięśniowe), stosowana co dwa miesiące ¹³ . Dawkowanie zgodne z dawkowaniem określonym w ChPL	Dawkowanie i sposób podania niezgodne z ChPL	Wyszukiwano także badania dotyczące porównania bezpośredniego terapii długo działającej kabotegrawir + ryłpiwiryna podawanej co 4 tygodnie celem przeprowadzenia porównania pośredniego.
Komparatory	Złożona terapia antyretrowirusowa (cART) ¹⁴	- Dawkowanie niezgodne z zalecanym dla substancji czynnych w rozpatywanym wskazaniu klinicznym; - Inne interwencje alternatywne	Brak uwag

¹³ Zgodnie z ChPL: 600 mg - dawka podtrzymująca w postaci wstrzyknięć podawana w odstępie dwóch miesięcy.

¹⁴ Zgodnie z APD, rozdz. 4.1: Biorąc pod uwagę, iż program polityki zdrowotnej obejmuje finansowanie leków antyretrowirusowych, właśnie te leki będą uwzględnione jako komparatory dla ocenianej technologii medycznej. Z uwagi na dużą dynamikę rynku stosowanych w Polsce leków antyretrowirusowych jako komparator rozważono ogółem cART.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Punkty końcowe	Skuteczność - supresja wirusologiczna (HIV-1 RNA < 50 kopii/ml), - HIV-1 RNA ≥50 kopii/ml, - potwierdzone niepowodzenie wirusologiczne (ang. confirmed virological failure) – brak wirusologicznej odpowiedzi na leczenie, - preferencje/akceptacja leczenia; - ocena jakości życia; - przeżycie Bezpieczeństwo - zdarzenia/działania niepożądane; - ciężkie zdarzenia niepożądane; - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; - zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia; - utrata pacjentów z badania/leczenia; - zgony.	Punkty końcowe inne niż predefiniowane, np. z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki, oceniające biodostępność lub biochemię leku.	Brak uwag
Typ badań	Do analizy głównej zostaną włączone badania wysokiej wiarygodności, czyli randomizowane badania kontrolowane (RCT) III fazy oraz przeglądy systematyczne	- Badania nierandomizowane, obserwacyjne, - Badania wtórne niestanowiące przeglądów systematycznych ^{###} , - Opisy przypadków, - Listy, komentarze	Brak uwag
	W ramach analiz dodatkowych (analiza efektywności praktycznej, dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa, dodatkowa analiza skuteczności, analizy uzupełniające) uwzględniane będą prospektywne i retrospektywne badania obserwacyjne oraz badania randomizowane II fazy		Brak uwag
Status publikacji	Badania opublikowane w wersji pełnotekstowej*, w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym)	Inne	Brak uwag

* w przypadku dostępu do pełnego tekstu, abstrakty opublikowane przed datą publikacji głównej (pełnego tekstu) zostaną wykluczone z analizy, a doniesienie konferencyjne zawierające dodatkowe wyniki upublicznione po dacie publikacji głównej zostaną uwzględnione w ramach niniejszej analizy; W dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa nie uwzględniano doniesień dostępnych jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych;

w przypadku braku badań oceniających efektywność stosowania CAB+RPV we analizowanej populacji pacjentów, włączano również doniesienia naukowe dla populacji szerszej niż wnioskowana;

w przypadku analiz dodatkowych w razie potrzeby posilkowano się również opracowaniami zawierającymi dane spoolowane z kilku badań.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez podmiot odpowiedzialny, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w MEDLINE (PubMed), EMBASE (Embase.com), Cochrane Library, przeszukano też rejestry badań klinicznych. W procesie wyszukiwania wykorzystano również z bibliografii odnalezionych doniesień pierwotnych, konsultowano się z producentem leku. Dokonano wyszukiwania doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych. Dodatkowo w ramach analizy bezpieczeństwa dokonano przeglądu danych dot. bezpieczeństwa ze stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz WHO Uppsala Monitoring Center (WHO-UMC), poszukiwano też badań obserwacyjnych (prospektywnych i retrospektywnych). Wyszukiwano także niezależne raporty HTA oraz opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICOS dla populacji i porównywanych interwencji. Jako datę wyszukiwania podano 17.02.2021 r. Ponadto, w ramach uzupełnienia opisano publikacje opublikowane po tej dacie, wskazane przez analityków Agencji w piśmie dotyczącym braków w analizach.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie podmiotu odpowiedzialnego zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposób ich łączenia oraz metodyki selekcji abstraktów.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie kontrolne w powyższych bazach, z zastosowaniem haseł dotyczących jednostki chorobowej oraz interwencji. Wyszukiwanie we wszystkich bazach przeprowadzono 10.12.2021, a w dn. 28.01.2022 zaktualizowano wyszukiwanie w bazie PubMed. W wyniku wyszukiwania

własnego poza badaniami zidentyfikowanymi przez pomiot odpowiedzialny zidentyfikowano 1 abstrakt konferencyjny (Margolis 2019¹⁵), który zdecydowano się włączyć z uwagi na dodatkowe wyniki dla badania LATTE po 312 tyg. (5,5 roku).

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu podmiotu odpowiedzialnego

Do przeglądu systematycznego podmiotu odpowiedzialnego włączono 5 badań RCT (3 badania RCT do analizy głównej i 2 do analizy dodatkowej), w ramach których oceniano efektywność kabotegrawiru stosowanego w połączeniu z ryłpiwiryną. Na podstawie odnalezionych badań, w AKL i uzupełnieniach podmiotu odpowiedzialnego przedstawiono wyniki porównań bezpośrednich i pośrednich, które uwzględniały:

1. Analiza główna:

- porównania bezpośrednie:

- badanie ATLAS-2M – porównanie bezpośrednie dwóch schematów kabotegrawiru (CAB): długo działającego kabotegrawiru + ryłpiwiryny (RPV) podawanych co 8 tyg. vs. długo działający kabotegrawir + ryłpiwiryna podawane co 4 tygodnie (CAB LA+RPV LA Q8W vs CAB LA+RPV LA Q4W);
- badanie ATLAS – porównanie CAB z aktywnym komparatorem – porównanie bezpośrednie długo działającego kabotegrawiru + ryłpiwiryny (400 mg CAB+ 600 mg RPV) podawanych co 4 tygodnie vs. standardowa terapia antyretrowirusowa stosowana doustnie (cART): 2 NRTI (nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy, ang. nucleoside reverse transcriptase inhibitors) + 1 INSTI (inhibitory integrazy, ang. integrase strand transfer inhibitor), NNRTI lub PI (podawana doustnie, raz dziennie);
- badanie FLAIR – porównanie CAB z aktywnym komparatorem – porównanie bezpośrednie długo działającego kabotegrawiru + ryłpiwiryny (400 mg CAB+ 600 mg RPV) podawanych co 4 tygodnie vs. standardowa terapia antyretrowirusowa stosowana doustnie (cART): dolutegrawir/abakawir/lamiwudyna (DTG/ABC/3TC) (podawana doustnie, raz dziennie);

- porównanie pośrednie (metodą Buchera):

- długo działającego kabotegrawiru + ryłpiwiryny (600 mg CAB+ 900 mg RPV) podawanych co 8 tyg. ze standardową terapią antyretrowirusową (cART). Porównanie pośrednie przeprowadzono przez wspólną grupę referencyjną: przez terapię długo działającą kabotegrawir LA + ryłpiwiryna LA, stosowaną co 4 tygodnie, w oparciu o badania: ATLAS-2M, ATLAS oraz FLAIR. W przypadku badania ATLAS-2M w porównaniu pośrednim uwzględniono wyłącznie pacjentów bez wcześniejszej ekspozycji na CAB + RPV. *Regułę ITT w analizie skuteczności oraz bezpieczeństwa zachowano w przypadku wszystkich prób klinicznych (z wyjątkiem punktu końcowego: ocena satysfakcji z leczenia [HIVTSQs] w badaniu ATLAS-2M). 65% uczestników badań ATLAS oraz FLAIR otrzymywało wyjściowo leki z grupy INSTI, 26% pacjentów przyjmowało leki z grupy NNRTI. Z kolei spośród pacjentów w badaniu ATLAS-2M 42%-43% stosowało wyjściowo leki z grupy INSTI a 46%-48% pacjentów przyjmowało leki z grupy NNRTI. Ze względu na wyraźną różnicę między badaniami dotyczącymi klasy trzeciego leku stosowanego wyjściowo, autorzy publikacji Chounta 2020 analizę punktów końcowych: supresja wirusologiczna HIV-1 RNA <50 kopii/ml oraz HIV-1 RNA ≥50 kopii/ml przeprowadzili również w podziale na wyjściową klasę trzech leków stosowanych wyjściowo;*

W ramach analizy dodatkowej uwzględniono badania niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej ze względu na nieadekwatną interwencję (badanie LATTE: CAB LA + RPV LA podawane w postaci doustnej) oraz nieadekwatny typ badania (II faza badania LATTE-2 oraz badania LATTE), jako uzupełnienie danych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa CAB+RPV w analizowanej populacji pacjentów z HIV-1:

- badanie LATTE – bezpośrednio porównujące podawane doustnie kabotegrawir + ryłpiwiryna z efawirenzem (EFV) podawanym z tenofowirem/emtrycytabiną (TDF/FTC) lub abakawirem/lamiwudyną (ABC/3TC) (doustnie, raz dziennie). Celem badania LATTE było określenie optymalnej dawki kabotegrawiru (CAB) podawanego doustnie oraz ocena skuteczności klinicznej kombinacji CAB+RPV (podawanej doustnie) stosowanej jako supresyjna terapia podtrzymująca. Grupę kontrolną stanowiła terapia efawirenzem (EFV) 600 mg + TDF/FTC lub ABC/3TC (podawane doustnie). Do badania zostali włączeni pacjenci wcześniej nieleczeni za pomocą ART. Po indukcji za pomocą CAB+NRTIs lub efawirenz+NRTIs przez 24 tygodnie pacjenci z supresją wirusologiczną HIV-1 RNA <50 kopii/ml byli

¹⁵ [b654a2ad-8e73-449d-8453-64f5642a63d6.viewable.rendition.v.pdf\(d201nm4szfwn7c.cloudfront.net\)](https://b654a2ad-8e73-449d-8453-64f5642a63d6.viewable.rendition.v.pdf(d201nm4szfwn7c.cloudfront.net))

randomizowani do kontynuowania obecnej terapii lub do przejścia na terapię CAB (w dawkach 10 mg, 30 mg lub 60 mg) + RPV (25 mg);

- badanie LATTE-2 – bezpośrednio porównujące kabotegrawir + ryłpiwiryna (LA) podawane co 4 tyg, z kabotegrawirem+ ryłpiwiryną (LA) podawanymi co 8 tyg. i z podawanymi doustnie kabotegrawirem + ABC/3TC. Celem badania LATTE-2 było wybranie najbardziej optymalnego schematu stosowania (co 4 tygodnie lub co 8 tygodni) terapii skojarzonej kabotegrawir+ryłpiwiryna podawanych w postaci iniekcji domięśniowych o przedłużonym działaniu (LA) i jej porównanie z doustną terapią ART składającą się z 3 leków (CAB + ABC/3TC), stosowanych jako podtrzymanie supresji wirusologicznej wśród pacjentów zakażonych HIV-1. Do badania włączono pacjentów wcześniej nieleczonych terapią przeciwwirusową (ART). Po indukcji CAB (30 mg) + ABC/3TC przez 20 tygodni pacjenci z supresją wirusologiczną HIV-1 RNA <50 kopii/ml byli randomizowani do kontynuowania obecnej terapii (PO) lub do przejścia na terapię CAB+RPV podawaną co 8 tygodni (Q8W) lub CAB+RPV podawaną co 4 tygodnie (Q4W);

2. W ramach analizy uzupełniającej uwzględniono również:

- badanie POLAR, którego celem była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii CAB LA + RPV LA w schemacie dawkowania co 2 miesiące (Q2M) w populacji pacjentów wcześniej leczonych, otrzymujących CAB + RPV w postaci doustnej, raz dziennie w badaniu LATTE. Szczegóły rozdz. 8.1 i 14.3 AKL przygotowanej na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego;
- analizę Talarico 2020: celem analizy była ocena siły działania przeciwwirusowej terapii długo działającej CAB + RPV przy zastosowaniu następujących pomiarów: liczby uczestników, u których wykryto bipy HIV-1 RNA (krótkotrwałe epizody wzrostu wirēmii) ogółem oraz podczas poszczególnych wizyt; jakościowe oznaczenie HIV-1 RNA; niski poziom HIV-1 RNA w osoczu (ang. low-copy) HIV-1 RNA; obecność lub brak blipów HIV-1 RNA u uczestników z HIV-1 RNA <50 kopii/ml w 48 tygodniu (analiza stanu chwilowego). W analizie uwzględniono 3 badania kliniczne: ATLAS, FLAIR, ATLAS-2M;
- analizę Margolis 2020: wieloczynnikowa analiza zbiorcza danych z badania ALTAS, FLAIR oraz ATLAS-2M, uwzględniono tylko dane pochodzące od 1039 dorosłych pacjentów zarażonych HIV bez wcześniejszej ekspozycji na kabotegrawir i ryłpiwirynę. W analizie oceniano wpływ początkowej charakterystyki wirusologicznej, cech uczestników, stosowanego schematu leczenia i stężeń leków w osoczu po rozpoczęciu badania w momencie potwierdzonego niepowodzenia wirusologicznego (CVF), przy użyciu modelowania regresyjnego z procedurą doboru zmiennych

oraz wyniki dwóch badań dotyczących rzeczywistej praktyki klinicznej:

- badania CUSTOMIZE (Cabotegravir plus Rilpivirine long acting in the US To Optimize and Measure Implementation and Experience) dotyczące optymalizacji i oceny procesu wdrażania długodziałającej terapii obejmującej kabotegrawir i ryłpiwirynę w ośrodkach w USA oraz doświadczeń z tym związanych. Było to badanie jednoramienne, wieloośrodkowe, fazy IIIB, dotyczące efektywności praktycznej. W badaniu uczestniczyło 115 pacjentów, przyjmujących doustną postać kabotegrawiru (30 mg) i ryłpiwiryny (25 mg) przez okres 1 miesiąca (faza wprowadzająca lead-in) w celu ustalenia indywidualnej tolerancji przed przejściem na długo działający CAB w dawce 600 mg oraz RPV w dawce 900 mg podawane raz w miesiącu w iniekcjach domięśniowych przez okres 12 miesięcy;
- badania CARISEL (Cabotegravir and Rilpivirine Implementation Study in European Locations). Jest to badanie nierandomizowane, wieloośrodkowe, fazy IIIB, typu open-label, dotyczące efektywności praktycznej. W badaniu analizowano różne strategie wdrażania terapii LA (CAB + RPV) w poszczególnych placówkach klinicznych w 5 krajach w Europie w celu określenia, które metody implementacji najlepiej odpowiadają potrzebom

przez 5 miesięcy. Schemat leczenia obejmował doustną fazę wprowadzającą (kabotegrawir w dawce 30 mg w połączeniu z ryłpiwiryną w dawce 25 mg raz na dobę, od pierwszego dnia do końca pierwszego miesiąca), a następnie pacjenci otrzymywali kabotegrawir i ryłpiwirynę we wstrzyknięciach w schemacie dawkowania co 2 miesiące.

W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa, przedstawiono także dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) oraz z Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIPIB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz WHO Uppsala Monitoring Centre.

Ponadto do AKL podmiotu odpowiedzialnego włączono 4 przeglądy systematyczne:

- Badowski 2020, mający na celu analizę obecnych danych naukowych oraz ocenę skuteczności dwulekowej terapii antyretrowirusowej u pacjentów z HIV-1 wcześniej nieleczonych i uprzednio leczonych (w przeglądzie uwzględniono 4 badania odnoszące się do CAB LA + RPV LA: FLAIR, LATTE-2, LATTE oraz ATLAS);
- Durham 2021, mający na celu analizę skuteczności oraz bezpieczeństwa kabotegrawiru stosowanego w skojarzeniu z rylpiwiryną w leczeniu zakażenia HIV-1 (w przeglądzie uwzględniono 5 badań dotyczących stosowania CAB: LATTE-2, LATTE, ATLAS, FLAIR oraz ATLAS-2M);
- Thoueille 2021, którego celem było omówienie dostępnych, nowych terapii HIV. Autorzy do przeglądu w zakresie danych dotyczących efektywności klinicznej kabotegrawiru stosowanego w połączeniu z rylpiwiryną w postaci iniekcji domięśniowej w leczeniu pacjentów z HIV-1 włączyli badania: LATTE-2, FLAIR, ATLAS, ATLAS-2M. W przeglądzie systematycznym wymieniono również trwające badanie POLAR oraz wymieniono następujące, trwające badania kliniczne: badanie MOCHA (populacja dzieci i młodzieży), badanie LATITUDE (populacja pacjentów z nieoptymalną adherencją) oraz badanie SOLAR;
- Piscaglia 2021, którego celem była analiza leków stosowanych w leczeniu osób żyjących z HIV, która pomoże zrozumieć wady i zalety terapii, które w krótkim czasie będą dostępne. Autorzy przeglądu Piscaglia 2021 w zakresie danych dotyczących efektywności klinicznej kabotegrawiru stosowanego w połączeniu z rylpiwiryną w postaci iniekcji domięśniowej w leczeniu pacjentów z HIV-1 uwzględniła badania: FLAIR, ATLAS oraz ATLAS-2M.

4.1.3.1 Charakterystyka badań włączonych do przeglądu podmiotu odpowiedzialnego

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę głównych badań, włączonych do analizy. Szczegółową charakterystykę wszystkich badań włączonych do AKL przedstawiono w rozdz. 14.3 AKL podmiotu odpowiedzialnego.

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do AKL

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>ATLAS-2M (Overton 2021, Overton 2020 abstrakt, Overton 2020 prezentacja, Chounta 2020 poster)</p> <p>Źródła finansowania: ViiV Healthcare, GlaxoSmithKline</p> <p>ID: NCT03299049</p>	<p>Badanie fazy IIIb, randomizowane, w układzie grup równoległych, typu open-label, non-inferiority (margines do spełnienia hipotezy non-inferiority dla pierwszorzędnego o punktu końcowego wynosił 4% a dla drugorzędowego punktu końcowego odsetek ten wynosił 10%). Badanie w toku, wielośrodkowe</p> <p>Analiza ITT (ang. intention-to-treat) oraz PP (ang. per-protocol) – wybrane punkty końcowe</p>	<p>Kryteria włączenia (wybrane, szczegóły rozdz. 14.3 AKL):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacjenci dorośli; <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku pacjentów otrzymujących standardową terapię doustną w leczeniu HIV-1 (kwalifikowanych spoza badania ATLAS): - Pacjenci stosujący nieprzerwanie leki przeciwwirusowe w bieżącym schemacie (początkowy lub drugi schemat) w okresie co najmniej 6 miesięcy przed skринingiem. Jakakolwiek wcześniejsza zmiana, definiowana jako zmiana jednego lub wielu leków jednocześnie, musiała nastąpić ze względu na tolerancję/bezpieczeństwo, dostęp do leków lub wygodę/uproszczenie i nie mogła nastąpić z powodu niepowodzenia leczenia (HIV-1 RNA ≥ 400 kopii/ml); - Pacjenci stosujący akceptowalne aktualne schematy antyretrowirusowe (początkowy lub drugi) uwzględniające dwa nukleozydowe/nukleotydydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTIs) oraz jeden z następujących leków: INSTI (początkowy lub drugi schemat cART), NNRTI (początkowy lub drugi schemat cART), wzmocniony PI lub niewzmocniony atazanawir (ze względu na bezpieczeństwo/tolerancję musi być początkowym schematem lub z jedną zmianą w ramach klasy w przeszłości). - Poziom HIV-1 RNA w osoczu < 50 kopii/ml podczas skринingu oraz w ciągu 6 i 12 miesięcy przed skринingiem <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku pacjentów kwalifikowanych z badania ATLAS - Stosowanie CAB LA 400 mg + RPV LA 600 mg Q4W lub cART przez minimum 52 tygodnie badania ATLAS zgodnie z wymogami dotyczącymi dawkowania aż do rozpoczęcia udziału w próbie ATLAS-2M; - Poziom HIV-1 RNA w osoczu < 50 kopii/ml podczas skринingu <p>Kryteria wykluczenia (wybrane):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Podczas każdego pomiaru HIV-1 RNA wynoszący ≥ 50 kopii/ml w ciągu 6 miesięcy przed skринingiem; 	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - HIV-1 RNA ≥ 50 kopii/ml <p>Pozostałe (wybrane):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Supresja wirusologiczna HIV-1 RNA < 50 kopii/ml; - Potwierdzone niepowodzenie wirusologiczne; - Brak danych wirusologicznych; - Preferencje pacjentów co do stosowanego leczenia; - Ocena jakości życia; - Zdarzenia niepożądane ogółem I z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia; - AEs w stopniu nasilenia 1-2, 3, 4 oraz 5 (zgony); - AEs w stopniu nasilenia ≥ 3, z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia; - AEs prowadzące do przerwania leczenia (z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia); - Ciężkie AEs i z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia); - Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem; - Utrata pacjentów z badania/leczenia;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe																												
		<p>- Podczas każdego pomiaru HIV-1 RNA wynoszący >200 kopii/ml lub HIV-1 RNA wynoszący ≥50 kopii/ml podczas ≥2 pomiarów w ciągu 6-12 miesięcy przed skriningiem;</p> <p>- Każda zmiana na schemat drugiej linii, definiowana jako zmiana jednego leku lub wielu leków jednocześnie, z powodu niepowodzenia wirusologicznego (niepowodzenie wirusologiczne definiowane jako potwierdzony poziom HIV-1 RNA w osoczu ≥200 kopii/ml po początkowej supresji do <50 kopii/ml podczas terapii HIV pierwszym schematem leczenia);</p> <p>- Stosowanie w przeszłości dowolnego schematu obejmującego wyłącznie pojedynczą lub podwójną terapię HIV-1 (nawet w przypadku leczenia wyłącznie okołoporodowego);</p> <p>- Obecne lub wcześniejsze stosowanie etrawiryny;</p> <p>- Obecne stosowanie tyranawiru/ritonawiru lub fosamprenawiru/ritonawiru;</p> <p>- Podczas uczestnictwa w badaniu ATLAS poziom HIV-1 RNA wynoszący ≥50 kopii/ml w kolejnych pomiarach (≥2 następujących po sobie pomiarach);</p> <p>- Podczas uczestnictwa w badaniu ATLAS poziom HIV-1 RNA wynoszący ≥200 kopii/ml w dowolnych pomiarze;</p> <p>- HIV-1 RNA w osoczu ≥50 c / ml w więcej niż dwóch całkowitych pomiarach RNA HIV-1 w osoczu podczas udziału w badaniu 201585 będą wymagały bezpośredniej zgody monitora medycznego badania 207966 i wirusologa badania na udział w badaniu.</p> <p>- Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby od umiarkowanych do ciężkich;</p> <p>- Jakiegokolwiek gwałtowne odchylenia od normy w wynikach badań laboratoryjnych podczas skriningu, które w opinii badacza mogłyby uniemożliwić uczestnictwo pacjenta w badaniu;</p> <p>- Kobiety w ciąży, karmiące piersią lub planujące ciążę lub karmienie piersią w czasie trwania badania;</p> <p>- Pacjenci ze znacznym ryzykiem próby samobójczej określonym przez badacza;</p> <p>- Niestabilna choroba wątroby;</p> <p>- Trwające lub klinicznie istotne zapalenie trzustki;</p> <p>- Istotna klinicznie choroba sercowo-naczyniowa (...)</p> <p>- Pacjenci z mutacją związaną z opornością na leczenie INSTI lub NNRTI (za wyjątkiem mutacji K103N w odwrotnej transkryptazie);</p> <p>Schemat dawkowania</p> <table border="1" data-bbox="555 1249 1174 1778"> <thead> <tr> <th colspan="2">Interwencja</th> <th>CAB LA +RPV LA Q8W</th> <th>CAB LA+RPV LA Q4W</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">N</td> <td>522</td> <td>523</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Wcześniejsza terapia antyretrowirusowa, n (%):</td> <td>NNRTI</td> <td>368 (70)</td> <td>382 (73)</td> </tr> <tr> <td>INSTI</td> <td>334 (64)</td> <td>341 (65)</td> </tr> <tr> <td>PI</td> <td>115 (22)</td> <td>111 (21)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Dawkowanie</td> <td>Skrining* 4 tyg.</td> <td colspan="2">CAB 30 mg RPV 25 mg doustnie</td> </tr> <tr> <td>Faza maintenance do 100 tyg.</td> <td>W 4 8 tyg.: CAB 600 mg oraz RPV 900 mg</td> <td>W 4 tyg.: CAB 600 mg oraz RPV 900 mg</td> </tr> <tr> <td>Faza extension</td> <td colspan="2">kontynuacja</td> </tr> </tbody> </table> <p>* doustna postać kabotegrawiru (30 mg) i rylpiwiryny (25 mg) w celu ustalenia indywidualnej tolerancji przed podaniem postaci LA (z wyjątkiem pacjentów kwalifikowanych do badania z próby ATLAS). Następnie w 4 tygodniu pacjenci z grupy 400 mg CAB LA + 600 mg RPV LA Q4W otrzymali kabotegrawir w dawce wprowadzającej wynoszącej 600 mg oraz rylpiwirynę w dawce 900 mg; a pacjenci z grupy 600 mg CAB LA + 900 mg RPV LA Q8W otrzymali kabotegrawir w dawce wynoszącej 600 mg oraz rylpiwirynę w dawce 900 mg w 4 oraz 8 tygodniu, a następnie kontynuowali jego przyjmowanie co 8 tygodni.</p>	Interwencja		CAB LA +RPV LA Q8W	CAB LA+RPV LA Q4W	N		522	523	Wcześniejsza terapia antyretrowirusowa, n (%):	NNRTI	368 (70)	382 (73)	INSTI	334 (64)	341 (65)	PI	115 (22)	111 (21)	Dawkowanie	Skrining* 4 tyg.	CAB 30 mg RPV 25 mg doustnie		Faza maintenance do 100 tyg.	W 4 8 tyg.: CAB 600 mg oraz RPV 900 mg	W 4 tyg.: CAB 600 mg oraz RPV 900 mg	Faza extension	kontynuacja		<p>- Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych w stopniu nasilenia 3-4;</p> <p>- Poszczególne AEs niezwiązane ze wstrzyknięciami występujące u ≥5% pacjentów;</p> <p>- Zdarzenia niepożądane uwzględniające reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ISRs);</p> <p>- ISRs występujące u ≥5% pacjentów.</p>
Interwencja		CAB LA +RPV LA Q8W	CAB LA+RPV LA Q4W																												
N		522	523																												
Wcześniejsza terapia antyretrowirusowa, n (%):	NNRTI	368 (70)	382 (73)																												
	INSTI	334 (64)	341 (65)																												
	PI	115 (22)	111 (21)																												
Dawkowanie	Skrining* 4 tyg.	CAB 30 mg RPV 25 mg doustnie																													
	Faza maintenance do 100 tyg.	W 4 8 tyg.: CAB 600 mg oraz RPV 900 mg	W 4 tyg.: CAB 600 mg oraz RPV 900 mg																												
	Faza extension	kontynuacja																													

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe																		
<p>ATLAS (Murray 2019, Margolis 2019 abstrakt, Swindells 2019 abstrakt, Swindells 2020, Murray 2020)</p> <p>Źródła finansowania: ViiV Healthcare oraz Janssen</p> <p>ID: NCT02951052</p>	<p>Badanie fazy III, randomizowane, przeprowadzone w schemacie grup równoległych</p> <p>Hipoteza: non-inferiority, po spełnieniu kryterium równoważności dla I punktu końcowego, planowano test superiority, ale nie został on uwzględniony w zaplanowanej wcześniej procedurze testowania dla II-rzędowych punktów końcowych, typu open-label, wielośrodkowe</p> <p>Analiza ITT (ang. intention-to-treat) oraz PP (ang. per-protocol) – wybrane punkty końcowe</p> <p>Analizę skuteczności po fazie extension przeprowadzono dla populacji pacjentów, którzy uczestniczyli w badaniu do 96 tygodnia (23 pacjentów zrandomizowanych do CAB LA + RPV LA QW4 [CAB LA + RPV LA QW4 RAND] oraz 29 pacjentów, którzy w fazie extension przeszli na leczenie CAB LA + RPV LA QW4 [CAB LA + RPV LA QW4 SWITCH]).</p>	<p>Kryteria włączenia (wybrane, szczegóły rozdz. 14.3 AKL):</p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci dorośli, - stosujący nieprzerwanie leki przeciwwirusowe w bieżącym schemacie (początkowy lub drugi schemat) w okresie co najmniej 6 miesięcy przed skринingiem. Jakakolwiek wcześniejsza zmiana, definiowana jako zmiana jednego lub wielu leków jednocześnie, musiała nastąpić ze względu na tolerancję/bezpieczeństwo, dostęp do leków, lub wygodę/uproszczenie i nie mogła nastąpić z powodu niepowodzenia leczenia (HIV-1 RNA ≥ 400 kopii/ml); - pacjenci stosujący akceptowalne aktualne schematy antyretrowirusowe (początkowy lub drugi) uwzględniające dwa nukleozydowe/nukleotydydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTIs) oraz jeden z następujących leków: INI z wyjątkiem ABC/DTG/3TC (początkowy lub drugi schemat cART), NNRTI (początkowy lub drugi schemat cART), wzmocniony PI lub niewzmocniony atazanawir (ze względu na bezpieczeństwo/tolerancję musi być albo początkowym schematem albo z jedną zmianą w ramach klasy w przeszłości). - Poziom HIV-1 RNA w osoczu < 50 kopii/ml podczas skринingu oraz w ciągu 6 i 12 miesięcy przed skринingiem; <p>Kryteria wykluczenia (wybrane):</p> <ul style="list-style-type: none"> - podczas każdego pomiaru HIV-1 RNA wynoszący ≥ 50 kopii/ml w ciągu 6 miesięcy przed skринingiem i po potwierdzeniu supresji do < 50 kopii/ml przy aktualnym schemacie ART; - podczas każdego pomiaru HIV-1 RNA wynoszący > 200 kopii/ml lub HIV-1 RNA wynoszący ≥ 50 kopii/ml podczas ≥ 2 pomiarów w ciągu 6-12 miesięcy przed skринingiem i po potwierdzeniu supresji do < 50 kopii/ml; - wszelkie przerwy w przyjmowaniu leków w okresie między rozpoczęciem przyjmowania terapii antyretrowirusowej HIV a 6 miesięcy przed skринingiem, z wyjątkiem krótkich okresów (trwających mniej niż 1 miesiąc), w których przyjmowanie wszystkich leków antyretrowirusowych zostało wstrzymane ze względu na tolerancję i/lub obawy dotyczące bezpieczeństwa; - każda zmiana na schemat drugiej linii, definiowana jako zmiana jednego leku lub wielu leków jednocześnie, z powodu niepowodzenia wirusologicznego - stosowanie ABC/DTG/3TC jako aktualnego schematu leczenia; - stosowanie w przeszłości dowolnego schematu obejmującego wyłącznie pojedynczą terapię NNRTI (nawet w przypadku leczenia wyłącznie okołoporodowego) lub jedynie pojedynczą lub podwójną terapię NRTI przed rozpoczęciem leczenia cART; - pacjenci ze znacznym ryzykiem próby samobójczej określonym przez badacza; - Kobiety w ciąży, karmiące piersią lub planujące ciążę lub karmienie piersią w czasie trwania badania; - Jakiegokolwiek gwałtowne odchylenia od normy w wynikach badań laboratoryjnych podczas skринingu, które w opinii badacza mogłyby uniemożliwić uczestnictwo pacjenta w badaniu; - Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby od umiarkowanych do ciężkich; - Niestabilna choroba wątroby (...); - Trwające lub klinicznie istotne zapalenie trzustki; - Istotna klinicznie choroba sercowo-naczyniowa (...); - Pacjenci z mutacją związaną z opornością na leczenie INSTI lub NNRTI (za wyjątkiem mutacji K103N w odwrotnej transkryptazie); - Obecne lub wcześniejsze stosowanie etrawiryny; - Obecne stosowanie typranawiru/ritonawiru lub fosamprenawiru/ritonawiru (...) <p>Schemat dawkowania</p> <table border="1" data-bbox="555 1765 1184 1977"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th>CAB LA +RPV LA Q4W</th> <th>cART</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">N</td> <td>308</td> <td>308</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Klasa trzeciego leku ART, baseline, n (%)</td> <td>NNRTI</td> <td>155 (50)</td> <td>155 (50)</td> </tr> <tr> <td>INSTI</td> <td>102 (33)</td> <td>99 (32)</td> </tr> <tr> <td>PI</td> <td>51 (17)</td> <td>54 (18)</td> </tr> </tbody> </table>			CAB LA +RPV LA Q4W	cART	N		308	308	Klasa trzeciego leku ART, baseline, n (%)	NNRTI	155 (50)	155 (50)	INSTI	102 (33)	99 (32)	PI	51 (17)	54 (18)	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - odsetek pacjentów z wiremią w osoczu na poziomie ≥ 50 kopii/ml w 48 tygodniu ustalony przy zastosowaniu algorytmu oceny stanu chwilowego FDA (HIV-1 RNA ≥ 50 kopii/ml) <p>Drugorzędowe punkty końcowe (wybrane):</p> <ul style="list-style-type: none"> - odsetek pacjentów z wiremią w osoczu na poziomie < 50 kopii/ml w 48 tygodniu; - potwierdzone niepowodzenie wirusologiczne (poziom HIV-1 RNA w osoczu ≥ 200 kopii/ml w dwóch kolejnych pomiarach); - aderenza terapeutyczna; - ocena satysfakcji pacjentów z leczenia (HIVTSQs), - ocena akceptacji leczenia (ACCEPT), ocena preferencji leczenia; - zdarzenia niepożądane (AE); - przerwanie udziału w badaniu.
		CAB LA +RPV LA Q4W	cART																		
N		308	308																		
Klasa trzeciego leku ART, baseline, n (%)	NNRTI	155 (50)	155 (50)																		
	INSTI	102 (33)	99 (32)																		
	PI	51 (17)	54 (18)																		

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe															
		<table border="1"> <tr> <td data-bbox="552 248 715 389">Dawkowanie</td> <td data-bbox="715 248 847 389">Skryning</td> <td data-bbox="847 248 1034 389">CAB 30 mg RPV 25 mg doustnie (4 tyg.)</td> <td data-bbox="1034 248 1185 389" rowspan="2">Kontynuacja cART doustnie</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td data-bbox="847 331 1034 389">CAB 600 mg oraz RPV 900 mg</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="715 389 847 510">Faza maintenance 52 tyg.</td> <td data-bbox="847 389 1034 510">400 mg CAB+ 600 mg RPV co 4 tyg. w iniekcjach domięśniowych</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="715 510 847 741">Faza extension do 96 tyg.*</td> <td colspan="2" data-bbox="847 510 1185 741">Pacjenci otrzymujący w fazie maintenance cART rozpoczęli stosowanie CAB + RPV (z 4 tygodniową doustną fazą wprowadzającą). Natomiast pacjenci stosujący w fazie maintenance CAB LA + RPV LA w fazie extension kontynuowali stosowanie tej terapii.</td> </tr> </table> <p data-bbox="552 741 1185 801">* po 52 tygodniu leczenia pacjenci pozostali w fazie przedłużonej badania lub przeszli do badania ATLAS-2M</p>	Dawkowanie	Skryning	CAB 30 mg RPV 25 mg doustnie (4 tyg.)	Kontynuacja cART doustnie			CAB 600 mg oraz RPV 900 mg		Faza maintenance 52 tyg.	400 mg CAB+ 600 mg RPV co 4 tyg. w iniekcjach domięśniowych			Faza extension do 96 tyg.*	Pacjenci otrzymujący w fazie maintenance cART rozpoczęli stosowanie CAB + RPV (z 4 tygodniową doustną fazą wprowadzającą). Natomiast pacjenci stosujący w fazie maintenance CAB LA + RPV LA w fazie extension kontynuowali stosowanie tej terapii.		
Dawkowanie	Skryning	CAB 30 mg RPV 25 mg doustnie (4 tyg.)	Kontynuacja cART doustnie															
		CAB 600 mg oraz RPV 900 mg																
	Faza maintenance 52 tyg.	400 mg CAB+ 600 mg RPV co 4 tyg. w iniekcjach domięśniowych																
	Faza extension do 96 tyg.*	Pacjenci otrzymujący w fazie maintenance cART rozpoczęli stosowanie CAB + RPV (z 4 tygodniową doustną fazą wprowadzającą). Natomiast pacjenci stosujący w fazie maintenance CAB LA + RPV LA w fazie extension kontynuowali stosowanie tej terapii.																
<p data-bbox="140 1249 328 1417">FLAIR (Orkin 2019 ppt, Orkin 2019 abstrakt, Orkin 2020, Orkin 2020 poster, Murray 2020, Orkin 2021b)</p> <p data-bbox="197 1442 272 1469">Źródła finansowania:</p> <p data-bbox="156 1491 312 1541">ViiV Healthcare oraz Janssen</p> <p data-bbox="140 1563 325 1590">ID: NCT02938520</p>	<p data-bbox="344 1272 533 1469">Badanie fazy III, randomizowane, przeprowadzone w schemacie grup równoległych typu open-label, non-inferiority, wielośrodkowe</p> <p data-bbox="360 1491 520 1568">Analiza ITT oraz PP – wybrane punkty końcowe</p>	<p data-bbox="552 813 1185 840">Kryteria włączenia (wybrane, szczegóły rozdz. 14.3 AKL):</p> <ul data-bbox="552 840 1185 1160" style="list-style-type: none"> - Kobiety i mężczyźni z HIV-1 w wieku ≥ 18 lat w momencie podpisywania świadomej zgody; - Pacjenci z poziomem HIV-1 RNA w osoczu ≥ 1000 kopii/ml podczas skryningu; - Pacjenci niestosujący wcześniej leczenia antyretrowirusowego (≤ 10 dni wcześniejszej terapii dowolnym lekiem antyretrowirusowym po diagnozie HIV-1). Jakakolwiek wcześniejsza ekspozycja na inhibitory integrazy lub nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy będzie stanowić będzie kryterium wykluczenia z badania; - W przypadku kobiet biorących udział w badaniu: brak ciąży podczas skryningu oraz podczas pierwszego dnia fazy indukcji (...), brak karmienia piersią oraz skuteczna antykoncepcja; <p data-bbox="552 1182 970 1209">Kryteria włączenia do fazy maintenance:</p> <ul data-bbox="552 1209 1185 1285" style="list-style-type: none"> - Pacjenci z niewykrywalnym poziomem HIV-1 RNA (< 50 kopii/ml); - Pacjenci z HIV-1 RNA ≥ 400 kopii/ml nie zostaną włączeni do fazy maintenance badania. <p data-bbox="552 1308 879 1335">Kryteria wykluczenia (wybrane):</p> <ul data-bbox="552 1335 1185 1677" style="list-style-type: none"> - Kobiety w ciąży, karmiące piersią lub planujące ciążę lub karmienie piersią w czasie trwania badania; - Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby od umiarkowanych do ciężkich; - Pacjenci ze znacznym ryzykiem próby samobójczej określonym przez badacza; - Niestabilna choroba wątroby (...); - Trwające lub klinicznie istotne zapalenie trzustki; - Istotna klinicznie choroba sercowo-naczyniowa; - Pierwotna oporność na leczenie NNRTI (za wyjątkiem mutacji K103N) lub jakakolwiek znana oporność na leczenie INI; - Jakiegokolwiek gwałtowne odchylenia od normy w wynikach badań laboratoryjnych podczas skryningu, które w opinii badacza mogłyby uniemożliwić uczestnictwo pacjenta w badaniu (...) <p data-bbox="552 1700 783 1727">Schemat dawkowania</p> <table border="1" data-bbox="552 1727 1185 2027"> <thead> <tr> <th colspan="2" data-bbox="552 1727 738 1753">Interwencja</th> <th data-bbox="738 1727 986 1753">CAB LA +RPV LA</th> <th data-bbox="986 1727 1185 1753">cART</th> </tr> <tr> <th colspan="2" data-bbox="552 1753 738 1780">N</th> <th data-bbox="738 1753 986 1780">283</th> <th data-bbox="986 1753 1185 1780">283</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="552 1780 651 1807">Dawkowanie</td> <td data-bbox="651 1780 738 1807">Faza indukcji 20 tyg.</td> <td colspan="2" data-bbox="738 1780 1185 2027">Pacjenci otrzymywali doustną terapię antyretrowirusową przy zastosowaniu: DTG+ABC+3TC. Leki podawane były raz dziennie przez 20 tygodni. Po 16 tygodniach fazy indukcji, pacjentów, u których poziom HIV-1 RNA w osoczu wynosił < 50 kopii/ml poddano randomizacji do grupy kontynuującej stosowanie doustnej terapii przeciwwirusowej (DTG/ABC/3TC) lub do</td> </tr> </tbody> </table>	Interwencja		CAB LA +RPV LA	cART	N		283	283	Dawkowanie	Faza indukcji 20 tyg.	Pacjenci otrzymywali doustną terapię antyretrowirusową przy zastosowaniu: DTG+ABC+3TC. Leki podawane były raz dziennie przez 20 tygodni. Po 16 tygodniach fazy indukcji, pacjentów, u których poziom HIV-1 RNA w osoczu wynosił < 50 kopii/ml poddano randomizacji do grupy kontynuującej stosowanie doustnej terapii przeciwwirusowej (DTG/ABC/3TC) lub do		<p data-bbox="1201 902 1452 952">Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul data-bbox="1201 952 1452 1149" style="list-style-type: none"> - odsetek pacjentów z wiremią w osoczu na poziomie ≥ 50 kopii/ml w 48 tygodniu ustalony przy zastosowaniu algorytmu oceny stanu chwilowego FDA (HIV-1 RNA ≥ 50 kopii/ml) <p data-bbox="1201 1149 1452 1198">Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul data-bbox="1201 1198 1452 1933" style="list-style-type: none"> - odsetek pacjentów z wiremią w osoczu na poziomie < 50 kopii/ml w 48 tygodniu ustalony przy zastosowaniu algorytmu oceny stanu chwilowego FDA (HIV-1 RNA < 50 kopii/ml); - potwierdzone niepowodzenie wirusologiczne; - ocena satysfakcji pacjentów z leczenia (HIVTSQs), ocena akceptacji leczenia (ACCEPT), ocena preferencji leczenia; - wyniki wirusologiczne w zależności od przeprowadzonej stratyfikacji w momencie randomizacji i innych parametrów ocenianych na wejściu do badania; - zastosowanie się do planu terapeutycznego (ang. adherence); - zdarzenia niepożądane; - przerwanie udziału w badaniu. 			
Interwencja		CAB LA +RPV LA	cART															
N		283	283															
Dawkowanie	Faza indukcji 20 tyg.	Pacjenci otrzymywali doustną terapię antyretrowirusową przy zastosowaniu: DTG+ABC+3TC. Leki podawane były raz dziennie przez 20 tygodni. Po 16 tygodniach fazy indukcji, pacjentów, u których poziom HIV-1 RNA w osoczu wynosił < 50 kopii/ml poddano randomizacji do grupy kontynuującej stosowanie doustnej terapii przeciwwirusowej (DTG/ABC/3TC) lub do																

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe																									
		<table border="1"> <tr> <td data-bbox="646 248 738 555"></td> <td data-bbox="738 248 986 555"> grupy otrzymującej kabotegrawir w połączeniu z ryłpiwiryną Kabotegrawir w dawce 30 mg w połączeniu z ryłpiwiryną w dawce 25 mg raz na dobę, doustnie przez 4 tyg. kabotegrawir w dawce pocz. 600 mg (zastrzyk) oraz ryłpiwiryna w dawce 900 mg (zastrzyk) w </td> <td data-bbox="986 248 1185 555"> w Kontynuacja stosowanej w fazie indukcji złożonej terapii antyretrowirusowej przy zastosowaniu: DTG w dawce 50 mg, ABC w dawce 600 mg oraz 3TC w dawce 300 mg, leki podawane doustnie </td> </tr> <tr> <td data-bbox="646 555 738 674">Faza maintenance 100 tyg</td> <td data-bbox="738 555 986 674">kabotegrawir 400 mg oraz ryłpiwiryna 600 mg*</td> <td data-bbox="986 555 1185 674"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="646 674 738 992">Faza przedłużona (extension) 52 tyg.</td> <td colspan="2" data-bbox="738 674 1185 992"> Wszyscy pacjenci: leczenie skojarzone z zastosowaniem kabotegrawiru i ryłpiwiryny: Grupa po cART z doustnym leczeniem wprowadzającym (OLI, n=121) 2. Grupa po cART z bezpośrednim zastosowaniem wstrzyknięć (DTI, n=111). 3. Grupa kontynuująca CAB LA + RPV LA (n=243) </td> </tr> </table> <p>* W przypadku pacjentów, którzy nie mogli odbyć wizyty w celu wykonania zastrzyku dopuszczono możliwość zastosowania doustnej terapii pomostowej przy użyciu kabotegrawiru z ryłpiwiryną.</p>		grupy otrzymującej kabotegrawir w połączeniu z ryłpiwiryną Kabotegrawir w dawce 30 mg w połączeniu z ryłpiwiryną w dawce 25 mg raz na dobę, doustnie przez 4 tyg. kabotegrawir w dawce pocz. 600 mg (zastrzyk) oraz ryłpiwiryna w dawce 900 mg (zastrzyk) w	w Kontynuacja stosowanej w fazie indukcji złożonej terapii antyretrowirusowej przy zastosowaniu: DTG w dawce 50 mg, ABC w dawce 600 mg oraz 3TC w dawce 300 mg, leki podawane doustnie	Faza maintenance 100 tyg	kabotegrawir 400 mg oraz ryłpiwiryna 600 mg*		Faza przedłużona (extension) 52 tyg.	Wszyscy pacjenci: leczenie skojarzone z zastosowaniem kabotegrawiru i ryłpiwiryny: Grupa po cART z doustnym leczeniem wprowadzającym (OLI, n=121) 2. Grupa po cART z bezpośrednim zastosowaniem wstrzyknięć (DTI, n=111). 3. Grupa kontynuująca CAB LA + RPV LA (n=243)																		
	grupy otrzymującej kabotegrawir w połączeniu z ryłpiwiryną Kabotegrawir w dawce 30 mg w połączeniu z ryłpiwiryną w dawce 25 mg raz na dobę, doustnie przez 4 tyg. kabotegrawir w dawce pocz. 600 mg (zastrzyk) oraz ryłpiwiryna w dawce 900 mg (zastrzyk) w	w Kontynuacja stosowanej w fazie indukcji złożonej terapii antyretrowirusowej przy zastosowaniu: DTG w dawce 50 mg, ABC w dawce 600 mg oraz 3TC w dawce 300 mg, leki podawane doustnie																										
Faza maintenance 100 tyg	kabotegrawir 400 mg oraz ryłpiwiryna 600 mg*																											
Faza przedłużona (extension) 52 tyg.	Wszyscy pacjenci: leczenie skojarzone z zastosowaniem kabotegrawiru i ryłpiwiryny: Grupa po cART z doustnym leczeniem wprowadzającym (OLI, n=121) 2. Grupa po cART z bezpośrednim zastosowaniem wstrzyknięć (DTI, n=111). 3. Grupa kontynuująca CAB LA + RPV LA (n=243)																											
<p>LATTE (Margolis 2014 abstrakt, Margolis 2015 abstrakt, Margolis 2015, Margolis 2015 poster, Margolis 2017 abstrakt, Margolis 2017 poster, Margolis 2019 abstrakt Źródła finansowania: ViiV Healthcare and Janssen Research and Development</p>	<p>Badanie fazy IIb, randomizowane, w układzie grup równoległych, z częściowym maskowaniem (dla dawek kabotegrawiru), wielośrodkowe. Hipoteza: niezdefiniowana. Celem 24-tygodniowej fazy indukcji była ocena supresji wirusa HIV-1 RNA kopii/ml na skutek doustnej terapii kabotegrawirem + NRTI vs. efawirenz + NRTI, natomiast w trakcie 72-tygodniowej fazy leczenia podtrzymującego oceniano efektywność dwuskładnikowego doustnego schematu leczenia przeciwretrowirusowego w postaci kabotegrawiru i ryłpiwiryny w porównaniu z trzylekową terapią przeciwretrowirusową opartą na efawirenzie Analiza ITT</p>	<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dorośli pacjenci (≥ 18 r.ż.); - Zakażenie HIV-1 z wiremią w osoczu na poziomie HIV-1 RNA ≥ 1000 kopii/ml; - Liczba komórek CD4 $\geq 200/\mu\text{l}$; - Pacjenci ART naive (≤ 10 dni poprzedniego leczenia); - Brak większych mutacji związanych z opornością na leki. <p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kategoria C wg amerykańskiego CDC (Centers for Disease Control and Prevention), tj. pacjenci byli dotknięci jednym lub większą liczbą poważnych powikłań lub zakażeń związanych z późnym stadium HIV i AIDS; - Wartości laboratoryjne budzące obawy kliniczne; - Cięża; - Umiarkowane lub ciężkie zaburzenie pracy wątroby; - Istotne klinicznie zapalenie wątroby; - Przewidywana potrzeba leczenia zapalenia wątroby typu C; - Klirens kreatyniny mniejszy < 50 ml/min; - Leczenie szczepionką przeciw HIV-1 lub leczenie lekiem immunomodulacyjnym w ciągu 90 dni od badania przesiewowego. <p>Schemat dawkowania</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="560 1559 679 1659">Liczba pacjentów w/dawkowanie</th> <th data-bbox="679 1559 815 1659">CAB10+R PV</th> <th data-bbox="815 1559 911 1659">CAB3 0+RP V</th> <th data-bbox="911 1559 1023 1659">CAB60+ RPV</th> <th data-bbox="1023 1559 1177 1659">EFV TDF/FTC lub ABC/3TC +</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="560 1659 679 1682">N</td> <td data-bbox="679 1659 815 1682">60</td> <td data-bbox="815 1659 911 1682">60</td> <td data-bbox="911 1659 1023 1682">61</td> <td data-bbox="1023 1659 1177 1682">62</td> </tr> <tr> <td data-bbox="560 1682 679 1783">Faza induction 24 tyg.</td> <td data-bbox="679 1682 815 1783">10 mg CAB 1 raz/dobę</td> <td data-bbox="815 1682 911 1783">30 mg CAB 1 raz/dobę</td> <td data-bbox="911 1682 1023 1783">60 mg CAB 1 raz/dobę</td> <td data-bbox="1023 1682 1177 1783">doustny efawirenz (600 mg) 1 x/dobę NRTI (abakawir/la miwudyna lub tenofowir/e mtrycytabina w postaci tabletek)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="560 1783 679 1951">Faza maintenance 72 tyg.</td> <td data-bbox="679 1783 815 1951">10 mg CAB 1 raz/dobę + ryłpiwiryna 25 mg (doustnie) przez</td> <td data-bbox="815 1783 911 1951">30 mg CAB 1 raz/dobę</td> <td data-bbox="911 1783 1023 1951">60 mg CAB 1 raz/dobę</td> <td data-bbox="1023 1783 1177 1951"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="560 1951 679 2009">Faza long-term</td> <td colspan="3" data-bbox="679 1951 1023 2009">30 mg CAB + 25 mg ryłpiwiryny (doustnie) do 312 tyg.</td> <td data-bbox="1023 1951 1177 2009">nd</td> </tr> </tbody> </table>	Liczba pacjentów w/dawkowanie	CAB10+R PV	CAB3 0+RP V	CAB60+ RPV	EFV TDF/FTC lub ABC/3TC +	N	60	60	61	62	Faza induction 24 tyg.	10 mg CAB 1 raz/dobę	30 mg CAB 1 raz/dobę	60 mg CAB 1 raz/dobę	doustny efawirenz (600 mg) 1 x/dobę NRTI (abakawir/la miwudyna lub tenofowir/e mtrycytabina w postaci tabletek)	Faza maintenance 72 tyg.	10 mg CAB 1 raz/dobę + ryłpiwiryna 25 mg (doustnie) przez	30 mg CAB 1 raz/dobę	60 mg CAB 1 raz/dobę		Faza long-term	30 mg CAB + 25 mg ryłpiwiryny (doustnie) do 312 tyg.			nd	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> - supresja wirusologiczna (< 50 kopii/ml); - brak odpowiedzi wirusologicznej; - brak danych wirusologicznych; - zmiana liczby limfocytów T CD4+. <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zdarzenia/działania niepożądane; - ciężkie zdarzenia niepożądane; - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; - zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia; - utrata pacjentów z badania/leczenia; - zgony.
Liczba pacjentów w/dawkowanie	CAB10+R PV	CAB3 0+RP V	CAB60+ RPV	EFV TDF/FTC lub ABC/3TC +																								
N	60	60	61	62																								
Faza induction 24 tyg.	10 mg CAB 1 raz/dobę	30 mg CAB 1 raz/dobę	60 mg CAB 1 raz/dobę	doustny efawirenz (600 mg) 1 x/dobę NRTI (abakawir/la miwudyna lub tenofowir/e mtrycytabina w postaci tabletek)																								
Faza maintenance 72 tyg.	10 mg CAB 1 raz/dobę + ryłpiwiryna 25 mg (doustnie) przez	30 mg CAB 1 raz/dobę	60 mg CAB 1 raz/dobę																									
Faza long-term	30 mg CAB + 25 mg ryłpiwiryny (doustnie) do 312 tyg.			nd																								

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe																								
<p>LATTE-2 (Margolis 2016 abstrakt, Kerrigan 2016 abstrakt, Margolis 2016 abstrakt2, Margolis 2017, Margolis 2018 poster, Kerrigan 2018, Letendre 2018 poster, Murray 2019, Thiagarajah 2016 abstrakt, Murray 2019, Romaine 2019 abstrakt, Smith 2020 poster) Źródła finansowania: ViiV Healthcare and Janssen Research and Development ID: NCT02120352</p>	<p>Badanie fazy IIb, randomizowane, w układzie grup równoległych, typu open-label, wieloośrodkowe, w toku. Hipoteza: non-inferiority Analiza ITT</p>	<p>(open-label)</p> <p>Kryteria włączenia: - Dorośli pacjenci (≥18 r.ż.); - Potwierdzone zakażenie HIV-1 z wiremią w osoczu na poziomie HIV-1 RNA ≥1000 kopii/ml; - Liczba komórek T CD4+ ≥200/mm³; - Pacjenci ART naive (≤10 dni leczenia terapią antyretrowirusową); Kryteria wykluczenia: - Obecność jakiegokolwiek poważnej mutacji związanej z opornością przeciwretrowirusową; - Ciąża; - Umiarkowane lub ciężkie zaburzenie czynności wątroby; - Klinicznie istotne zapalenie wątroby; - Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B; - Wyniki badań laboratoryjnych budzące obawy kliniczne; - Klirens kreatyniny <50 ml/min; - Konieczność przewlekłego stosowania leków przeciwzakrzepowych.</p> <p>Schemat dawkowania</p> <table border="1" data-bbox="555 763 1182 1503"> <thead> <tr> <th data-bbox="555 763 719 842">Liczba pacjentów/ dawkowanie</th> <th data-bbox="719 763 863 842">CAB LA+RPV LA Q4W</th> <th data-bbox="863 763 1002 842">CAB LA+RPV LA Q8W</th> <th data-bbox="1002 763 1182 842">CAB ABC/3TC +</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="555 842 719 864">N</td> <td data-bbox="719 842 863 864">115</td> <td data-bbox="863 842 1002 864">115</td> <td data-bbox="1002 842 1182 864">56</td> </tr> <tr> <td data-bbox="555 864 719 1032">Faza induction 20 tyg.</td> <td colspan="3" data-bbox="719 864 1182 1032">30 mg CAB (postać doustna) + abakawir/lamiwudyna 600 mg – 300 mg 1x/dobę przez 20 tyg. Ryliwirynę w dawce 25 mg 1x/dobę dodano 4 tyg. przed randomizacją (tydzień –4 [tydzień 16 okresu indukcyjnego]) i kontynuowano do pierwszej wizyty wstrzyknięcia (dzień 1).</td> </tr> <tr> <td data-bbox="555 1032 719 1312">Faza maintenance 96 tyg.</td> <td data-bbox="719 1032 863 1155">400 mg CAB+ 600 mg RPV co 4 tyg. (IM)</td> <td data-bbox="863 1032 1002 1155">600 mg CAB+ 900 mg RPV co 8 tyg. (IM)</td> <td data-bbox="1002 1032 1182 1155">Kontynuacja 30 mg CAB + ABC/3TC (doustnie, raz dziennie)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="555 1155 719 1503">Faza extension do 256 tygodnia</td> <td colspan="3" data-bbox="719 1155 1182 1503">Zarówno 4-tyg., jak i 8-tyg. schemat rozpoczął się od pocz. dawki nasycającej kabotegrawiru 800 mg (dwa wstrzyknięcia po 2 ml)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="555 1503 719 1518"></td> <td colspan="3" data-bbox="719 1503 1182 1518">Po 96 tyg. pacjenci zrandomizowani do terapii LA kontynuowali leczenie, które przyjmowali podczas fazy maintenance w fazie extension. Pacjenci, którzy zostali zrandomizowani do leczenia doustnego po 96 tyg. przechodzili na leczenie CAB LA + RPV LA Q8W (34 pacjentów) lub CAB LA + RPV LA Q4W (10 pacjentów) w fazie extension.</td> </tr> </tbody> </table>	Liczba pacjentów/ dawkowanie	CAB LA+RPV LA Q4W	CAB LA+RPV LA Q8W	CAB ABC/3TC +	N	115	115	56	Faza induction 20 tyg.	30 mg CAB (postać doustna) + abakawir/lamiwudyna 600 mg – 300 mg 1x/dobę przez 20 tyg. Ryliwirynę w dawce 25 mg 1x/dobę dodano 4 tyg. przed randomizacją (tydzień –4 [tydzień 16 okresu indukcyjnego]) i kontynuowano do pierwszej wizyty wstrzyknięcia (dzień 1).			Faza maintenance 96 tyg.	400 mg CAB+ 600 mg RPV co 4 tyg. (IM)	600 mg CAB+ 900 mg RPV co 8 tyg. (IM)	Kontynuacja 30 mg CAB + ABC/3TC (doustnie, raz dziennie)	Faza extension do 256 tygodnia	Zarówno 4-tyg., jak i 8-tyg. schemat rozpoczął się od pocz. dawki nasycającej kabotegrawiru 800 mg (dwa wstrzyknięcia po 2 ml)				Po 96 tyg. pacjenci zrandomizowani do terapii LA kontynuowali leczenie, które przyjmowali podczas fazy maintenance w fazie extension. Pacjenci, którzy zostali zrandomizowani do leczenia doustnego po 96 tyg. przechodzili na leczenie CAB LA + RPV LA Q8W (34 pacjentów) lub CAB LA + RPV LA Q4W (10 pacjentów) w fazie extension.			<p>Skuteczność: - supresja wirusologiczna (< 50 kopii/ml); - brak odpowiedzi wirusologicznej; - brak danych wirusologicznych; - ocena wyników zdrowotnych zorientowanych na pacjenta.</p> <p>Bezpieczeństwo: - zdarzenia niepożądane ogółem oraz poszczególne; - ciężkie zdarzenia niepożądane; - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; - zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia; - przerwanie udziału w badaniu; - zgony.</p>
Liczba pacjentów/ dawkowanie	CAB LA+RPV LA Q4W	CAB LA+RPV LA Q8W	CAB ABC/3TC +																								
N	115	115	56																								
Faza induction 20 tyg.	30 mg CAB (postać doustna) + abakawir/lamiwudyna 600 mg – 300 mg 1x/dobę przez 20 tyg. Ryliwirynę w dawce 25 mg 1x/dobę dodano 4 tyg. przed randomizacją (tydzień –4 [tydzień 16 okresu indukcyjnego]) i kontynuowano do pierwszej wizyty wstrzyknięcia (dzień 1).																										
Faza maintenance 96 tyg.	400 mg CAB+ 600 mg RPV co 4 tyg. (IM)	600 mg CAB+ 900 mg RPV co 8 tyg. (IM)	Kontynuacja 30 mg CAB + ABC/3TC (doustnie, raz dziennie)																								
Faza extension do 256 tygodnia	Zarówno 4-tyg., jak i 8-tyg. schemat rozpoczął się od pocz. dawki nasycającej kabotegrawiru 800 mg (dwa wstrzyknięcia po 2 ml)																										
	Po 96 tyg. pacjenci zrandomizowani do terapii LA kontynuowali leczenie, które przyjmowali podczas fazy maintenance w fazie extension. Pacjenci, którzy zostali zrandomizowani do leczenia doustnego po 96 tyg. przechodzili na leczenie CAB LA + RPV LA Q8W (34 pacjentów) lub CAB LA + RPV LA Q4W (10 pacjentów) w fazie extension.																										
<p>POLAR (Mills 2020) Źródła finansowania: ViiV Healthcare, Janssen ID: NCT03639311</p>	<p>Badanie nierandomizowane, wieloośrodkowe, fazy IIB, badanie typu rollover oraz open-label, Okres obserwacji: 12 miesięcy.</p>	<p>Kryteria włączenia: Do badania włączano uczestników badania LATTE, u których wystąpiła supresja wirusologiczna (HIV-1 RNA <50 kopii/ml) i którzy przyjmowali CAB (doustnie, 30 mg) + RPV (doustnie, 25 mg) przez ≥312 tygodni w badaniu LATTE. Kryteria wykluczenia: brak danych.</p> <p>Uczestnicy decydowali co do wyboru otrzymywanego leczenia (CAB LA + RPV LA Q2M vs. DTG/RPV).</p> <p>Liczebność populacji i dawkowanie: CAB LA + RPV LA Q2WM (N=90): długo działający 600 mg CAB oraz 900 mg RPV co 8 tyg. w iniekcjach domięśniowych w pierwszym dniu badania oraz w drugim miesiącu a następnie co 2 miesiące. DTG + RPV (N=7): DTG w dawce 50 mg oraz RPV w dawce 25 mg, doustnie, w postaci pojedynczych tabletek.</p>	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy: - odsetek pacjentów z wiremią w osoczu na poziomie ≥50 kopii/ml w 12 miesiącu</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe: - odsetek pacjentów z wiremią w osoczu na poziomie <50 kopii/ml w 12 miesiącu; - częstość występowania zdefiniowanego przez protokół potwierdzonego niepowodzenia wirusologicznego; - częstość występowania zdarzeń niepożądanych;</p>																								

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
			<ul style="list-style-type: none"> - odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu AEs; - częstość występowania oporności genotypowej i fenotypowej; - punkty końcowe oceniane przez pacjenta przy zastosowaniu kwestionariuszy.

3TC – lamiwudyna; ABC – abakawir; ACCEPT – kwestionariusz akceptacji leczenia przewlekłego (Chronic Treatment Acceptance Questionnaire, ACCEPT); AE – zdarzenie niepożądane (ang. adverse event); CAB – kabotegrawir; cART – skojarzona terapia antyretrowirusowa (ang. cART – combined antiretroviral therapy); CDC – Centers for Disease Control and Prevention; DRV – darunawir; DTG: dolutagrewir; EFV – efawirenz; FTC – emtrycytabina; HIVTSQs – ocena satysfakcji pacjentów z leczenia (ang. HIV Treatment Satisfaction Questionnaire status); IM- zastrzyk domięśniowy (ang. intramuscular injection); INI – inhibitor integrazy; INSTI – Inhibitor transferu łańcucha integrazy; ITT – analiza zgodna z zamiarem leczenia (ang. intention-to-treat); NNRTI – nienukleozydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy; LA – długodziałający (ang. long-acting); NRTI – nienukleozydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy; PI – Inhibitor proteazy; PP – analiza w populacji zgodnej z protokołem badania (ang. per-protocol); Q4W – dawkowanie 1x/4 tyg.; Q8W – dawkowanie 1x/8 tyg.; RPV – rylpiwiryna; TDF – fumaran dizoproksylu tenofowiru

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę przeglądów włączonych do AKL.

Tabela 13. Skrócowa charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do AKL.

Przeгляд	Metodyka	Kryteria selekcji	Liczba publikacji
Badowski 2020	<ul style="list-style-type: none"> - Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: styczeń 2009 – styczeń 2020 r. - Ocena wiarygodności (AMSTAR krytycznie niska 2): 	<ul style="list-style-type: none"> - Populacja: dorośli pacjenci z zakażeniem HIV-1 zarówno wcześniej nieleczeni, jak i uprzednio leżeni - Interwencje: terapie dwulekowe - Komparatory: aktywne leczenie - Punkty końcowe: skuteczność kliniczna: HIV-1 RNA < 50 kopii/ml, potwierdzone niepowodzenie wirusologiczne - Typ badania: badania kliniczne z co najmniej jednym aktywnym komparatorem oraz oceniające poziom wirerii (HIV-1 RNA) podczas leczenia - Przeszukiwane bazy: PubMed, EMBASE, MEDLINE, Google Scholar, materiały konferencyjne, bibliografia - Kryteria wykluczenia: wyłączone badania bez aktywnego komparatora oraz bez adekwatnych punktów końcowych (brak oceny poziomu HIV-1 RNA) 	<p>Do przeglądu włączono ogółem 33 badania, z czego 4 odnoszące się do CAB LA + RPV LA: FLAIR, LATTE-2, LATTE oraz ATLAS.</p>
Durham 2021	<ul style="list-style-type: none"> - Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: 2010 – styczeń 2021 r. - Ocena wiarygodności (AMSTAR krytycznie niska 2): 	<ul style="list-style-type: none"> - Populacja: dorośli pacjenci z zakażeniem HIV-1, którzy osiągnęli supresję wirusologiczną przy leczeniu z zastosowaniem standardowej terapii antyretrowirusowej - Interwencja: CAB LA + RPV LA - Komparatory: standardowa terapia antyretrowirusowa - Punkty końcowe: skuteczność kliniczna (HIV-1 RNA <50 kopii/ml, HIV-1 RNA ≥50 kopii/ml), bezpieczeństwo, tolerancja, farmakokinetyka, interakcje lekowe - Typ badania: badania w języku angielskim oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii CAB LA + RPV LA w leczeniu zakażenia HIV-1 - Przeszukiwane bazy: PubMed, Google Scholar, przeszukiwano artykuły, abstrakty konferencyjne, referencje publikacji pod kątem identyfikacji odpowiednich danych. Dane pozyskiwano również ze strony internetowej producenta - Kryteria wykluczenia: brak informacji 	<p>W zakresie danych dotyczących efektywności klinicznej włączono 5 badań – LATTE-2, LATTE, ATLAS, FLAIR oraz ATLAS-2M.</p>
Thouelle 2021	<ul style="list-style-type: none"> - Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: nie podano - Ocena wiarygodności (AMSTAR krytycznie niska 2): 	<ul style="list-style-type: none"> - Populacja: chorzy z wirusem HIV-1 (leczenie pacjentów z HIV-1). W przeglądzie uwzględniono również badania dotyczące zapobiegania zakażeniu wirusem HIV-1 (profilaktyka przedekspozycyjna) - Interwencja: długo działające leki antyretrowirusowe - Komparator: brak ograniczeń - Punkty końcowe: brak ograniczeń, zgodnie z badaniami klinicznymi tj. poziom HIV-1 RNA <50 kopii/ml 	<p>Włączono badania LATTE-2, FLAIR, ATLAS, ATLAS-2M.</p>

Przegląd	Metodyka	Kryteria selekcji	Liczba publikacji
Piscaglia 2021	- <i>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: od 1 stycznia 2019 do 31 grudnia 2020 r.</i> - Ocena wiarygodności (AMSTAR 2): krytycznie niska	- <i>Populacja: dorośli pacjenci z zakażeniem HIV</i> - <i>Interwencje: kabotegrawir stosowany w połączeniu z rylipiwiryną w postaci iniekcji domięśniowej (analizowano również inne leki: islatrawir, lenakapawir, ABT, ABT+3BNC117, fostemsawir, VRC01, UB-421)</i> - <i>Komparator: brak ograniczeń</i> - <i>Punkty końcowe: brak ograniczeń, zgodnie z badaniami klinicznymi tj. poziom HIV-1 RNA ≥ 50 kopii/ml, poziom HIV-1 RNA < 50 kopii/ml, satysfakcja z leczenia, ocena bezpieczeństwa</i>	Uwzględniono badania FLAIR, ATLAS, ATLAS-2M.

ABT – albuwirtyd; CAB – kabotegrawir; LA – długodziałający (ang. long-acting); RPV – rylipiwiryna

W tabeli poniżej przedstawiono definicje punktów końcowych uwzględnionych w badaniach włączonych do AKL.

Tabela 14. Charakterystyka analizowanych punktów końcowych w badaniach włączonych do AKL

Punkt końcowy	Definicja	Badanie
Potwierdzone niepowodzenie wirusologiczne	<i>Co najmniej 200 kopii RNA HIV-1 w osoczu/ml po uprzedniej supresji wirusologicznej do mniej niż 200 kopii/ml lub dwa kolejne pomiary, wskazujące na wzrost o $> 0,5 \log_{10}$ kopii RNA HIV-1 /ml w osoczu RNA HIV-1 od wartości nadiru w trakcie trwania badania, przy najniższej wartości wynoszącej co najmniej 200 kopii/ml. Pacjenci, u których raportowano wystąpienie niepowodzenia wirusologicznego, zostali wycofani z badania. Niepowodzenie wirusologiczne potwierdzano badaniem liczby kopii RNA HIV-1 w osoczu w odstępie 2–4 tygodni.</i>	ATLAS 2M
	<i>Liczba i odsetek pacjentów z poziomem HIV-1 RNA w osoczu ≥ 200 kopii/ml w dwóch kolejnych pomiarach.</i>	ATLAS FLAIR
	<i>Wystąpienie niepowodzenia wirusologicznego zdefiniowanego jako: co najmniej 200 kopii RNA HIV-1 w osoczu/ml po uprzedniej supresji wirusologicznej do mniej niż 200 kopii/ml lub dwa kolejne pomiary, wskazujące na wzrost o $> 0,5 \log_{10}$ kopii RNA HIV-1 /ml w osoczu RNA HIV-1 od wartości nadiru w trakcie trwania badania, przy najniższej wartości wynoszącej co najmniej 200 kopii/ml. Pacjenci, u których raportowano wystąpienie niepowodzenia wirusologicznego, zostali wycofani z badania.</i>	LATTE
Brak odpowiedzi wirusologicznej	<i>Zmniejszenie liczby kopii RNA HIV-1 w osoczu o mniej niż $1,0 \log_{10}/ml$ do 4. tygodnia lub kiedy dwa kolejne pomiary wskazują na zmniejszenie liczby kopii RNA HIV-1 w osoczu o co najmniej 200 kopii/ml po 16 tygodniach.</i>	ATLAS 2M LATTE LATTE-2
Oporność wirusologiczna u pacjentów z potwierdzonym niepowodzeniem wirusologicznym	<i>Wystąpienie mutacji oporności na zastosowane leczenie (CAB lub RPV).</i>	ATLAS 2M
Kwestionariusz akceptacji leczenia przewlekłego (Chronic Treatment Acceptance Questionnaire, ACCEPT)	<i>3 składowe wpływające na całkowitą liczbę punktów dla akceptacji leczenia ogółem były uwzględnione w ramach omawianego kwestionariusza, który ocenia ogólną akceptację stosowanego leczenia w oparciu o jego zalety i wady. Analizowano zmianę liczby punktów dla domeny akceptacja ogółem w 24 i 48 tyg. (lub w momencie wycofania pacjentów z leczenia) względem wartości wyjściowych.</i>	ATLAS 2M ATLAS FLAIR
Akceptacja ISRs (Perception of Injection Questionnaire, PIN)	<i>W ramach kwestionariusza wchodzi 4 domeny oceniające: akceptację wystąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia (ISRs), niepokój związany z ISRs, wpływ na sen i sprawność nóg. 5 indywidualnych pozycji ocenia: ból podczas wstrzyknięcia, niepokój przed i po wstrzyknięciach, chęć poddania się iniekcjom w przyszłości i ogólna satysfakcja ze sposobu podania leku. Kwestionariusz ten to zmodyfikowana forma Vaccines' Perception of Injection (VAPI) questionnaire.</i>	ATLAS 2M FLAIR
Ocena satysfakcji pacjentów z leczenia (HIV Treatment Satisfaction Questionnaire status, HIVTSQs & wersja zmieniona HIVTSQc)	<i>Kwestionariusz HIVTSQs składa się z 12 pozycji. 11 z nich wpływa na całkowitą liczbę punktów dla satysfakcji z leczenia oraz 1 składnik do oceny bólu/dyskomfortu. Ocenę satysfakcji pacjenta z zastosowanego leczenia antyretrowirusowego przeprowadzono wejściowo, a następnie w 24 i 48 tyg. leczenia (lub w momencie wycofania pacjentów z leczenia) wg HIVTSQs oraz w 48 tyg dla HIVTSQc. Istnieją dwie wersje kwestionariusza HIVTSQ: HIVTSQs (status version) oraz HIVTSQc (wersja zmieniona). W wersji HIVTSQs ocenę przeprowadza się za pomocą 6-stopniowej skali Likerta, w której 6 oznacza bardzo usatysfakcjonowany, natomiast 0 oznacza bardzo nieusatysfakcjonowany. W wersji HIVTSQc ocenę przeprowadza się w skali: od 3 do -3, gdzie 3 oznacza bardziej usatysfakcjonowany obecnie, natomiast -3 oznacza mniej usatysfakcjonowany obecnie.</i>	ATLAS 2M ATLAS FLAIR LATTE-2

Punkt końcowy	Definicja	Badanie
Ocena preferencji pacjentów w zakresie zastosowanego leczenia	Kwestionariusz złożony z 3 pozycji zawierający pojedyncze pytania oceniające preferencję pacjentów, wraz z pytaniami oceniającymi atrybuty wspierające te preferencje, dla CAB LA + RPV LA w porównaniu z doustną postacią CAB + RPV oraz schematem podania Q8W lub Q4W. Wyniki dotycząca 48 tyg. punktu odcięcia (lub momentu wycofania pacjentów z leczenia).	ATLAS 2M
Jakość życia oceniana wg kwestionariusza HIV/AIDS-Targeted Quality of Life (HAT-QoL)	Na potrzeby badania wybrano 3 z 9 domen kwestionariusza HAT-QoL, mierzące satysfakcję z życia, obawy związane z ujawnieniem choroby oraz ocena odczuć pacjenta związanych z zastosowanym leczeniem. Analizowano zmianę liczby punktów w 24 i 48 tyg. (lub w momencie wycofania pacjentów z leczenia) względem wartości wyjściowych.	ATLAS 2M
Kwestionariusz Short Form (SF)-12	Skala SF-12 ocenia jakość życia w kategorii fizycznej i psychicznej. Kwestionariusz obejmuje 8 domen. Wyższy wynik wskazuje na lepsze funkcjonowanie.	ATLAS FLAIR
Blip	HIV-1 RNA od 50 do <200 kopii/ml z sąsiednimi wartościami <50 kopii/ml. Ocenę przeprowadzono wyjściowo do 48 tygodnia.	Talarico 2020

ACCEPT – kwestionariusz akceptacji leczenia przewlekłego (Chronic Treatment Acceptance Questionnaire, ACCEPT); CAB – kabotegrawir; HIVTSQs – ocena satysfakcji pacjentów z leczenia (ang. HIV Treatment Satisfaction Questionnaire status); ISRs – reakcja w miejscu wstrzyknięcia (ang. injection site reaction); LA – długodziałający (ang. long-acting); Q4W – dawkowanie 1x/4 tyg.; Q8W – dawkowanie 1x/8 tyg.; RPV – ryłpiwiryna

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu podmiotu odpowiedzialnego

Podmiot odpowiedzialny dokonał oceny jakości włączonych do przeglądu badań RCT za pomocą skali Cochrane, badania z grupą kontrolną bez randomizacji lub retrospektywne oceniano wg skali NOS. W przypadku badań ATLAS-2M, ATLAS, FLAIR i LATTE-2 uzyskano średnie, a dla badania LATTE niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego. Badanie POLAR oceniono wg skali NOS: 6/9. Szczegółową ocenę badań przedstawiono w rozdz. 14.7 AKL. Metodykę badań wtórnych oceniono za pomocą skali AMSTAR. Wszystkie odnalezione opracowania wtórne (Badowski 2020, Durham 2021, Thoueille 2021 i Piscaglia 2021) charakteryzowały się krytycznie niską jakością w skali AMSTAR.

Ograniczenia jakości badań według podmiotu odpowiedzialnego (Rozdz. 12 AKL)

- *Brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Vocabria® stosowanego w połączeniu z ryłpiwiryną z wybranym komparatorem (standardowa, złożona terapia antyretrowirusowa) w populacji dorosłych pacjentów z zakażeniem HIV-1 z supresją wirusologiczną (HIV-1 RNA <50 kopii/ml). A co za tym idzie konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego w celu oceny efektów leczenia kabotegrawirem stosowanym w połączeniu z ryłpiwiryną w schemacie dawkowania co 8 tygodni w porównaniu z interwencją alternatywną (standardowa doustna terapia złożona, podawana codziennie);*
- *W zidentyfikowanych źródłach dla badania ATLAS-2M (m.in. publikacja pełnotekstowa, materiały konferencyjne, dane ze strony ClinicalTrials) wyniki odnoszą się w większości do ogólnej populacji pacjentów, czyli populacji pacjentów otrzymujących wcześniej cART lub CAB LA+RPV LA (N=1045). Z tego powodu dostępność danych dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego przez autorów niniejszej analizy dla tej populacji pacjentów była ograniczona. W związku z powyższym dane dotyczące porównania pośredniego zostały głównie zaczerpnięte ze zidentyfikowanego opracowania Chounta 2020;*
- *Do badań ATLAS-2M oraz ATLAS włączano pacjentów stosujących nieprzerwanie terapię antyretrowirusową w bieżącym schemacie przez co najmniej 6 miesięcy (w badaniu ATLAS był to okres skriningu). Do badania FLAIR włączano pacjentów uprzednio nieleczonych terapią antyretrowirusową. Jednakże po włączeniu do badania pacjenci w fazie indukcji otrzymywali terapię antyretrowirusową (cART) składającą się z kombinacji dolutegrawir/abakawir/lamiwudyna (DTG/ABC/3TC)*

Uwaga analityków AOTMiT: W badaniu ATLAS-2M kryteria wykluczenia obejmowały m.in. stosowanie w przeszłości dowolnego schematu obejmującego wyłącznie pojedynczą lub podwójną terapię HIV-1 oraz niepowodzenie leczenia w wywiadzie (dla pacjentów kwalifikowanych spoza badania ATLAS), a w przypadku wszystkich pacjentów stosowanie etrawiryny i obecne stosowanie typranawiru/ritonawiru lub fosamprenawiru/ritonawiru. Pacjenci kwalifikowani spoza badania ATLAS mogli w przeszłości stosować maksymalnie dwa schematy leczenia cART.

W badaniu ATLAS kryteria wykluczenia obejmowały m.in. stosowanie ABC/DTG/3TC/typranawiru/ritonawiru lub fosamprenawiru/ritonawiru jako aktualnego schematu leczenia, a także stosowanie w przeszłości dowolnego schematu obejmującego wyłącznie pojedynczą terapię NNRTI lub jedynie pojedynczą lub podwójną terapię NRTI przed rozpoczęciem leczenia cART, a także niepowodzenie leczenia w wywiadzie. Pacjenci mogli w przeszłości stosować maksymalnie dwa schematy leczenia cART.

- *W badaniu ATLAS oraz badaniu FLAIR CAB LA + RPV LA początkowo, przez okres 4 tygodni podawany był w postaci doustnej (faza lead-in) w dawce 30 mg CAB + 25 mg RPV w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych. Po zakwalifikowaniu się do leczenia iniekcyjnego pacjenci przyjmowali CAB w dawce początkowej wynoszącej 600 mg (3-ml zastrzyk) oraz RPV w dawce 900 mg (3-ml zastrzyk) w postaci zastrzyków. Następnie pacjenci otrzymywali CAB w dawce wynoszącej 400 mg oraz RPV w dawce 600 mg (2-ml zastrzyki) co 4 tygodnie. Natomiast w badaniu ATLAS-2M CAB w dawce 30 mg w połączeniu z RPV w dawce 25 mg był podawany doustnie przez 4 tygodnie (faza lead-in) w populacji pacjentów, którzy wcześniej nie otrzymywali CAB LA + RPV LA (populacja pacjentów analizowana w porównaniu pośrednim);*

Uwaga analityków AOTMiT: Należy także zauważyć, że w badaniu ATLAS kryteria wykluczenia obejmowały m.in. obecne stosowanie ABC/DTG/3TC.

Ponadto pacjenci z badań ATLAS i FLAIR różnili się pod względem czasu pierwszej terapii cART.

Do badania ATLAS włączano pacjentów stosujących nieprzerwanie leki przeciwwirusowe w bieżącym schemacie (początkowy lub drugi schemat) w okresie co najmniej 6 miesięcy przed skriningiem. Do badania FLAIR włączano pacjentów wcześniej nieleczonych, w badaniu na początku pacjenci otrzymywali doustną terapię antyretrowirusową przy zastosowaniu: DTG+ABC+3TC. Leki te podawane były raz dziennie przez 20 tygodni. Po 16 tygodniach fazy indukcji, pacjentów, u których poziom HIV-1 RNA w osoczu wynosił <50 kopii/ml poddano randomizacji do grupy kontynuującej stosowanie doustnej terapii przeciwwirusowej (DTG/ABC/3TC) lub do grupy otrzymującej kabotegrawir w połączeniu z ryłpiwiryną.

- *W próbie klinicznej ATLAS-2M oraz ATLAS pacjenci przed rozpoczęciem terapii z zastosowaniem CAB LA + RPV LA przyjmowali dowolne leki doustne z grupy cART. Z kolei w eksperymencie FLAIR pacjenci w fazie indukcji otrzymywali terapię antyretrowirusową (cART) składającą się z kombinacji dolutegrawir/abakawir/lamiwudyna (DTG/ABC/3TC);*
- *65% uczestników badań ATLAS oraz FLAIR otrzymywało wyjściowo leki z grupy INSTI, 26% pacjentów przyjmowało leki z grupy NNRTI. Z kolei spośród pacjentów w badaniu ATLAS-2M 42%-43% stosowało wyjściowo leki z grupy INSTI a 46%-48% pacjentów przyjmowało leki z grupy NNRTI. Ze względu na wyraźną różnicę między badaniami dotyczącymi klasy trzeciego leku stosowanego wyjściowo, autorzy publikacji Chounta 2020 [19, 20] analizę punktów końcowych: supresja wirusologiczna HIV-1 RNA <50 kopii/ml oraz HIV-1 RNA ≥50 kopii/ml przeprowadzili również w podziale na wyjściową klasę trzecich leków stosowanych wyjściowo (Rozdz. 6.2 AKL).*
- *W przypadku badań ATLAS oraz FLAIR, w ramach których porównano efektywność leczenia schematu kabotegrawir + ryłpiwiryna podawanych w iniekcjach domięśniowych co 4 tygodnie vs. cART nie zidentyfikowano istotnych różnic w zakresie metodologii pomiędzy porównywanymi badaniami, a tym samym nie odnotowano heterogeniczności metodologicznej utrudniającej proces agregacji statystycznej wyników poszczególnych badań. Odnotowano natomiast pewne rozbieżności w zakresie populacji pacjentów w zidentyfikowanych próbach klinicznych oraz w zakresie komparatorów. Jednakże pomimo rozbieżności w zakresie populacji pacjentów oraz komparatorów nie odstępiono od wykonania agregacji danych z uwagi na zbieżność pomiędzy badaniami w zakresie: metodologii, ocenianych punktów końcowych, czy też analizowanych interwencji (Rozdz. 5.2 AKL).*

Uwaga analityków AOTMiT:

Jak wspomniano powyżej pacjenci z badań ATLAS i FLAIR różnili się pod względem czasu trwania pierwszej terapii cART.

- *Wiarygodność badań oceniano pod kątem wystąpienia ryzyka błędu systematycznego według wytycznych Cochrane (ocena „risk of bias”). We wszystkich włączonych badaniach: ATLAS-2M, ATLAS oraz FLAIR potencjalne czynniki ryzyka błędu systematycznego wynikające ze sposobu przeprowadzenia procesu randomizacji czy prezentacji wyników uznano za średnie, co świadczy o umiarkowanej wiarygodności niniejszych prób klinicznych. Na umiarkowaną wiarygodność niniejszych prób klinicznych wpłynął brak zaślepienia, jednakże należy mieć na uwadze, iż wybór otwartego projektu badania niniejszych prób klinicznych ma uzasadnienie metodologiczne i jest adekwatny w stosunku do celów omawianych eksperymentów. Przeprowadzenie podwójnego zaślepienia byłoby bardzo utrudnione, biorąc pod uwagę logistyczne wyzwania związane z zaślepieniem każdego schematu. (Rozdz. 13.4 AKL).*

- Odnośnie badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim: *We wszystkich włączonych badaniach: ATLAS-2M, ATLAS oraz FLAIR potencjalne czynniki ryzyka błędu systematycznego wynikające ze sposobu przeprowadzenia procesu randomizacji czy prezentacji wyników uznano za średnie, co świadczy o umiarkowanej jakości niniejszych prób klinicznych. Na umiarkowaną wiarygodność niniejszych prób klinicznych wpłynął brak zaślepienia, jednakże należy mieć na uwadze, iż wybór otwartego projektu badania niniejszych prób klinicznych ma uzasadnienie metodologiczne i jest adekwatny w stosunku do celów omawianych eksperymentów. (Rozdz. 6.1 AKL)*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków AOTMIT:

- W badaniach LATTE i LATTE-2 mogli wziąć udział pacjenci wcześniej nieleczeni, należy też zauważyć, że w badaniu LATTE pacjenci byli przydzieleni do 4 grup w trakcie leczenia indukcyjnego: doustny kabotegrawir w dawce 10 mg raz na dobę, 30 mg raz na dobę lub 60 mg raz na dobę lub doustny efawirenz 600 mg raz na dobę + NRTI (abakawir/lamiwudyna lub tenofowir/emtrycytabina w postaci tabletek). Pacjenci z supresją wirusologiczną w 24 tygodniu otrzymywali leczenie podtrzymujące, składające się z losowo przydzielanej dawki kabotegrawiru plus doustnej ryłpiwiryiny w dawce 25 mg lub kontynuacji efawirenu z NRTI przez dodatkowe 72 tygodnie. Zgodnie z ChPL kabotegrawir zalecany jest u pacjentów z supresją wirusologiczną (HIV-1 RNA <50 kopii/ml), stosujących stały schemat leczenia przeciwretrowirusowego, bez rozpoznanej obecnie lub uprzednio oporności na leki z grupy nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NNRTI) lub inhibitorów integrazy (INI) i bez niepowodzenia wirusologicznego w wywiadzie, związanego z zastosowaniem tych leków. Natomiast w badaniu LATTE-2 w fazie indukcji pacjenci otrzymywali 30 mg kabotegrawiru (postać doustna) + abakawir/lamiwudyna 600 mg – 300 mg jeden raz na dobę przez 20 tygodni. Ryłpiwirynę w dawce 25 mg jeden raz na dobę dodano 4 tygodnie przed randomizacją i kontynuowano do pierwszej wizyty wstrzyknięcia. Następnie po przejściu do fazy maintenance pacjenci kontynuowali przyjmowanie 30 mg CAB + ABC/3TC (doustnie, raz dziennie) lub zmieniali leczenie na długo działający kabotegrawir z ryłpiwiryną przez 96 tyg.
- Do badania POLAR włączano uczestników badania LATTE, u których wystąpiła supresja wirusologiczna (HIV-1 RNA <50 kopii/ml) i którzy przyjmowali CAB (doustnie, 30 mg) + RPV (doustnie, 25 mg) przez ≥312 tygodni w badaniu LATTE jako pierwszy schemat leczenia. Jak wskazano powyżej, takie postępowanie jest niezgodne z zaleceniami w ChPL dotyczącymi leczenia kabotegrawirem.
- Badania włączone do przeglądu podmiotu odpowiedzialnego (FLAIR, ATLAS-2M, ATLAS, LATTE, LATTE-2 i POLAR) wykluczały pacjentów z zaawansowanym HIV (CD4 < 200 komórek/mm³) oraz z chorobami współistniejącymi (FLAIR, ATLAS-2M, ATLAS), co utrudnia wnioskowanie o skuteczności, bezpieczeństwie leczenia i ryzyku wystąpienia oporności na kabotegrawir, czy też adherencji w tej grupie pacjentów.

4.1.3.3. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym podmiotu odpowiedzialnego

Ograniczenia analizy klinicznej według podmiotu odpowiedzialnego:

1. W zakresie analizy bezpieczeństwa nie stwierdzono heterogeniczności wyników dla większości punktów końcowych, za wyjątkiem: zdarzeń niepożądanych ogółem związanych z leczeniem oraz zdarzeń niepożądanych ogółem, z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia, związanych z leczeniem (nie zidentyfikowano jednak przyczyn zaistniałej heterogeniczności (Rozdz. 5.4)).

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego podmiotu odpowiedzialnego

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

- Porównanie bezpośrednio CAB LA + RPV LA podawane co 4 tyg. (Q4W) vs cART (dolutegrawir/abakawir/lamiwudyna: DTG/ABC/3TC) – badania ATLAS, FLAIR

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności klinicznej dla porównania CAB LA + RPV LA Q4W vs. cART (badania ATLAS i FLAIR)

Punkt końcowy	Badanie / okres obserwacji	N / n (%)		Różnica punktów procent. (95% CI)	Skorygowana różnica p.p. (95% CI)*	OR (95% CI)	Wynik metaanalizy OR (95% CI)
		CAB LA+RPV LA Q4W	cART				
HIV-1 RNA <50 kopii/ml (ITT)	ATLAS / 48 tyg.	308 / 285 (92,5)	308 / 294 (95,5)	-2,9 (-6,7; 0,8)	-3,0 (-6,7; 0,7)	0,59 (0,30; 1,17)	0,79 (0,49; 1,27) p=0,230
	FLAIR / 48 tyg.	283 / 265 (93,6)	283 / 264 (93,3)	0,4 (-3,7; 4,4)	0,4 (-3,7; 4,5)	1,06 (0,54; 2,06)	
	FLAIR / 96 tyg.	283 / 245 (86,6)	283 / 253 (89,4)	-2,8 (-8,2; 2,5)	-2,8 (-8,2; 2,5)	0,76 (0,46; 1,27)	-
HIV-1 RNA <50 kopii/ml (PP)	ATLAS / 48 tyg.	294 / 276 (93,9)	292 / 280 (95,9)	-2,0 (-5,6; 1,6)	-2,0 (-5,6; 1,5)	0,66 (0,31; 1,39)	0,85 (0,52; 1,39) p=0,366
	FLAIR / 48 tyg.	278 / 260 (93,5)	282 / 263 (93,3)	0,3 (-3,9; 4,4)	0,3 (-3,8; 4,4)	1,04 (0,54; 2,03)	
	FLAIR / 96 tyg.	278 / 241 (87)	281 / 252 (90)	-3,0 (-8,3; 2,4)	-3,0 (-8,3; 2,4)	0,75 (0,45; 1,26)	-
HIV-1 RNA ≥50 kopii/ml (ITT)	ATLAS / 48 tyg.	308 / 5 (1,6)	308 / 3 (1,0)	0,6 (-1,1; 2,4)	0,6 (-1,2; 2,5)	1,68 (0,40; 7,08)	1,10 (0,46; 2,62) p=0,466
	FLAIR / 48 tyg.	283 / 6 (2,1)	283 / 7 (2,5)	-0,4 (-2,8; 2,1)	-0,4 (-2,8; 2,1)	0,85 (0,28; 2,57)	
	FLAIR / 96 tyg.	283 / 9 (3,2)	283 / 9 (3,2)	0,0 (-2,9; 2,9)	0,0 (-2,9; 2,9)	1,00 (0,39; 2,56)	-
Potwierdzone niepowodzenie wirusologiczne (CVF)	ATLAS / 48 tyg.	308 / 3 (1,0)	308 / 4 (1,3)	-	-	0,75 (0,17; 3,37)	1,00 (0,35; 2,87) p=0,592
	FLAIR / 48 tyg.	283 / 4 (1,4)	283 / 3 (1,1)	-	-	1,34 (0,30; 6,03)	
	FLAIR / 96 tyg.	283 / 4 (1)	283 / 3 (1)	-	-	1,34 (0,30; 6,03)	-
Całkowita oporność na leczenie	FLAIR / 96 tyg.	283 / 3 (1)	283 / 0	-	-	7,07 (0,36; 137,60)	-
Brak danych wirusologicznych	ATLAS / 48 tyg.	308 / 18 (5,8)	308 / 11 (3,6)	-	-	1,68 (0,78; 3,61)	1,32 (0,76; 2,30)
	FLAIR / 48 tyg.	283 / 12 (4,2)	283 / 12 (4,2)	-	-	1,00 (0,44; 2,27)	
	FLAIR / 96 tyg.	283 / 29 (10,2)	283 / 21 (7,4)	-	-	1,42 (0,79; 2,56)	-
HIV-1 RNA <200 kopii/ml	ATLAS / 48 tyg.	308 / 286 (92,9)	308 / 295 (95,8)	-	-	0,57 (0,28; 1,16)	-
Preferencja leczenia CAB LA + RPV LA (względem cART)	ATLAS / 48 tyg.	308 / 266 (86)	273 / 266 (97%)	-	-	-	-
	FLAIR / 48 tyg.	283 / 257 (91)	259 / 257 (99,2)	-	-	-	-
Zmiana liczby limfocytów T CD4+	ATLAS / 48 tyg.	308 / b.d.	308 / b.d.	Zmiana względem wartości wyjściowych (mediana, zakres) 4,0 (-536; 801)			
Punkt końcowy	Badanie / okres obserwacji	Interwencja		N / n (%)			
Preferencja leczenia CAB LA + RPV LA (względem cART)	ATLAS / 48 tyg.	CAB LA + RPV LA Q4W		Populacja ITT 308 / 266 (86)			
				Pacjenci, którzy odpowiedzieli na kwestionariusz 273 / 266 (97%)			
	FLAIR / 48 tyg.	CAB LA + RPV LA Q4W		Populacja ITT 283 / 257 (91)			
				Pacjenci, którzy odpowiedzieli na kwestionariusz 259 / 257 (99,2)			
Preferencja leczenia cART	ATLAS	CAB LA + RPV LA Q4W		308 / 7 (2)			
	FLAIR			283 / 2 (1)			
Brak danych	ATLAS	CAB LA + RPV LA Q4W		308 / 35 (11)			
	FLAIR			283 / 24 (8)			

Punkt końcowy	Badanie / okres obserwacji	Interwencja	N	Wart. pocz. średnia (SD)	Średnia zmiana (95% CI)	Różnica średnich zmian (95% CI) [^] ; p
Ocena satysfakcji z leczenia (HIVTSQs)	ATLAS / 44 tyg.	CAB LA + RPV LA Q4W	300 ^{^^}	55,3 (9,1) dla N=302 ^{^^}	6,1 (5,2; 7,0)	5,7 (4,4; 7,0) p<0,001
		cART	294 ^{^^}	55,4 (8,7) dla N=298 ^{^^}	0,4 (-0,48 ; 1,37)	
	FLAIR / 44 tyg.	CAB LA + RPV LA Q4W	283	59,3 (7,4)	1,3	0,7 (-0,4; 1,9) p=0,217
		cART	283	59,1 (7,6)	0,5	
	ATLAS, FLAIR / 44 tyg.	CAB LA + RPV LA Q4W	bd	57,1 (8,6)	3,9	3,4 (2,5; 4,3) p<0,001
		cART	bd	57,1 (8,4)	0,5	
	FLAIR / 96 tyg.	CAB LA + RPV LA Q4W	bd	-	-	2,3 (1,1; 3,5)# p<0,001
		cART	bd	-	-	
Ocena satysfakcji z leczenia (HIVTSQs) wersja zmieniona	FLAIR 48 tyg.	CAB LA + RPV LA Q4W	263	-	-	4,1 (2,8; 5,5)# p<0,001
		cART	266	-	-	
Akceptacja leczenia ogółem (Chronic Treatment Acceptance Questionnaire, ACCEPT)	ATLAS / 48 tyg.	CAB LA + RPV LA Q4W	308	75,9 (26,5)	13,7	10,7 (7,1; 14,4) p<0,001
		cART	308	74,7 (26,1)	3,0	
	FLAIR / 48 tyg.	CAB LA + RPV LA Q4W	283	86,0 (21,3)	3,0	2,2 (-1,4; 5,8) p=0,236
		cART	283	83,4 (23,7)	0,8	
	FLAIR / 96 tyg.	CAB LA + RPV LA Q4W	bd	86,0 (21,27)	1,9## (-1,0 ; 4,9)	p=0,37
		cART	bd	83,4 (23,68)	0,0## (-2,8 ; 2,9)	
	ATLAS, FLAIR / 48 tyg.	CAB LA + RPV LA Q4W	591	80,5 (24,8)	8,8	6,8 (4,2; 9,4) p<0,001
		cART	591	78,8 (25,3)	2,0	
Akceptacja ISRs	ATLAS / 48 tyg.	CAB LA + RPV LA Q4W	308	5 tyg. 2,10 (1,03)	1,56 (SD=0,80)	p <0,05
	FLAIR / 48 tyg.	CAB LA + RPV LA Q4W	283	5 tyg. 2,08 (1,04)	1,66 (SD=0,78)	
	ATLAS, FLAIR / 48 tyg.	CAB LA + RPV LA Q4W	591	5 tyg. 2,10 (1,04)	1,62 (SD=0,81)	
	FLAIR / 96 tyg.	CAB LA + RPV LA Q4W	b.d.	5 tyg. 2,08 (1,04)	1,71 (SD=0,85)	
Short Form (SF)-12: obszar psychiczny	ATLAS / 48 tyg.	CAB LA + RPV LA Q4W	308	-	-	0,64 (-0,64 ; 1,91) p=0,327
	FLAIR / 48 tyg.	CAB LA + RPV LA Q4W	283	-	-	1,10 (-0,25 ; 2,45) p=0,109
Short Form (SF)-12: obszar fizyczny	ATLAS / 48 tyg.	CAB LA + RPV LA Q4W	308	-	-	0,70 (-0,11; 1,51) p=0,092
	FLAIR / 48 tyg.	CAB LA + RPV LA Q4W	283	-	-	-0,17 (-0,99; 0,66) p=0,689

* W badaniu ATLAS wartości pochodzą ze stratyfikowanej analizy Cochran-Mantel-Haenszel z uwzględnieniem płci przy urodzeniu i klasy trzeciego leku na początku badania (PI, NNRTI lub INSTI), w badaniu FLAIR wartości oparto na stratyfikowanej analizie Cochran – Mantel – Haenszela, z uwzględnieniem płci po urodzeniu i wartości początkowej (przed indukcją) u ludzi poziom RNA wirusa niedoboru odporności typu 1 (HIV-1);

[^] Przedstawione przez autorów badania

^{^^} N dla LOCF (ang. last observation carried forward)

Skorygowana różnica średnich zmian

Skorygowana średnia zmiana

ACCEPT – kwestionariusz akceptacji leczenia przewlekłego (Chronic Treatment Acceptance Questionnaire, ACCEPT); CAB – kabotegrawir; cART – skojarzona terapia antyretrowirusowa (ang. cART – combined antiretroviral therapy); CVF – potwierdzone niepowodzenie

wirusologiczne (ang. Confirmed Virologic Failure); HIVTSQs – ocena satysfakcji pacjentów z leczenia (ang. HIV Treatment Satisfaction Questionnaire status); ISRs – reakcja w miejscu wstrzyknięcia (ang. injection site reaction); ITT – analiza zgodna z zamiarem leczenia (ang. intention-to-treat); LA – długodziałający (ang. long-acting); OR – iloraz szansy wystąpienia określonego stanu klinicznego w grupie eksponowanej na dany czynnik lub interwencję i szansy wystąpienia tego stanu w grupie nieeksponowanej (kontrolnej) (ang. odds ratio); PP – analiza w populacji zgodnej z protokołem badania (ang. per-protocol); Q4W – dawkowanie 1x/4 tyg.; Q8W – dawkowanie 1x/8 tyg.; RPV – ryłpiwiryna; SF-36 – Kwestionariusz oceny jakości życia (Short Form Health Survey)

Analiza skuteczności w badaniach ALTAS i FLAIR wykazała, iż terapia CAB LA + RPV LA po 48 tyg. jak i po 96 tyg. leczenia w schemacie dawkowania co 4 tygodnie jest nie gorsza od standardowej złożonej terapii antyretrowirusowej (cART) w leczeniu dorosłych pacjentów zakażonych HIV-1, u których występuje supresja wirusologiczna (RNA HIV-1 <50 kopii/ml) w zakresie I rzędowego punktu końcowego: HIV-1 RNA \geq 50 kopii/ml. Także w przypadku analiz w podgrupach pacjentów względem wyjściowo stosowanej klasy stosowanego trzeciego leku (NNRTI, PI czy INSTI), wyjściowego poziomu HIV-1 RNA (<100000 kopii/ml i \geq 100000 kopii/ml) oraz płci nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy analizowanymi ramionami terapeutycznymi (CAB LA + RPV LA vs. cART, wyniki przedstawione w AKL podmiotu odpowiedzialnego, rozdz. 5.3 AKL).

Również w przypadku oceny częstości wystąpienia punktów końcowych HIV-1 RNA <50 kopii/ml (populacja ITT i PP); niepowodzenia wirusologicznego; HIV-1 RNA <200 kopii/ml, braku danych wirusologicznych, a także zmiany liczby limfocytów T CD4+ nie odnotowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy ocenianą interwencją i uwzględnionym komparatorem (cART).

W przypadku oceny satysfakcji pacjentów z leczenia za pomocą kwestionariusza HIVTSQs wykazano istotną statystycznie poprawę względem wartości wyjściowych w grupie pacjentów leczonych CAB LA + RPV LA Q4W względem grupy chorych otrzymujących cART po 44 tygodniach leczenia (badanie ATLAS oraz metaanaliza danych z badań ATLAS i FLAIR) i 96 tyg. leczenia (badanie FLAIR). Statystycznie istotne różnice pomiędzy grupami na korzyść schematu CAB LA + RPV LA Q4W odnotowano także w badaniu FLAIR po 48 tyg. leczenia w przypadku oceny satysfakcji pacjentów z leczenia za pomocą zmienionej wersji kwestionariusza HIVTSQs.

Również w przypadku oceny akceptacji stosowanego leczenia za pomocą kwestionariusza ACCEPT wykazano istotną statystycznie poprawę względem wartości wyjściowych w grupie chorych stosujących CAB LA + RPV LA w schemacie dawkowania co 4 tygodnie względem grupy chorych leczonych cART po 48 tygodniach leczenia (badanie ATLAS oraz metaanaliza danych z badań ATLAS i FLAIR), po 96 tyg. leczenia w badaniu FLAIR nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami.

Także w ocenie akceptacji ISRs odnotowano znamienne statystycznie poprawę po 48 tyg. i 96 tyg. leczenia względem wartości wyjściowych (5 tydzień obserwacji) w grupie pacjentów stosujących CAB LA + RPV LA Q4W w porównaniu do cART.

Nie odnotowano różnic znamienych statystycznie po 48 tyg. leczenia względem wartości wyjściowych w ocenie fizycznego i psychicznego komponentu kwestionariusza SF-12 w grupie pacjentów otrzymujących CAB LA + RPV LA Q4W, a także w przypadku oceny akceptacji stosowanego leczenia za pomocą kwestionariusza ACCEPT (FLAIR po 48 tyg.) czy oceny satysfakcji z leczenia HIVTSQs (FLAIR po 44 tyg.).

Przy ocenie preferencji leczenia 86% pacjentów z badania ATLAS preferowało postać LA w porównaniu z codzienną terapią doustną, natomiast w populacji pacjentów, którzy odpowiedzieli na kwestionariusz odsetek ten wynosił 97%. W badaniu FLAIR odsetek pacjentów preferujących postać LA wynosił odpowiednio 91% w populacji ITT oraz 99% w populacji pacjentów, którzy odpowiedzieli na kwestionariusz. Z kolei odsetek pacjentów preferujących postać doustną wynosił odpowiednio 2% w badaniu ATLAS oraz 1% w badaniu FLAIR.

W AKL przedstawiono także wyniki dotyczące adherence czyli stosowania się pacjentów do sprecyzowanego planu terapeutycznego przez 48 tygodni w badaniach ATLAS i FLAIR: *U pacjentów z badań ATLAS oraz FLAIR (dane zagregowane) spośród 6920 przewidywanych wizyt iniekcyjnych w ciągu 48 tygodni, 46% iniekcji zostało podanych w dniu przewidywanej wizyty lekarskiej, natomiast 98% wstrzyknięć odbyło się w ciągu +/- 7 dni od planowanej wizyty. 46 (<1%) wizyt iniekcyjnych odbyło się wcześniej (więcej niż 7 dni wcześniej w stosunku do wizyty docelowej), natomiast 106 (2%) wizyt iniekcyjnych odbyło się później (więcej niż 7 dni później w stosunku do wizyty docelowej). W badaniu FLAIR ogółem 65 wizyt iniekcyjnych odbyło się poza dozwolonymi +/- 7 dniami. Natomiast w badaniu ATLAS ogółem 87 wizyt miało miejsce poza dopuszczonymi +/- 7 dniami.*

Według AKL i uzupełnień podmiotu odpowiedzialnego: *w badaniu ATLAS u 3 pacjentów otrzymujących schemat CAB LA + RPV LA odnotowano wystąpienie potwierdzonego niepowodzenia wirusologicznego (CVF). W 2 przypadkach CVF w badaniu ATLAS występował podtyp A/A1 (u jednego pacjenta niepowodzenie wystąpiło w 8 tyg., u kolejnego pacjenta – w 20 tyg.) i w 1 przypadku występował podtyp AG (niepowodzenie wystąpiło w 12 tygodniu). W jednym z trzech przypadków CVF stwierdzono, w momencie wystąpienia niepowodzenia, obecność związanej z wytworzeniem oporności na inhibitory integrazy substytucji N155H i wykazano zmniejszoną fenotypową wrażliwość na kabotegrawir. We wszystkich trzech przypadkach CVF występowała jedna związana*

z wytworzeniem oporności na ryłpiwiryne substytucja: E138A, E138E/K lub E138K+V108I i wykazano zmniejszoną fenotypową wrażliwość na ryłpiwiryne. W dwóch z trzech przypadków CVF, substytucje związane z wytworzeniem oporności na ryłpiwiryne zaobserwowane w momencie wystąpienia niepowodzenia, obecne były również na początku leczenia, w HIV-1 DNA w PMCB. W przypadku grupy leczonej cART u 4 pacjentów wystąpiło potwierdzone niepowodzenie wirusologiczne. Natomiast w badaniu FLAIR u 4 pacjentów otrzymujących schemat CAB LA + RPV LA odnotowano wystąpienie potwierdzonego niepowodzenia wirusologicznego (CVF). U jednej z pacjentek, z podtypem AG, przerwano doustne podawanie CAB + RPV z powodu fałszywie dodatniego wyniku testu ciążowego. Po ponownym rozpoczęciu przyjmowania leczenia doustnego potwierdzono podejrzenie CVF. Pacjentka została wycofana z badania przed rozpoczęciem terapii CAB LA + RPV LA, bez wykrycia mutacji oporności. W pozostałych trzech przypadkach CVF występował podtyp A1. Ponadto w dwóch z trzech przypadków CVF stwierdzono obecność substytucji Q148R odpowiedzialnej za wytworzenie związanej z leczeniem oporności na inhibitory integrazy, podczas gdy w jednym z trzech przypadków obecna była mutacja G140R, związana z występowaniem zmniejszonej fenotypowej wrażliwości na kabotegrawir. We wszystkich 3 przypadkach CVF występowała jedna związana z wytworzeniem oporności na ryłpiwiryne substytucja: K101E, E138E/A/K/T lub E138K, a w dwóch z trzech przypadków wykazano zmniejszoną fenotypową wrażliwość na ryłpiwiryne. W przypadku grupy leczonej cART u 3 pacjentów wystąpiło potwierdzone niepowodzenie wirusologiczne.

W uzupełnieniach podmiotu odpowiedzialnego przedstawiono także wyniki badania FLAIR dla 124 tygodni obserwacji po fazie extension, w której przeprowadzono ocenę bezpieczeństwa i skuteczności stosowania u pacjentów, którzy w fazie extension zmienili leczenie (w tygodniu 100) ze schematu skojarzonego z zastosowaniem abakawiru, dolutegrawiru i lamiwudyny (cART) na leczenie skojarzone z zastosowaniem kabotegrawiru i ryłpiwiryne. Pacjentom zaproponowano zmianę terapii z opcjonalnym wdrożeniem doustnego leczenia wprowadzającego, tworząc w ten sposób grupę z doustnym leczeniem wprowadzającym (OLI, n=121) i grupę leczenia z bezpośrednim zastosowaniem wstrzyknięć (DTI, n=111). Natomiast pacjenci zrandomizowani do grupy CAB LA + RPV LA w fazie extension utrzymali ten sam schemat leczenia. 244 z 283 pacjentów zrandomizowanych wyjściowo do grupy stosującej CAB LA + RPV LA Q4W ukończyło fazę maintenance. 243 pacjentów z tej grupy w tygodniu 100 kontynuowało stosowanie terapii LA w fazie extension. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności klinicznej dla 124 tygodni obserwacji po fazie extension w badaniu FLAIR

Punkt końcowy	Interwencja		
	DTI* N / n (%); (95% CI)	OLI* N / n (%); (95% CI)	CAB LA + RPV LA Q4W N / n (%); (95% CI)
HIV-1 RNA <50 kopii/ml	111 / 110 (99,1%); (97; 100)	121 / 113 (93,4%); (89; 98)	283 / 227 (80%); (76; 85)
HIV-1 RNA ≥50 kopii/ml	111 / 1 (1); (0; 3)	121 / 1 (1); (0; 2)	283 / 14 (5); (2; 8)
Brak danych wirusologicznych	111 / 0	121 / 7 (5,8)	283 / 42 (15)
Potwierdzone niepowodzenie wirusologiczne	111 / 1 (1)	121 / 0	283 / 5 (2)

* Po 24 tygodniach stosowania CAB+RPV

CAB – kabotegrawir; DTI – grupa pacjentów leczenia z bezpośrednim zastosowaniem wstrzyknięć kabotegrawiru i ryłpiwiryne po 100 tyg. stosowania schematu skojarzonego z zastosowaniem abakawiru, dolutegrawiru i lamiwudyny (cART); LA – długodziałający (ang. long-acting); OLI – grupa pacjentów z doustnym leczeniem wprowadzającym za pomocą leczenia skojarzonego z zastosowaniem kabotegrawiru i ryłpiwiryne po 100 tyg. stosowania schematu skojarzonego z zastosowaniem abakawiru, dolutegrawiru i lamiwudyny (cART); Q4W – dawkowanie 1x/4 tyg.; Q8W – dawkowanie 1x/8 tyg.; RPV – ryłpiwiryne

Po 24 tygodniach trwania fazy extension, odsetek pacjentów z mianem HIV-1 RNA ≥50 kopii/ml wynosił 1% zarówno w grupie pacjentów z doustnym leczeniem wprowadzającym (OLI), jak i w grupie chorych otrzymujących leczenie z bezpośrednim zastosowaniem wstrzyknięć (DTI). Odsetek pacjentów z mianem HIV-1 RNA w osoczu ≥50 kopii/ml w grupie pacjentów zrandomizowanych do CAB LA + RPV LA Q4W po 124 tygodniach leczenia wynosił 5%.

Wartości odsetka supresji wirusologicznej (miano HIV-1 RNA <50 kopii/ml) po 24 tygodniach trwania fazy extension były podobne w grupie DTI (99%) i w grupie OLI (93%). Natomiast odsetek pacjentów z mianem HIV-1 RNA w osoczu po 124 tygodniach obserwacji w grupie pacjentów zrandomizowanych do CAB LA + RPV LA Q4W wynosił 80%.

Jeden pacjent (1%) z grupy DTI spełnił kryterium potwierdzonego niepowodzenia wirusologicznego w ciągu pierwszych 24 tygodni terapii CAB + RPV. W grupie pacjentów zrandomizowanych do CAB LA + RPV LA Q4W łącznie przez 124 tygodni terapii potwierdzone niepowodzenie wirusologiczne wystąpiło u 5 pacjentów (2%), z czego u 4 pacjentów potwierdzone niepowodzenie wirusologiczne odnotowano w 48 tygodniu badania.

W uzupełnieniach podmiotu odpowiedzialnego przedstawiono także wyniki po fazie extension badania ATLAS (96 tyg. obserwacji). Pacjenci włączeni do fazy extension badania ATLAS otrzymujący w fazie maintenance cART rozpoczęli stosowanie CAB + RPV (z 4 tygodniową doustną fazą wprowadzającą). Natomiast pacjenci stosujący w fazie maintenance CAB LA + RPV LA w fazie extension kontynuowali stosowanie tej terapii. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności klinicznej dla 96 tygodni obserwacji po fazie extension w badaniu ATLAS

Punkt końcowy	Interwencja*	
	CAB LA + RPV LA QW4 RAND N / n (%)	CAB LA + RPV LA QW4 SWITCH** N / n (%)
HIV-1 RNA <50 kopii/ml	23 / 23 (100)	29 / 28 (96,6)
HIV-1 RNA ≥50 kopii/ml	23 / 0	29 / 1 (3,4)
Zmiana liczby limfocytów CD4+ względem wartości wyjściowej (komórki/μl)	N=23 Średnia zmiana (SD): -5,7 (167,6)^	N=29 Średnia zmiana (SD): -33,6 (145,3)^^
Ocena satysfakcji z leczenia (HIVTSQs)	N=27 Wartość pocz.^^^: 55,25 (9,14)# Średnia końcowa^^: 61,33 (8,06)	N=35 Wartość pocz.^^^: 54,66 (10,72)*** Średnia końcowa^^: 59,20 (12,77)

* analizę skuteczności przeprowadzono dla populacji pacjentów, którzy uczestniczyli w badaniu do 96 tygodnia (23 pacjentów zrandomizowanych do CAB LA + RPV LA QW4 [CAB LA + RPV LA QW4 RAND] oraz 29 pacjentów, którzy w fazie extension przeszli na leczenie CAB LA + RPV LA QW4 [CAB LA + RPV LA QW4 SWITCH]).

** 52-96 tyg.

*** dla N=174 w baseline extension

^ względem wartości wyjściowej

^^ względem 52 tygodnia

^^^ średnia (SD)

dla N=302 baseline na początku fazy maintenance

CAB – kabotegrawir; HIVTSQs – ocena satysfakcji pacjentów z leczenia (ang. HIV Treatment Satisfaction Questionnaire status); LA – długodziałający (ang. long-acting); Q4W – dawkowanie 1x/4 tyg.; Q8W – dawkowanie 1x/8 tyg.; RPV – rylpiwiryna

Po 96 tyg. badania zarówno w grupie pacjentów zrandomizowanej początkowo do leczenia CAB LA + RPV LA QW4 jak i w grupie pacjentów, którzy w fazie extension przeszli na leczenie CAB LA + RPV LA QW4 odnotowano supresję wirusologiczną (HIV-1 RNA <50 kopii/ml) u większości pacjentów w obu ramionach (100% vs 97%). Odsetek pacjentów z mianem HIV-1 RNA ≥50 kopii/ml wynosił w obu grupach odpowiednio 0% i 3,4%. U żadnego pacjenta nie wystąpiło potwierdzone niepowodzenie wirusologiczne (CVF). W ocenie satysfakcji z leczenia (HIVTSQs) w grupie pacjentów zrandomizowanej początkowo do leczenia CAB LA + RPV LA QW4 odnotowano nieznaczne obniżenie satysfakcji z leczenia, z kolei w grupie pacjentów, którzy w fazie extension przeszli na leczenie CAB LA + RPV LA QW4 obserwowano poprawę w zakresie oceny satysfakcji pacjentów z leczenia.

• Porównanie pośrednie CAB LA+RPV LA Q8W vs cART

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego przez podmiot odpowiedzialny (**Tabela 18**) oraz na podstawie publikacji Chounta 2020 (**Tabela 19**).

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności klinicznej dla porównania pośredniego CAB LA + RPV LA Q8W vs cART, obliczenia własne podmiotu odpowiedzialnego

Punkt końcowy	Okres obserwacji	CAB LA + RPV LA Q8W vs. CAB LA + RPV LA Q4W	CAB LA + RPV LA Q4W vs. cART	Wynik porównania pośredniego: CAB LA + RPV LA Q8W vs cART
		MD (95% CI)	MD (95% CI)	MD (95% CI), wartość p
HIV-1 RNA ≥50 kopii/ml	48 tyg.	1,82 (0,61; 5,46)^	OR=1,10 (0,46; 2,62)	OR=2,00 (0,50; 8,10) p=0,330
	96 tyg.	OR (95% CI): 1,62 (0,52; 4,99)	OR (95% CI): 1,00 (0,39; 2,56)	OR (95% CI): 1,615 (0,372; 7,008) p=0,522

Punkt końcowy	Okres obserwacji	CAB LA + RPV LA Q8W vs. CAB LA + RPV LA Q4W	CAB LA + RPV LA Q4W vs. cART	Wynik porównania pośredniego: CAB LA + RPV LA Q8W vs cART
		MD (95% CI)	MD (95% CI)	MD (95% CI), wartość p
Supresja wirusologiczna HIV-1 RNA <50 kopii/ml	48 tyg.	1,14 (0,69; 1,89)^	OR=0,79 (0,49; 1,27)	OR=0,90 (0,45; 1,80) p=0,767
	96 tyg.	OR (95% CI): 1,21 (0,74; 1,97)	OR (95% CI): 1,31 (0,79; 2,18)^	OR (95% CI): 0,922 (0,454; 1,872) p=0,823
Ocena satysfakcji pacjentów z leczenia (HIVTSQs)	24 tyg.	1,07 (0,07; 2,07)	3,9 (3,0; 4,8)	4,97 (3,63; 6,32) p<0,001
	44-48 tyg.	1,74 (0,56; 2,91)	3,4 (2,5; 4,3)	5,14 (3,66; 6,62) p <0,001
Ocena akceptacji leczenia (ACCEPT)	48 tyg.	1,1 (-2,4; 4,6)	6,8 (4,2; 9,4)	7,90 (3,54; 12,26) p<0,001

ACCEPT – kwestionariusz akceptacji leczenia przewlekłego (Chronic Treatment Acceptance Questionnaire, ACCEPT); CAB – kabotegrawir; cART – skojarzona terapia antyretrowirusowa (ang. cART – combined antiretroviral therapy); HIVTSQs – ocena satysfakcji pacjentów z leczenia (ang. HIV Treatment Satisfaction Questionnaire status); LA – długodziałający (ang. long-acting); OR – iloraz szansy wystąpienia określonego stanu klinicznego w grupie eksponowanej na dany czynnik lub interwencję i szansy wystąpienia tego stanu w grupie nieeksponowanej (kontrolnej) (ang. odds ratio); Q4W – dawkowanie 1x/4 tyg.; Q8W – dawkowanie 1x/8 tyg.; RPV – rylpiwiryna

Porównanie pośrednie CAB LA + RPV LA Q8W vs cART wykazało różnice znamienne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji względem komparatora w przypadku oceny satysfakcji pacjentów z leczenia (HIVTSQs) po 24 tyg. i 44-48 tyg., jak i dla oceny akceptacji leczenia (ACCEPT) po 48 tyg. leczenia.

Dla pozostałych analizowanych punktów końcowych (HIV-1 RNA \geq 50 kopii/ml i supresja wirusologiczna HIV-1 RNA <50 kopii/ml) nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami zarówno po 48 tyg. jak i 96 tyg. leczenia.

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności klinicznej dla 48 tygodnia leczenia dla porównania pośredniego CAB LA + RPV LA Q8W vs cART, na podstawie Chounta 2020

Punkt końcowy	ATLAS/FLAIR		ATLAS-2M		Wynik porównania pośredniego: CAB LA+RPV LA Q8W vs. cART		
	cART N=591	CAB LA + RPV LA Q4W N=591	CAB LA+RPV LA Q8W^ N=327	CAB LA+RPV LA Q4W^ N=327	RR (95% CI)	RD, % (95% CI)	OR (95% CI)
Zmiana liczby limfocytów CD4 względem wartości wyjściowej (komórki/ μ l), średnia (SD)	48,2 (182,1)	24,5 (191,3)	-0,7 (150,6)	-19,2 (204,9)	-	-5,1 (-40,0; 29,7)	-
Brak danych wirusologicznych w 48 tyg.*, n (%)	23 (3,9)	30 (5,1)	16 (4,9)	22 (6,7)	0,95 (0,42; 2,15)	-0,7 (-4,90; 3,60)	0,94 (0,40; 2,24)
Supresja wirusologiczna HIV-1 RNA <50 kopii/ml w zależności od wyjściowo stosowanej klasy trzeciego leku	INSTI	-	-	-	1,04 (0,96; 1,13)	3,8 (-3,6; 11,2)	1,62 (0,57; 4,60)
	NNRTI	-	-	-	0,96 (0,89; 1,04)	-4,0 (-11,4; 3,3)	0,50 (0,13; 1,99)
	PI	-	-	-	1,01 (0,83; 1,24)	1,0 (-17,0; 19,1)	0,96 (0,11; 8,12)
HIV-1 RNA \geq 50 kopii/ml w zależności od wyjściowo stosowanej klasy trzeciego leku	INSTI	-	-	-	0,13; 7,97)	0 (-3,7; 3,7)	1,03 (0,13; 8,27)
	NNRTI	-	-	-	2,07 (0,08; 52,49)	1,3 (-2,2; 4,9)	2,09 (0,08; 54,86)
	PI	-	-	-	-	1,1 (-7,8; 10,0)	

*Uwzględnia utratę pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych oraz utratę pacjentów z innych przyczyn, m.in. utrata z okresu obserwacji, utrata z powodu naruszenia protokołu, utrata z powodu decyzji badacza, utrata z powodu braku skuteczności leczenia; ^^Ustalony przy zastosowaniu algorytmu oceny stanu chwilowego FDA

CAB – kabotegrawir; cART – skojarzona terapia antyretrowirusowa (ang. cART – combined antiretroviral therapy); LA – długodziałający (ang. long-acting); OR – iloraz szansy wystąpienia określonego stanu klinicznego w grupie eksponowanej na dany czynnik lub interwencję i szansy wystąpienia tego stanu w grupie nieeksponowanej (kontrolnej) (ang. odds ratio); Q4W – dawkowanie 1x/4 tyg.; Q8W – dawkowanie 1x/8 tyg.; RD – różnica ryzyka, (ang. risk difference); RPV – rylpiwiryna; RR – ryzyko względne (ang. relative risk)

Analiza pośrednia dla porównania CAB LA+RPV LA Q8W z cART w populacji dorosłych pacjentów z zakażeniem HIV-1 z supresją wirusologiczną (HIV-1 RNA <50 kopii/ml) uprzednio leczonych doustną, standardową terapią antyretrowirusową wykazała brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami odnośnie oceny zmiany liczby limfocytów CD4 względem wartości wyjściowej (komórki/ μ l); braku danych wirusologicznych w 48 tyg.; supresji wirusologicznej HIV-1 RNA <50 kopii/ml w zależności od wyjściowo stosowanej klasy trzeciego leku oraz HIV-1 RNA \geq 50 kopii/ml w zależności od wyjściowo stosowanej klasy trzeciego leku.

- **Porównanie bezpośrednie CAB LA + RPV LA podawanych co 4 tyg. (Q4W) vs CAB LA + RPV LA podawane co 8 tygodni (Q8W) – badanie ATLAS 2M**

Poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki badania ATLAS 2M po 48 tyg. i 96 tyg. obserwacji. Różnice istotne statystycznie zostały pogrubione. Szczegółowe wyniki znajdują się w AKL podmiotu odpowiedzialnego rozdz. 4.2 i w załączniku przekazanym w ramach uzupełnień.

Analiza skuteczności została przeprowadzona dla ogólnej populacji pacjentów (pacjentów uprzednio leczonych CAB LA + RPV LA oraz pacjentów bez wcześniejszej ekspozycji na CAB LA + RPV LA), dla wybranych punktów końcowych analizę skuteczności przeprowadzono także osobno dla populacji pacjentów bez wcześniejszej ekspozycji na CAB LA + RPV LA, jak również dla populacji pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na CAB LA + RPV LA. Wyniki analizy przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności klinicznej dla porównania CAB LA + RPV LA Q8W vs. CAB LA + RPV LA Q4W (ATLAS-2M) po 48 tyg. i 96 tyg. obserwacji

Punkt końcowy	Analiza	Okres obserwacji	Interwencja		
			N / n (%)		Różnica proporcji, (95%CI)
			CAB LA+RPV LA Q8W	CAB LA+RPV LA Q4W	
HIV-1 RNA <50 kopii/ml	ITT	48 tyg.	522 / 492 (94)	523 / 489 (94)	0,8 (-2,1; 3,7)*
		96 tyg.	522 / 475 (91)	523 / 472 (90)	0,8 (-2,8; 4,3) OR (95%CI): 1,09 (0,72; 1,66)
	PP	48 tyg.	516 / 491 (95)	514 / 484 (94)	1,0 (-1,7; 3,7)*
		96 tyg.	516 / 474 (92)	514 / 468 (91)	OR (95% CI): 1,11 (0,72; 1,72)
	Populacja pacjentów bez wcześniejszej ekspozycji na CAB+RPV	48 tyg.	327 / 306 (94)	327 / 300 (92)	1,8 (-2,3; 6,0)
		96 tyg.	327 / 294 (90)	327 / 288 (88)	1,8 (-3,0; 6,8) OR (95%CI): 1,21 (0,74; 1,97)
	Populacja pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na CAB+RPV trwającą >24 tyg.	48 tyg.	126 / 120 (95)	128 / 124 (97)	-1,6 (-7,4; 3,7)
		96 tyg.	126 / 118 (94)	128 / 120 (94)	-0,1 (-6,6; 6,4)
HIV-1 RNA \geq 50 kopii/ml	ITT	48 tyg.	522 / 9 (2)	523 / 5 (1)	0,8 (-0,6; 2,2)
		96 tyg.	522 / 11 (2)	523 / 6 (1)	1,0 (-0,6; 2,5) OR (95% CI): 1,85 (0,68; 5,05)
	PP	48 tyg.	516 / 7 (1)	514 / 5 (1)	0,4 (-0,9; 1,7)
		96 tyg.	516 / 10 (2)	514 / 6 (1)	OR (95%CI): 1,67 (0,60; 4,64)
	Populacja pacjentów bez wcześniejszej ekspozycji na CAB+RPV	48 tyg.	327 / 5 (2)	327 / 5 (2)	0,0 (-2,2; 2,2)
		96 tyg.	327 / 8 (2)	327 / 5 (2)	0,9 (-1,4; 3,4) OR (95%CI): 1,62 (0,52; 4,99)
	Populacja pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na CAB+RPV trwającą >24 tyg.	48 tyg.	126 / 1 (1)	128 / 0	0,8 (-2,2; 4,4)
		96 tyg.	126 / 0	128 / 1 (1)	-0,8 (-4,4; 2,3) OR (95% CI): 0,33 (0,01; 8,31)
Potwierdzone niepowodzenie wirusologiczne	ITT	48 tyg.	522 / 8 (1,5)	523 / 2 (0,4)	OR (95%CI): 4,05 (0,86; 19,19)
		96 tyg.	522 / 9 (2)	523 / 2 (<1)	OR (95%CI): 4,57 (0,98; 21,26)

Punkt końcowy	Analiza	Okres obserwacji	Interwencja		
			N / n (%)		Różnica proporcji, (95%CI)
			CAB LA+RPV LA Q8W	CAB LA+RPV LA Q4W	
Brak danych wirusologicznych	IT	48 tyg.	522 / 21 (4,0)	523 / 29 (6)	OR (95% CI): 0,71 (0,40; 1,27)
		96 tyg.	522 / 36 (7)	523 / 45 (9)	OR (95% CI): 0,79 (0,50; 1,24)
Ocena satysfakcji pacjentów z leczenia (HIVTSQs)	Populacja ogółem – pacjenci usatysfakcjonowani lub bardzo usatysfakcjonowani z leczenia	48 tyg.	512 / 493 (96)	518 / 474 (92)	OR (95% CI): 2,41 (1,39; 4,19) NNT (95% CI): 21 (13; 54) p=0,002

* Skorygowana różnica proporcji

CAB – kabotegawir; HIVTSQs – ocena satysfakcji pacjentów z leczenia (ang. HIV Treatment Satisfaction Questionnaire status); ITT – analiza zgodna z zamiarem leczenia (ang. intention-to-treat); LA – długodziałający (ang. long-acting); PP – analiza w populacji zgodnej z protokołem badania (ang. per-protocol); Q4W – dawkowanie 1x/4 tyg.; Q8W – dawkowanie 1x/8 tyg.; RPV – ryliwiryna

Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności klinicznej dla porównania CAB LA + RPV LA Q8W vs. CAB LA + RPV LA Q4W (ATLAS-2M) po 48 tyg. obserwacji

Punkt końcowy	CAB LA+RPV LA Q8W:	CAB LA+RPV LA Q4W	CAB + RPV (doustne):	Brak preferencji:
Preferencje pacjentów z ramienia Q8W, którzy wcześniej stosowali cART (N=306)	300* (98)	nd	3* (1)	3* (1)
Preferencje pacjentów z ramienia Q8W, którzy wcześniej stosowali Q4W w badaniu ATLAS (N=191)	179* (94)	6* (3)	4* (2)	Brak preferencji 2* (1)
Preferencje pacjentów z ramienia Q4W (N=497)		468 (94)	15* (3)	15* (3)

* Skorygowana różnica proporcji

CAB – kabotegawir; Q4W – dawkowanie 1x/4 tyg.; Q8W – dawkowanie 1x/8 tyg.; RPV – ryliwiryna

Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności klinicznej dla porównania CAB LA + RPV LA Q8W vs. CAB LA + RPV LA Q4W (ATLAS-2M)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	CAB LA+RPV LA Q8W		CAB LA+RPV LA Q4W		Różnica średnich zmian (95% CI); p
		Wart. pocz. średnia (SD)	Wart. końc. średnia (SD)	Wart. pocz. średnia (SD)	Wart. końc. średnia (SD)	
Akceptacja ISRs	8-24 tyg.	1,91	1,78	1,88	1,73	0,01 (-0,07; 0,10); p=0,76
	24-48 tyg.	1,91	1,76	1,88	1,75	-0,04 (-0,13; 0,05); p=0,391
Akceptacja leczenia ogółem (ACCEPT)	Populacja pacjentów bez wcześniejszej ekspozycji na CAB+RPV (48 tyg.)	81,5 (25,23)	Średnia zmiana (95% CI): 6,8 (4,3; 9,3)	81,8 (25,98)	Średnia zmiana (95% CI): 5,7 (3,2; 8,1)	1,1 (-2,4; 4,6); p=0,525
	Populacja pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na CAB+RPV	89,3 (20,03)	Średnia zmiana (95% CI): 1,0 (-3,9; 2,0)	91,2 (16,74)	Średnia zmiana (95% CI): -1,9 (-4,8; 1,1)	0,9 (-3,2; 5,1)
Ocena satysfakcji pacjentów z leczenia (HIVTSQs)	Populacja pacjentów bez wcześniejszej ekspozycji na CAB+RPV (48 tyg.)	57,7 (9,21)	Średnia zmiana (95% CI): 4,86 (4,02; 5,69)	56,7 (9,34)	Średnia zmiana (95% CI): 3,12 (2,29; 3,95)	1,74 (0,56; 2,91) p=0,004
	Populacja pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na CAB+RPV (48 tyg.)	62,2 (5,41)	Średnia zmiana (95% CI): 0,44 (-0,27; 1,15)	62,0 (6,72)	Średnia zmiana (95% CI): -0,05 (-0,75; 0,66)	0,48 (-0,52; 1,48)
Jakość życia wg HIV/AIDS-Targeted Quality of Life (HAT-QoL)	48 tyg.	Brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami				

CAB – kabotegawir; HIVTSQs – ocena satysfakcji pacjentów z leczenia (ang. HIV Treatment Satisfaction Questionnaire status); ISRs – reakcja w miejscu wstrzyknięcia (ang. injection site reaction); Q4W – dawkowanie 1x/4 tyg.; Q8W – dawkowanie 1x/8 tyg.; RPV – ryliwiryna

W ogólnej populacji pacjentów z supresją HIV oraz dla populacji pacjentów bez wcześniejszej ekspozycji na CAB LA + RPV LA, jak również dla populacji pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na CAB LA + RPV LA z supresją HIV wykazano, że w zakresie I-rzędowego punktu końcowego: HIV-1 RNA ≥ 50 kopii/ml zarówno po 48 tyg. jak i po 96 tyg. obserwacji, leczenie za pomocą CAB LA+RPV LA Q8W nie jest gorsze niż terapia CAB LA+RPV LA Q4W. Także w ocenie wystąpienia HIV-1 RNA < 50 kopii/ml, potwierdzonego niepowodzenia wirusologicznego czy braku danych wirusologicznych nie wykazano statystycznie istotnych różnic pomiędzy schematem podawania powyższych leków co 8 tyg. (Q8W) i co 4 tyg. (Q4W) zarówno po 48 tyg. jak i po 96 tyg. obserwacji.

W analizie preferencji pacjentów co do zastosowanego leczenia po 48 tyg. obserwacji, uzyskano wyniki wskazujące, iż większość chorych z grupy CAB LA + RPV LA Q8W wybierała kontynuację leczenia schematem Q8W (98%) – populacja, w której pacjenci wcześniej stosowali cART i 94% – pacjenci, którzy wcześniej stosowali CAB LA + RPV LA w schemacie Q4W.

Nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami w ocenie akceptacji ISRs, akceptacji leczenia ogółem czy jakości życia ocenianej wg kwestionariusza HAT-QoL oraz w ocenie satysfakcji pacjentów z leczenia (HIVTSQs) w populacji pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na CAB+RPV po 48 tyg. leczenia.

Statystycznie istotne różnice pomiędzy grupami na korzyść schematu Q8W odnotowano w przypadku: oceny satysfakcji pacjentów z leczenia (HIVTSQs) – odsetek pacjentów usatysfakcjonowanych lub bardzo usatysfakcjonowanych z leczenia oraz oceny satysfakcji pacjentów z leczenia (HIVTSQs) w populacja pacjentów bez wcześniejszej ekspozycji na CAB+RPV (po 48 tyg.).

Według AKL podmiotu odpowiedzialnego: *W badaniu ATLAS-2M u 8 pacjentów (1,5%) w grupie CAB LA + RPV LA Q8W i 2 pacjentów (0,4%) w grupie CAB LA + RPV LA Q4W wystąpiło potwierdzone niepowodzenie wirusologiczne (CVF) do 48 tygodnia leczenia. U pacjentów odnotowano następujące podtypy: A (2 pacjentów), A1 (2 pacjentów), B (4 pacjentów), C (1 pacjent) oraz podtyp złożony (1 pacjent). W grupie leczonej CAB LA + RPV LA Q8W najwięcej przypadków CVF (88%, 7/8) wystąpiło w ciągu pierwszych 24 tygodni leczenia. Natomiast w grupie leczonej CAB LA + RPV LA Q4W 2 przypadki CVF wystąpiły w 16 i 32 tygodniu leczenia. Najwięcej przypadków (70%, 7/10) CVF wystąpiło u pacjentów bez ekspozycji na CAB + RPV przed włączeniem do badania. (...)*

Od 48. tygodnia 1 dodatkowy pacjent w grupie leczonej CAB LA + RPV LA Q8W spełnił kryteria potwierdzonego niepowodzenia wirusologicznego. Odsetek pacjentów, u których do 96. tygodnia badania wystąpiło potwierdzone niepowodzenie wirusologiczne, wyniósł 2% w grupie chorych leczonych CAB LA + RPV LA Q8W oraz <1% w grupie otrzymującej CAB LA + RPV LA Q4W.

Na początku leczenia, w grupie CAB LA + RPV LA Q8W, u 5 pacjentów (63%) występowały związane z wytworzeniem oporności na ryłpiwiryne mutacje Y181Y/C + H221H/Y, Y188Y/F/H/L, Y188L, E138A i E138E/A, a u 1 pacjenta występowała związana z wytworzeniem oporności na dolutegrawir mutacja G140G/R (obok mutacji Y188Y/F/H/L związanej z wytworzeniem oporności na ryłpiwiryne). W wyznaczonym punkcie czasowym podejrzanego niepowodzenia wirusologicznego (ang. suspected virological failure, SVF), w grupie CAB LA + RPV LA Q8W, wystąpienie w okresie od rozpoczęcia leczenia do SVF mutacji związanych z wytworzeniem oporności na ryłpiwiryne zaobserwowano u 6 pacjentów, spośród których u 2 wystąpiła dodatkowo mutacja K101E, a u 1 pacjenta dodatkowo mutacja E138E/K. U pięciu z 6 pacjentów z substytucją związaną z wytworzeniem oporności na ryłpiwiryne, występowały również substytucje związane z opornością na inhibitory integrazy (INSTI), N155H (n=2); Q148R (n=1); Q148Q/R+N155N/H (n=2). Dodatkowo związaną z opornością na INSTI substytucję L74I zaobserwowano u 4 z 7 pacjentów. Badanie genotypowej i fenotypowej wrażliwości na inhibitory integrazy nie powiodło się u jednego pacjenta, a u innego niedostępny był wynik testu fenotypowej wrażliwości na kabotegrawir. Dodatkowo pięciu (63%) z ośmiu pacjentów miało polimorfizm L74I lub L74L/I na początku badania.

Na początku leczenia w grupie CAB LA + RPV LA Q4W u żadnego pacjenta nie występowały jakiegokolwiek substytucje związane z wytworzeniem oporności na ryłpiwiryne lub INSTI. U jednego pacjenta występowała związana z wytworzeniem oporności na NNRTI substytucja G190Q i jednoczesny polimorfizm V189I. W punkcie czasowym SVF, u jednego pacjenta zaobserwowano wystąpienie związanych z leczeniem, odpowiedzialnych za wytworzenie oporności na ryłpiwiryne mutacji K101E + M230L, a inny pacjent zachował związane z wytworzeniem oporności na NNRTI substytucje G190Q + V189I z dodatkową mutacją V179V/I. U obu pacjentów wykazano zmniejszenie wrażliwości fenotypowej na ryłpiwiryne. U obu pacjentów w punkcie czasowym SVF występowały również związane z wytworzeniem oporności na INSTI mutacje Q148R + E138E/K lub N155N/H, a 1 pacjent wykazywał zmniejszoną wrażliwość na kabotegrawir. U żadnego z pacjentów nie występowała związana z wytworzeniem oporności na INSTI substytucja L74I.

W badaniu ATLAS-2M przeprowadzono również analizę punktów końcowych w predefiniowanych podgrupach wyodrębnionych ze względu na płeć, wiek, rasę, region, wyjściową wartość komórek CD4+, wyjściowy poziom HIV-1 RNA, wcześniejszą ekspozycją na CAB + RPV, wyjściową wartość BMI oraz wyjściowo stosowaną klasę trzeciego leku. Szczegóły przedstawiono w AKL i uzupełnieniach podmiotu odpowiedzialnego.

- **Dodatkowa analiza skuteczności kabotegrawiru stosowanego w połączeniu z ryłpiwiryną na podstawie randomizowanych badań II fazy: LATTE i LATTE-2 (Rozdz. 7.1 AKL i uzupełnienia podmiotu odpowiedzialnego)**

Badanie LATTE:

Według AKL podmiotu odpowiedzialnego: *Przeprowadzona analiza statystyczna wyników zaczerpniętych z badania LATTE dla 48 oraz 96 tygodni z zakresu oceny skuteczności wykazała brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy CAB30 + RPV i EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC w większości kluczowych efektów zdrowotnych dla analizowanych punktów czasowych:*

- a) *Supresja wirusologiczna HIV-1 RNA <50 kopii/ml;*
- b) *Brak odpowiedzi wirusologicznej;*
- c) *Brak danych wirusologicznych.*

Wyjątek stanowi subpopulacja pacjentów z wyjściowym poziomem HIV-1 RNA <100000 kopii/ml, w której w przypadku punktu końcowego supresja wirusologiczna dla 96 tygodni wykazano statystycznie istotną przewagę CAB30 + RPV nad EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC (OR=4,93 [95% CI: 1,79; 13,56]). Ponadto w analizie punktu końcowego brak danych wirusologicznych z przerwania leczenia z powodu AEs lub zgonu dla 96 tygodni również odnotowano znamienne statystycznie różnice na korzyść CAB30 + RPV względem EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC.

Uwaga analityków AOTMI: Po 312 tyg. obserwacji pacjentów otrzymujących kabotegrawir (w przedłużonej fazie otwartej badania uczestniczyli tylko pacjenci z ramienia kabotegrawiru) zaobserwowano spadek liczby pacjentów, u których wystąpiła supresja wirusologiczna HIV-1 RNA <50 kopii/ml: 86% w 96 tyg. badania vs. 66% w 312 tyg. badania. Brak odpowiedzi wirusologicznej (HIV-1 RNA ≥50 kopii/ml) po 96 tyg. badania wystąpił u 8% pacjentów vs. 9% pacjentów w 312 tyg. Brak danych wirusologicznych został odnotowany u 6% pacjentów w 96 tyg. vs. 25% pacjentów w 312 tyg. leczenia.

Ponadto w ciągu 144 tygodni badania 8 pacjentów ze 160 spełniło kryteria niepowodzenia wirusologicznego zdefiniowanego w protokole badania (3 niepowodzenia wystąpiły przed 96 tygodniem); większość (4/6) wystąpiła w ramieniu 10 mg CAB, z czego 1/6 z opornością na INI i 3/6 z opornością NNRTI. Dwaj dodatkowi pacjenci rozwinęli oporność na INI i NNRTI. (abstrakt konferencyjny)¹⁶

Badanie LATTE-2

W badaniu LATTE-2 na podstawie przeprowadzonych obliczeń wykazano statystycznie istotne różnice pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść CAB LA+RPV LA Q8W w porównaniu do CAB + ABC/3TC w zakresie punktów końcowych:

- a) *Supresja wirusologiczna dla 96 tygodni (OR=2,95 [95% CI:1,04; 8,40]);*
- b) *Brak danych wirusologicznych dla 48 tygodni (OR=0,09 [95% CI: 0,01; 0,78]) oraz 96 tygodni (OR=0,11 [95% CI: 0,01; 0,94]);*
- c) *Brak danych wirusologicznych z powodu przerwania leczenia z innych przyczyn dla 96 tygodni (OR=0,07 [95% CI: 0,01; 0,62]).*

W przypadku pozostałych punktów końcowych nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy CAB LA+RPV LA Q8W w porównaniu do CAB + ABC/3TC (Tabela 17 AKL, str. 107)

W zakresie porównania CAB LA+RPV LA Q4W z CAB + ABC/3TC nie wykazano znamienych statystycznie różnic w analizie wszystkich punktów końcowych z zakresu skuteczności.

Autorzy badania LATTE-2 przedstawili wyniki subiektywnej oceny pacjentów w ramach oceny punktu końcowego: satysfakcja z leczenia (HIVTSQs). Obserwowane średnie liczby punktów w 96 tygodniu były większe w grupach pacjentów leczonych w CAB LA+RPV LA Q4W oraz CAB LA+RPV LA Q8W w porównaniu do CAB + ABC/3TC. Istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami obserwowano dla oceny satysfakcji z leczenia wg HIVTSQs dla całkowitej liczby punktów dla porównania CAB LA+RPV LA Q4W vs. CAB + ABC/3TC (p=0,02) oraz dla porównania CAB LA+RPV LA Q8W vs. CAB + ABC/3TC (p<0,001).

Analiza wyników z badaniu LATTE-2 dla 256 tygodni wykazała, że wiremia na poziomie <50 kopii/ml została utrzymana u 88% pacjentów zrandomizowanych do grupy leczonej CAB LA + RPV LA Q8W oraz u 74% chorych zrandomizowanych do ramienia CAB LA + RPV LA Q4W oraz odpowiednio u 94% pacjentów, którzy przeszli na leczenie CAB LA + RPV LA Q8W i 90%, którzy przeszli na leczenie CAB LA + RPV LA Q4W (przejście z terapii

¹⁶ [b654a2ad-8e73-449d-8453-64f5642a63d6_viewable_rendition_v.pdf \(d201nm4szfwn7c.cloudfront.net\)](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/212737Orig1s010.pdf)

doustnej cART). Wyższy odsetek pacjentów bez danych wirusologicznych (z przyczyn niewirusologicznych) odnotowano w grupie zrandomizowanych do ramienia CAB LA + RPV LA Q4W (26%) w porównaniu do grupy chorych zrandomizowanych do ramienia CAB LA + RPV LA Q8W (9%). (...) W grupie CAB LA + RPV LA Q4W przerwanie badania z powodu AE lub zgonu odnotowano u 18 pacjentów (trzy zgony wystąpiły z powodu padaczki niezwiązanej z zastosowanym leczeniem, toksyczności wobec różnych leków (niezwiązanej z zastosowanym leczeniem) i zawału mięśnia sercowego (związanego z zastosowanym leczeniem). Badanie przerwano u pozostałych pacjentów z powodu następujących zdarzeń niepożądanych: ostre uszkodzenie nerek, zaburzenia adaptacyjne z obniżonym nastrojem, choroba wieńcowa, zakrzepica żył głębokich, nadużywanie leków, eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń, padaczka, zmęczenie, zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C, hipostezja, guzek w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, powiększenie węzłów chłonnych, zakrzepica żył kregkowych, kwasica metaboliczna, choroba neuronu ruchowego, osłabienie mięśni, zawał mięśnia sercowego, zakrzepica żyły wrotnej, wydłużenie odstępu QT, zaburzenia psychotyczne, wysypka, zakażenie dróg oddechowych, rabdomioliza, tachykardia zatokowa, zakrzepica żyły śledzionowej, próba samobójcza oraz toksyczność wobec różnych leków).

W grupach pacjentów zrandomizowanych do CAB LA + RPV LA Q8W oraz CAB LA + RPV LA Q4W (dane zagregowane) spośród 9803 przewidywanych wizyt iniekcyjnych w ciągu 256 tygodni 96% wstrzyknięć odbyło się w ciągu +/- 7 dni od planowanej wizyty. Przez 265 tygodni wskaźnik adherencji $\geq 90\%$ w stosunku do wizyt iniekcyjnych, które odbyły się w czasie +/- 7 dni od planowanej wizyty odnotowano u 203 pacjentów (90%), natomiast wskaźnik adherencji wynoszący 100% zareportowano u 125 pacjentów (54%).

- **Analiza uzupełniająca (badanie POLAR, analiza Talarico 2020 oraz analiza Margolis 2020)**

Badanie POLAR (Rozdz. 8.1 AKL)

Według AKL podmiotu odpowiedzialnego: W badaniu POLAR wiremia na poziomie <50 kopii/ml w 12 miesiącu została utrzymana u 97,8% pacjentów w grupie otrzymującej CAB LA + RPV LA w schemacie dawkowania co 2 miesiące oraz u 100% pacjentów w grupie otrzymującej DTG/RPV. W 12 miesiącu u żadnego pacjenta w obu grupach terapeutycznych nie odnotowano wystąpienia wiremii na poziomie ≥ 50 kopii/ml. Ponadto żaden z pacjentów nie spełnił kryterium potwierdzonego niepowodzenia wirusologicznego (CVF). W zakresie analizy preferencji pacjentów co do zastosowanego leczenia w 12 miesiącu 88% pacjentów z grupy CAB LA + RPV LA Q2M, którzy odpowiedzieli na leczenie preferowało terapię długodziałającą w porównaniu do terapii doustnej CAB + RPV, którą otrzymywali w badaniu LATTE przez okres ≥ 5 lat. W przypadku oceny satysfakcji pacjentów z leczenia (HIVTSQs) średnie wyniki wyjściowo wynosiły 62,83 oraz 63,71, odpowiednio w grupie otrzymującej CAB LA + RPV LA w schemacie dawkowania co 2 miesiące i w grupie otrzymującej DTG/RPV. Wartości te pozostały stabilne przez 12 miesięcy. W ocenie satysfakcji leczenia według HIVTSQc średnia zmiana w 12 miesiącu względem wartości wyjściowych była zbliżona pomiędzy analizowanymi grupami (28,0 vs 27,7).

Analiza Talarico (Rozdz. 8.2 AKL)

Według AKL podmiotu odpowiedzialnego: odsetki pacjentów, u których odnotowano wystąpienie blipów HIV-1 RNA w badaniach FLAIR oraz ATLAS były zbliżone pomiędzy grupą pacjentów leczoną CAB LA + RPV LA Q4W a grupą otrzymującą cART. Również w badaniu ATLAS-2M odsetki pacjentów, u których odnotowano wystąpienie blipów HIV-1 RNA były porównywalne pomiędzy analizowanymi grupami (CAB LA + RPV LA Q4W vs. CAB LA + RPV LA Q8W).

Częstość występowania blipów HIV-1 RNA była wyższa w populacji wcześniej nieleczonych pacjentów z badania FLAIR w porównaniu z populacją pacjentów wcześniej leczonych z badań ATLAS i ATLAS-2M. Odsetek pacjentów, u których odnotowano wystąpienie blipów HIV-1 RNA był podobny w każdym tygodniu badania i występował u $<5\%$ chorych, dla których dostępne były dane HIV-1 RNA. W badaniach FLAIR, ATLAS oraz ATLAS-2M u niewielkiej liczby pacjentów z blipami HIV-1 RNA odnotowano poziom HIV-1 RNA ≥ 50 kopii/ml w 48 tygodniu (...)

Analiza Margolis 2020 (Rozdz. 8.3 AKL)

Według AKL podmiotu odpowiedzialnego: W analizie oceniano wpływ początkowej charakterystyki wirusologicznej, cech uczestników, stosowanego schematu leczenia i stężeń leków w osoczu po rozpoczęciu badania w momencie potwierdzonego niepowodzenia wirusologicznego (CVF), przy użyciu modelowania regresyjnego z procedurą doboru zmiennych. (...)

Cztery współzmiennie były istotnie związane ($p < 0,05$ dla każdego skorygowanego OR) ze zwiększeniem ryzyka CVF: stwierdzona na początku leczenia obecność mutacji związanych z wytworzeniem oporności na ryłpiwiryne (zidentyfikowana przy użyciu określających genotyp testów prowirusowego DNA), podtyp A6/A1 HIV-1 (związany z polimorfizmem integrazy L41I), minimalne stężenie ryłpiwiryny 4 tygodnie po rozpoczynającym leczenie wstrzyknięciu, wskaźnik masy ciała wynoszący co najmniej 30 kg/m² (związany z farmakokinetyką

kabotegrawiru). Inne zmienne, takie jak dawkowanie w grupach CAB LA + RPV LA Q4W lub CAB LA + RPV LA Q8W, płeć żeńska lub inne podtypy wirusa (inne niż A6/A1) nie miały istotnego związku z CVF.

Badanie CUSTOMIZE

Według uzupełnień podmiotu odpowiedzialnego: *W 12 miesiącu badania CUSTOMIZE u 88% pacjentów leczonych CAB LA + RPV LA w schemacie dawkowania co miesiąc uzyskano wiremię na poziomie <50 kopii/ml. U żadnego pacjenta nie odnotowano wystąpienia wirerii na poziomie ≥50 kopii/ml (w przypadku pozostałych pacjentów nie ma danych wirusologicznych z uwagi na przerwanie udziału w badaniu). Dodatkowo przez okres 12 miesięcy żaden z pacjentów nie spełnił kryterium potwierdzonego niepowodzenia wirusologicznego (poziom HIV-1 RNA ≥200 kopii/ml w dwóch kolejnych pomiarach). Jeden pacjent w badaniu zmarł z powodu kwasicy ketonowej (cukrzycowej) oraz nadużywania narkotyków (zdarzenia zostały określone na niezwiązane z zastosowanym leczeniem).*

W ocenie pierwszorzędnego punktu końcowego w badaniu (zmiana odsetka odpowiedzi w ankietach dla ośrodków na pytania dotyczące akceptowalności, stosowności i wykonalności wdrożenia po 12 miesiącach względem oceny początkowej): *niezależnie od rodzaju placówki pracownicy opieki zdrowotnej uznali schemat CAB LA+RPV LA za akceptowalny, odpowiedni, wykonalny i trwały do wdrożenia w różnych typach klinik w USA. Większość personelu medycznego (78%) uważała, że proces wdrażania tego schematu był optymalny po 1–3 miesiącach i wymagał jedynie drobnych modyfikacji w logistyce placówki.*

Pacjenci z HIV-1, którzy uczestniczyli w badaniu, zgodzili się, że długodziałający schemat leczenia jest dla nich akceptowalny oraz odpowiedni do wdrożenia. Po 12 miesiącach 74% pacjentów podało, że nic nie zakłócało ich możliwości przyjęcia wstrzyknięć raz w miesiącu. Najczęściej zgłaszanym czynnikiem zakłócającym zdolność pacjentów do otrzymywania iniekcji był ból oraz bolesność po wstrzyknięciu (15%).

Badanie CARISEL

Według uzupełnień podmiotu odpowiedzialnego, [REDACTED]

- **Przegląd Badowski 2020**

Według AKL podmiotu odpowiedzialnego, *kabotegrawir stosowany w połączeniu z ryłpiwiryną oceniany był zarówno w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych, jak i u pacjentów uprzednio leczonych. W populacji pacjentów wcześniej nieleczonych CAB LA + RPV LA wykazano bardzo dobre wyniki odnośnie utrzymania i osiągnięcia supresji wirusologicznej, bardzo dobrą tolerancję oraz brak znaczącej oporności na leczenie.*

- **Przegląd Durham 2021**

Według AKL podmiotu odpowiedzialnego, *terapia CAB LA + RPV LA może być korzystna dla pacjentów, u których występują problemy z przestrzeganiem zaleceń terapeutycznych. Terapia CAB LA + RPV LA jest skuteczna w utrzymaniu supresji wirusa, co zaobserwowano w kilku badaniach klinicznych fazy 3, które wykazały niskie ryzyko niepowodzenia wirusologicznego. Ponadto w badaniach klinicznych została dobrze udokumentowana satysfakcja*

pacjentów z leczenia. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały: reakcje w miejscu wstrzyknięcia, gorączka, zmęczenie, bóle głowy, bóle mięśniowo-szkieletowe i nudności.

• Przegląd Thoueille 2021

Według uzupełnień podmiotu odpowiedzialnego, wyniki z zakresu skuteczności przedstawione w przeglądzie Thoueille 2021 są zgodne z wynikami AKL. W badaniu LATTE-2 w 96. tygodniu leczenia supresja wirusologiczna została utrzymana u 84% pacjentów otrzymujących CAB + ABC/3TC, u 87% pacjentów leczonych schematem CAB LA+RPV LA Q4W oraz u 94% chorych stosujących CAB LA+RPV LA Q8W. W badaniu FLAIR w 48. tygodniu leczenia wykazano, iż supresja wirusologiczna została utrzymana u 93,6% pacjentów otrzymujących terapię długo działającą (CAB LA+RPV LA Q4W) oraz u 93,3% pacjentów leczonych cART. Natomiast w badaniu ATLAS supresję wirusologiczną odnotowano u 92,5% chorych z grupy CAB LA+RPV LA Q4W oraz u 95,5% chorych z grupy leczonej cART. Skuteczność i bezpieczeństwo terapii LA w badaniach FLAIR oraz ATLAS były zbliżone oraz potwierdzono, że skuteczność CAB LA+RPV LA Q4W jest nie gorsza od cART. W badaniu ATLAS-2M wykazano, iż schemat leczenia CAB LA+RPV LA Q8W jest wysoce skuteczny i nie gorszy od CAB LA+RPV LA Q4W. Supresję wirusologiczną odnotowano u 94% pacjentów ze schematem podawania leków co 8 tyg. oraz u 93% pacjentów ze schematem podawania leków co 4 tyg. Autorzy przeglądu systematycznego podkreślili, iż skuteczność i bezpieczeństwo terapii CAB LA+RPV LA Q8W jest wspierane przez trwające badanie 3. fazy POLAR, obejmujące uczestników badania LATTE, u których wystąpiła supresja wirusologiczna (HIV-1 RNA <50 kopii/ml) i którzy przyjmowali CAB + RPV.

• Przegląd Piscaglia 2021

Według uzupełnień podmiotu odpowiedzialnego: Prezentowane w przeglądzie wyniki są zgodne z danymi przedstawionymi w przedłożonym raporcie. W analizowanych badaniach wykazano skuteczność terapii długodziałającej, przy bardzo dobrze udokumentowanej satysfakcji pacjentów z leczenia. Wyniki non-inferiority dla CAB LA+RPV LA zostały osiągnięte zarówno w populacji pacjentów bez wcześniejszej ekspozycji na LA, jak również wśród pacjentów wcześniej leczonych LA. Oznacza to, że leczenie CAB LA+RPV LA jest w stanie nie tylko utrzymać supresję wirusologiczną, ale również ją wywołać.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

- Porównanie CAB LA + RPV LA podawane co 4 tyg. (Q4W) vs cART (badania ATLAS, FLAIR), analiza ITT

Tabela 23. Analiza bezpieczeństwa, CAB LA + RPV LA Q4W vs cART, badania ATLAS i FLAIR

Punkt końcowy	Badanie / okres obserwacji	N / n (%)		OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	P	Wynik metaanalizy
		CAB LA+RPV LA Q4W	cART				
Zdarzenia niepożądane ogółem	ATLAS / 48 tyg.	308 / 294 (95)	308 / 220 (71)	8,40 (4,65; 15,16)	5 (4; 6)	<0,001	OR=6,11 (4,05; 9,21)
	FLAIR / 48 tyg.	283 / 267 (94)	283 / 225 (80)	4,30 (2,41; 7,69)	7 (5; 11)	<0,001	
	FLAIR / 96 tyg.	283 / 274 (97)	283 / 242 (86)	5,16 (2,46; 10,83)	9 (7; 15)	<0,001	-
Zdarzenia niepożądane ogółem, z wył. reakcji w miejscu wstrzyknięcia	ATLAS / 48 tyg.	308 / 264 (86)	308 / 220 (71)	2,40 (1,60; 3,59)	7 (5; 13)	<0,001	OR=2,07 (1,53; 2,79)
	FLAIR / 48 tyg.	283 / 246 (87)	283 / 225 (80)	1,71 (1,09; 2,69)	14 (8; 80)	0,019	
	FLAIR / 96 tyg.	283 / 264 (93)	283 / 242 (86)	2,35 (1,33; 4,17)	13 (8; 37)	0,003	-
AEs o 3 stopniu nasilenia	ATLAS / 48 tyg.	308 / 35 (11)	308 / 23 (7)	1,59 (0,92; 2,76)	-	0,100	OR=2,06 (1,34; 3,17)
	FLAIR / 48 tyg.	283 / 31 (11)	283 / 11 (4)	3,04 (1,50; 6,18)	15 (9; 37)	0,002	
AEs o 3-4 stopnia nasilenia	FLAIR / 96 tyg.	283 / 40 (14)	283 / 16 (6)	2,75 (1,50; 5,03)	12 (8; 28)	0,001	-
AEs prowadzące do zgonu	ATLAS / 48 tyg.	308 / 0	308 / 1 (<1)**	0,33 (0,01; 8,19)	-	0,500	-
	FLAIR / 48 tyg.	283 / 0	283 / 0	-	-	-	-
	FLAIR / 96 tyg.	283 / 0	283 / 0	-	-	-	-
Zgony	FLAIR / 96 tyg.	283 / 0	283 / 0	-	-	-	-
	ATLAS / 48 tyg.	308 / 25 (8)	308 / 23 (7)	1,09 (0,61; 1,97)	-	0,764	OR=1,42 (0,90; 2,24)
	FLAIR / 48 tyg.	283 / 22 (8)	283 / 11 (4)	2,08 (0,99; 4,38)	-	0,053	

Punkt końcowy	Badanie / okres obserwacji	N / n (%)		OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	p	Wynik metaanalizy
		CAB LA+RPV LA Q4W	cART				
AEs w stopniu nasilenia ≥ 3 , z wył. reakcji w miejscu wstrzyknięcia	FLAIR / 96 tyg.	283 / 29 (10)	283 / 16 (6)	1,91 (1,01; 3,59)	22 (11; 1016)	0,046	-
AEs prowadzące do przerwania leczenia	ATLAS* / 48 tyg.	308 / 14 (5)	308 / 5 (2)	2,89 (1,03; 8,11)	35 (17; 777)	0,044	OR=2,62 (1,20; 5,71)
	FLAIR / 48 tyg.	283 / 9 (3)	283 / 4 (1)	2,29 (0,70; 7,53)	-	0,172	
	FLAIR / 96 tyg.	283 / 15 (5)***	283 / 4 (1)***	3,90 (1,28; 11,91)	26 (14; 112)	0,017	-
AEs prowadzące do przerwania leczenia (z wył. reakcji w miejscu wstrzyknięcia)	FLAIR / 96 tyg.	283 / 12 (4)	283 / 4 (1)	3,09 (0,98; 9,69)	-	0,053	-
Ciężkie AEs	ATLAS / 48 tyg.	308 / 13 (4)	308 / 14 (5)	0,93 (0,43; 2,00)	-	0,844	OR=1,20 (0,71; 2,05)
	FLAIR / 48 tyg.	283 / 18 (6)	283 / 12 (4)	1,53 (0,72; 3,25)	-	0,263	
	FLAIR / 96 tyg.	283 / 24 (8)	283 / 22 (8)	1,10 (0,60; 2,01)	-	0,758	-
Ciężkie AEs ogółem, z wył. reakcji w miejscu wstrzyknięcia	FLAIR / 96 tyg.	283 / 24 (8)	283 / 22 (8)	1,10 (0,60; 2,01)	-	0,758	-
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia ogółem	ATLAS / 48 tyg.	308 / 250 (81)	308 / nd	-	-	-	-
Ból w miejscu wstrzyknięcia ogółem	ATLAS / 48 tyg.	308 / 231 (75)	308 / nd	-	-	-	-
	FLAIR / 48 tyg.	283 / 227 (80)	283 / nd	-	-	-	-
Ból w miejscu wstrzyknięcia ≥ 3 stopnia	ATLAS^ / 48 tyg.	308 / 10 (3)	308 / nd	-	-	-	-
	FLAIR / 48 tyg.	283 / 11 (4)	283 / nd	-	-	-	-
Ból w miejscu wstrzyknięcia prowadzący do przerwania leczenia	ATLAS / 48 tyg.	308 / 4 (1)	308 / nd	-	-	-	-
Guzek w miejscu wstrzyknięcia	ATLAS / 48 tyg.	308 / 37 (12)	308 / nd	-	-	-	-
Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia	ATLAS / 48 tyg.	308 / 23 (7)	308 / nd	-	-	-	-
Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 5\%$ chorych w którejkolwiek z grup (wyluczając reakcje w miejscu wstrzyknięcia)							
Zapalenie nosogardzieli	ATLAS / 48 tyg.	308 / 52 (17)	308 / 42 (14)	1,29 (0,83; 2,00)	-	0,263	OR=1,25 (0,92; 1,69)
	FLAIR / 48 tyg.	283 / 56 (20)	283 / 48 (17)	1,21 (0,79; 1,85)	-	0,386	
	FLAIR / 96 tyg.	283 / 78 (28)	283 / 63 (22)	1,33 (0,91; 1,95)	-	0,145	-
Infekcja górnych dróg oddechowych	ATLAS / 48 tyg.	308 / 32 (10)	308 / 25 (8)	1,31 (0,76; 2,27)	-	0,332	OR=1,36 (0,94; 1,99)
	FLAIR / 48 tyg.	283 / 38 (13)	283 / 28 (10)	1,41 (0,84; 2,37)	-	0,192	
	FLAIR / 96 tyg.	283 / 47 (17)	283 / 41 (14)	1,18 (0,75; 1,85)	-	0,487	-
Ból głowy	ATLAS / 48 tyg.	308 / 34 (11)	308 / 17 (6)	2,12 (1,16; 3,89)	19 (10; 87)	0,015	OR=2,05 (1,36; 3,09)
	FLAIR / 48 tyg.	283 / 39 (14)	283 / 21 (7)	1,99 (1,14; 3,49)	16 (9; 79)	0,015	
	FLAIR / 96 tyg.	283 / 50 (18)	283 / 33 (12)	1,63 (1,01; 2,61)	17 (9; 626)	0,045	-
Biegunka	ATLAS / 48 tyg.	308 / 22 (7)	308 / 15 (5)	1,50 (0,76; 2,95)	-	0,238	OR=1,39 (0,91; 2,13)
	FLAIR / 48 tyg.	283 / 32 (11)	283 / 25 (9)	1,32 (0,76; 2,28)	-	0,329	
	FLAIR / 96 tyg.	283 / 43 (15)	283 / 38 (13)	1,16 (0,72; 1,85)	-	0,549	-
Ból pleców	ATLAS / 48 tyg.	308 / 21 (7)	308 / 10 (3)	2,18 (1,01; 4,71)	28 (14; 1421)	0,047	OR=1,94 (1,15; 3,26)

Punkt końcowy	Badanie / okres obserwacji	N / n (%)		OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	p	Wynik metaanalizy
		CAB LA+RPV LA Q4W	cART				
	FLAIR / 48 tyg.	283 / 22 (8)	283 / 13 (5)	1,75 (0,86; 3,55)	-	0,120	
	FLAIR / 96 tyg.	283 / 34 (12)	283 / 18 (6)	2,01 (1,11; 3,65)	18 (10; 115)	0,022	-
Grypa	FLAIR / 48 tyg.	283 / 25 (9)	283 / 20 (7)	1,27 (0,69; 2,35)	-	0,438	-
	FLAIR / 96 tyg.	283 / 37 (13)	283 / 29 (10)	1,32 (0,79; 2,21)	-	0,296	-
Kaszel	ATLAS / 48 tyg.	308 / 16 (5)	308 / 14 (5)	1,15 (0,55; 2,40)	-	0,708	-
Gorączka	ATLAS / 48 tyg.	308 / 21 (7)	308 / 9 (3)	2,43 (1,10; 5,40)	26 (14; 217)	0,029	OR=3,48 (1,85; 6,55)
	FLAIR / 48 tyg.	283 / 22 (8)	283 / 4 (1)	5,88 (2,00; 17,29)	16 (10; 34)	0,001	
	FLAIR / 96 tyg.	283 / 30 (11)	283 / 7 (2)	4,68 (2,02; 10,83)	13 (9; 25)	<0,001	-
Zmęczenie	ATLAS / 48 tyg.	308 / 22 (7)	308 / 6 (2)	3,87 (1,55; 9,69)	20 (12; 52)	0,004	-
Hemoroidy	FLAIR / 48 tyg.	283 / 16 (6)	283 / 3 (1)	5,59 (1,61; 19,41)	22 (13; 61)	0,007	-
Zawroty głowy	FLAIR / 48 tyg.	283 / 15 (5)	283 / 3 (1)	5,22 (1,50; 18,25)	24 (14; 74)	0,010	-
Nieżyt żołądka i jelit	FLAIR / 48 tyg.	283 / 15 (5)	283 / 11 (4)	1,38 (0,62; 3,07)	-	0,424	-
Zapalenie gardła	FLAIR / 48 tyg.	283 / 15 (5)	283 / 9 (3)	1,70 (0,73; 3,96)	-	0,215	-
Zmiana masy ciała ¹⁷	ATLAS / 48 tyg.	Mediana (IQR [§]): +1,8 kg (-0,30; 4,90)	Mediana (IQR [§]): +0,30 (-1,60; 2,50)	nd			
	ATLAS / 96 tyg.	Mediana (IQR [§]): +2,1 kg (-1,0; 5,0)	Mediana (IQR [§]): +1,1 (0,0; 3,1) ^{§§}				
	FLAIR / 48 tyg.	Mediana (IQR [§]): +1,3 kg (-1,0; 5,0)	Mediana (IQR [§]): +1,5 kg (-1,0; 3,9)	nd			
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem^{^^}							
Zdarzenia niepożądane ogółem	ATLAS / 48 tyg.	308 / 255 (83)	308 / 8 (3)	180,42 (84,21; 386,55)	2 (2; 2)	<0,001	OR=88,10 (22,59; 343,60)
	FLAIR / 48 tyg.	283 / 236 (83)	283 / 28 (10)	45,73 (27,73; 75,42)	2 (2; 2)	<0,001	
	FLAIR / 96 tyg.	283 / 246 (87)	283 / 33 (12)	50,37 (30,51; 83,15)	2 (2; 2)	<0,001	-
Zdarzenia niepożądane ogółem, z wył. reakcji w miejscu wstrzyknięcia	ATLAS / 48 tyg.	308 / 88 (29)	308 / 8 (3)	15,00 (7,13; 31,58)	4 (4; 5)	<0,001	OR=7,07 (1,67; 29,99)
	FLAIR ^{^^} / 48 tyg.	283 / 79 (28)	283 / 28 (10)	3,53 (2,21; 5,64)	6 (5; 9)	<0,001	
	FLAIR / 96 tyg.	283 / 95 (34)	283 / 33 (12)	3,83 (2,47; 5,94)	5 (4; 7)	<0,001	
AEs w stopniu nasilenia ≥3	ATLAS / 48 tyg.	308 / 14 (5)	308 / 1 (<1)	14,62 (1,91; 111,88)	24 (14; 54)	0,010	OR=19,89 (3,84; 103,13)
	FLAIR / 48 tyg.	283 / 14 (5)	283 / 0	30,51 (1,81; 513,94)	21 (13; 40)	0,018	
AEs w stopniu nasilenia ≥3, z wył. reakcji w miejscu wstrzyknięcia	ATLAS / 48 tyg.	308 / 4 (1)	308 / 1 (<1)	4,04 (0,45; 36,35)	-	0,213	OR=5,73 (1,01; 32,64)
	FLAIR [#] / 48 tyg.	283 / 4 (1)	283 / 0	9,13 (0,49; 170,36)	-	0,139	
	FLAIR / 96 tyg.	283 / 4 (1)	283 / 0	9,13 (0,49; 170,36)	-	0,139	-
AEs 3-4 stopnia nasilenia związane z leczeniem ^{***}	FLAIR / 96 tyg.	283 / 16 (6)	283 / 0	34,97 (2,09; 585,87)	18 (12; 32)	0,013	-
AEs prowadzące do przerwania leczenia	ATLAS / 48 tyg.	308 / 10 (3)	308 / 1 (<1)	10,30 (1,31; 80,98)	35 (18; 122)	0,027	-
Ciężkie AEs ogółem	ATLAS / 48 tyg.	308 / 0	308 / 1 (<1) ^{##}	0,33 (0,01; 8,19)	-	0,500	-

¹⁷ Informacja dodana przez analityków AOTMIT

Punkt końcowy	Badanie / okres obserwacji	N / n (%)		OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	p	Wynik metaanalizy
		CAB LA+RPV LA Q4W	cART				
	FLAIR / 96 tyg.	283 / 1 (<1)	283 / 0	3,01 (0,12; 74,22)	-	0,500	-
AEs prowadzące do zgonu	ATLAS / 48 tyg.	308 / 0	308 / 0	-	-	-	-
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia ogółem	ATLAS / 48 tyg.	308 / 198 (64)	308 / nd	-	-	-	-
Guzek w miejscu wstrzyknięcia	ATLAS / 48 tyg.	308 / 22 (7)	308 / nd	-	-	-	-
Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia	ATLAS / 48 tyg.	308 / 19 (6)	308 / nd	-	-	-	-
Ból głowy	ATLAS / 48 tyg.	308 / 11 (4)	308 / 0	23,85 (1,40; 406,57)	28 (16; 64)	0,028	-
	FLAIR / 96 tyg.	283 / 15 (5)	283 / 4 (1)	3,90 (1,28; 11,91)	26 (14; 112)	0,017	-
Biegunka	ATLAS / 48 tyg.	308 / 2 (1)	308 / 0	5,03 (0,24; 105,26)	-	0,298	-
Ból pleców	ATLAS / 48 tyg.	308 / 2 (1)	308 / 0	5,03 (0,24; 105,26)	-	0,298	-
Gorączka	ATLAS / 48 tyg.	308 / 11 (4)	308 / 0	23,85 (1,40; 406,57)	28 (16; 64)	0,028	-
	FLAIR / 96 tyg.	283 / 17 (6)	283 / 0	37,23 (2,23; 622,24)	17 (11; 30)	0,012	-
Zmęczenie	ATLAS / 48 tyg.	308 / 11 (4)	308 / 0	23,85 (1,40; 406,57)	28 (16; 64)	0,028	-
Astenia	FLAIR / 96 tyg.	283 / 8 (3)	283 / 0	3,90 (1,28; 11,91)	26 (14; 112)	0,017	-
Wzrost temperatury ciała	FLAIR / 96 tyg.	283 / 8 (3)	283 / 0	3,90 (1,28; 11,91)	26 (14; 112)	0,017	-
Utrata pacjentów z badania							
Ogółem	ATLAS / 48 tyg.	308 / 26 (8,4)*	308 / 18 (5,8)*	1,49 (0,80; 2,77)	-	0,213	OR=1,30 (0,85; 2,00)
	FLAIR / 48 tyg.	283 / 25 (8,8)*	283 / 22 (7,8)*	1,15 (0,63; 2,09)	-	0,648	
	FLAIR / Faza lead-in	283 / 5 (1,8)*	-	-	-	-	-
	FLAIR / Faza LA	278 / 20 (1,8)*	-	-	-	-	-
	FLAIR / 96 tyg.	283 / 39 (14)	283 / 30 (11)	1,35 (0,81; 2,24)	-	0,249	-
Z powodu AEs	ATLAS / 48 tyg.	308 / 13 (4,2)*	308 / 5 (1,6)*	2,67 (0,94; 7,58)	-	0,065	OR=2,50 (1,14; 5,48)
	FLAIR / 48 tyg.	283 / 9 (3,2)*	283 / 4 (1,4)*	2,29 (0,70; 7,53)	-	0,172	
	FLAIR / Faza lead-in	283 / 2 (0,7)*	-	-	-	-	-
	FLAIR / Faza LA	278 / 7 (2,5)*	-	-	-	-	-
	FLAIR / 96 tyg.	283 / 14*** (5)	283 / 4*** (1)	3,63 (1,18; 11,17)	29 (15; 167)	0,025	-
Z powodu braku skuteczności leczenia	ATLAS / 48 tyg.	308 / 3 (1)	308 / 4 (1,3)	0,75 (0,17; 3,37)	-	0,705	OR=1,14 (0,41; 3,18)
	FLAIR / 48 tyg.	283 / 5 (1,8)*	283 / 3 (1,1)*	1,68 (0,40; 7,09)	-	0,481	
	FLAIR / Faza lead-in	283 / 1 (0,4)*	-	-	-	-	-
	FLAIR / Faza LA	278 / 4 (1,4)*	-	-	-	-	-
	FLAIR / 96 tyg.	283 / 6 [§] (2)	283 / 5 [§] (2)	1,20 (0,36; 3,99)	-	0,761	-

*W badaniu ATLAS do najczęstszych AEs prowadzących do przerwania leczenia w grupie CAB LA + RPV LA Q4W należały: ból w miejscu iniekcji (n=4 pacjentów), wirusowe zapalenie wątroby (n=3 pacjentów) oraz ból głowy (n=2 pacjentów). Pozostałe AEs prowadzące do przerwania leczenia w obu grupach terapeutycznych były odnotowane u pojedynczych pacjentów

** W badaniu ATLAS u pacjenta zgon nastąpił z powodu przedawkowania metamfetaminy

*** AEs prowadzące do przerwania leczenia w grupie CAB LA + RPV LA Q4W: zapalenie wątroby typu A (3 pacjentów), ból w miejscu wstrzyknięcia (3 pacjentów), ostre zapalenie wątroby typu B (2 pacjentów), depresja (2 pacjentów), ostre zapalenie wątroby typu C, zapalenie wątroby typu C, kiła wtórna, dyskomfort, biegunka, wymioty, zwiększona aktywności aminotransferazy i gruczołakorak okrężnicy (po 1 pacjencie,) pacjent mógł mieć więcej niż jeden powód przerwania leczenia; AEs prowadzące do przerwania leczenia w grupie cART:

zmęczenie, próba samobójcza, nudności, amnezja, zaburzenia uwagi, zawroty głowy, dyzartrii, niewydolność nerek (pacjent mógł mieć więcej niż jeden powód przerwania leczenia)

^ ¥W badaniu ATLAS nie odnotowano wystąpienia bólu >3 stopnia nasilenia

^^ W badaniu ATLAS związek zdarzenia niepożądanego z badanym lekiem został określony przez badacza zgłaszającego zdarzenie

^^ Poza reakcjami w miejscu wstrzyknięcia, najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi, które zostały określone przez badaczy jako możliwe lub prawdopodobnie związane z leczeniem CAB LA + RPV LA Q4W, były: bóle głowy (n=14 pacjentów), gorączka (n=13 pacjentów), podwyższona temperatura ciała (n=8 pacjentów), astenia (n=7 pacjentów) oraz złe samopoczucie (n=5 pacjentów). Najczęstszymi AEs mającymi związek z zastosowanym leczeniem w grupie cART były nudności (n=6 pacjentów) oraz zmęczenie (n=5 pacjentów);

\$ rozstęp międzykwartylowy (ang. interquartile range)

\$\$ pacjenci, którzy w 52 tyg. z terapii cART przeszli na LA CAB+RPV, dane z okresu 52-96 tyg.

W grupie chorych otrzymujących CAB LA + RPV LA Q4W u 3 pacjentów wystąpiły: nocne poty, zapalenie stawu kolanowego prawego kolana i niska jakość snu o 3 stopniu nasilenia; u 1 pacjenta odnotowano wystąpienie podwyższonego poziomu lipazy o 4 stopniu nasilenia

Myśli samobójcze

& Uwzględnia 4 pacjentów z potwierdzonym niepowodzeniem wirusologicznym oraz 2 z niewystarczającą odpowiedzią na miano wirusa

&& Uwzględnia 4 pacjentów z potwierdzonym niepowodzeniem wirusologicznym oraz 1 z niewystarczającą odpowiedzią na miano wirusa

&&& nazwa punktu końcowego podana w uzupełnieniach podmiotu odpowiedzialnego to: AEs w stopniu nasilenia ≥ 3 , z wył. reakcji w miejscu wstrzyknięcia, natomiast wydaje się, że jest to pomyłka (brak możliwości zweryfikowania ze względu na brak dostępu do pełnego tekstu)

AE – zdarzenie niepożądane (ang. adverse event); CAB – kabotegrawir; cART – skojarzona terapia antyretrowirusowa (ang. cART – combined antiretroviral therapy); HIVTSQs – ocena satysfakcji pacjentów z leczenia (ang. HIV Treatment Satisfaction Questionnaire status); ISRs – reakcja w miejscu wstrzyknięcia (ang. injection site reaction); ITT – analiza zgodna z zamiarem leczenia (ang. intention-to-treat); NNH – Liczba pacjentów, których leczenie doprowadza do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego. (ang. number needed to harm); NNT – liczba pacjentów, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (ang. number needed to treat); LA – długodziałający (ang. long-acting); OR – Iloraz szansy wystąpienia określonego stanu klinicznego w grupie eksponowanej na dany czynnik lub interwencję i szansy wystąpienia tego stanu w grupie nieeksponowanej (kontrolnej) (ang. odds ratio); PP – analiza w populacji zgodnej z protokołem badania (ang. per-protocol); Q4W – dawkowanie 1x/4 tyg.; Q8W – dawkowanie 1x/8 tyg.; RPV – rylpiwiryna

W przypadku porównania CAB LA + RPV LA podawanych co 4 tyg. (Q4W) w porównaniu z cART (w badaniach ATLAS i FLAIR) różnice znamienne statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami na niekorzyść ocenianej interwencji wystąpiły w przypadku: zdarzeń niepożądanych ogółem (po 48 tyg. i 96 tyg.); zdarzeń niepożądanych ogółem z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia (po 48 i 96 tyg.); zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia ≥ 3 (po 48 tyg.); AEs o 3-4 stopnia nasilenia po 96 tyg.; AEs w stopniu nasilenia ≥ 3 z wył. reakcji w miejscu wstrzyknięcia (po 96 tyg.); zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (po 48 tyg. i 96 tyg.); bólu głowy, pleców i gorączki (po 48 i 96 tyg.); zmęczenia, hemoroidów i zawrotów głowy (po 48 tyg.); a także w przypadku częstości wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem: zdarzeń niepożądanych ogółem (po 48 tyg. i 96 tyg.); zdarzeń niepożądanych ogółem z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia (po 48 i 96 tyg.); zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia ≥ 3 (po 48 i 96 tyg.); AEs w stopniu nasilenia ≥ 3 z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia i AEs prowadzących do przerwania leczenia (po 48 tyg.), bólu głowy i gorączki (po 48 i 96 tyg.); zmęczenia (po 48 tyg.); astenii i wzrostu temperatury ciała (po 96 tyg.), utraty pacjentów z badania z powodu AEs (po 48 tyg. i 96 tyg.).

W przypadku częstości występowania pozostałych zdarzeń niepożądanych nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami przyjmującymi CAB LA + RPV LA Q4W lub cART.

Według AKL podmiotu odpowiedzialnego: *W badaniu ATLAS u 5 pacjentów z grupy otrzymującej CAB LA + RPV LA Q4W oraz u 1 chorego leczonego cART nastąpiło zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALAT) do co najmniej 3-krotności górnej granicy normalnego zakresu. 5 spośród tych zdarzeń spełniło określone protokołem badania kryteria zaprzestania leczenia z powodów związanych z wątrową. U pacjentów, u których odnotowano te zdarzenia u 3 osób zdiagnozowano wirusowe zapalenie wątroby typu A, u 1 pacjenta zdiagnozowano wirusowe zapalenie wątroby typu B oraz u 1 pacjenta – wirusowe zapalenie wątroby typu C. U wszystkich tych pacjentów zaprzestano leczenia, następnie leczenie zostało wznowione u 1 pacjenta z grupy otrzymującej cART. Natomiast w próbie klinicznej FLAIR podczas trwania fazy maintenance, zdarzenia, które spełniły określone kryteria zaprzestania leczenia z powodów związanych z zaburzeniami pracy wątroby wystąpiły u 7 pacjentów (2%) przyjmujących CAB LA + RPV LA Q4W oraz u 2 pacjentów (1%) otrzymujących cART. U pacjentów, u których wystąpiły te zdarzenia odnotowano 8 przypadków ostrego wirusowego zapalenia wątroby oraz 1 przypadek toksyczności. (Rozdz. 5.4 AKL).*

W uzupełnieniach podmiotu odpowiedzialnego przedstawiono także informacje dotyczące częstości występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia: *Na 278 pacjentów (98%) z grupy CAB LA+RPV LA Q4W, którzy otrzymali co najmniej jedną iniekcję LA, 245 pacjentów (88%) zgłosiło reakcję w miejscu wstrzyknięcia. Jednak z 12552 wykonanych iniekcji zgłoszono tylko 3100 ISRs. Większość reakcji w miejscu wstrzyknięcia była łagodna lub umiarkowana, mediana czasu ich trwania wynosiła 3 dni. Jedynie 6 pacjentów (2%) przerwało badanie z powodu powikłań związanych z wykonywaniem iniekcji.*

W uzupełnieniach podmiotu odpowiedzialnego przedstawiono także wyniki badania FLAIR dla 124 tygodni obserwacji po fazie extension, w której przeprowadzono ocenę bezpieczeństwa i skuteczności stosowania u pacjentów, którzy w fazie extension zmienili leczenie (w tygodniu 100) ze schematu skojarzonego z zastosowaniem abakawiru, dolutegrawiru i lamiwudyny (cART) na leczenie skojarzone z zastosowaniem kabotegrawiru i ryliwiryny. (...) W przypadku grupy pacjentów otrzymujących DTI oraz grupy pacjentów z grupy OLI ocenę przeprowadzono po 24 tygodniach leczenia (ocena w 124 tygodniu od przejścia na leczenie CAB + RPV w 100 tyg.). Natomiast w przypadku grupy pacjentów zrandomizowanych do CAB LA + RPV LA ocenę przeprowadzono po 124 tygodniach badania. (...) Odstąpiono od przeprowadzenia obliczeń statystycznych (faza extension). Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla 124 tygodni obserwacji po fazie extension w badaniu FLAIR

Punkt końcowy	Interwencja		
	DTI* N / n (%)	OLI* N / n (%)	CAB LA + RPV LA Q4W N / n (%)
Zdarzenia niepożądane ogółem	111 / 102 (92)	121 / 100 (83)	283 / 276 (98)
Zdarzenia niepożądane ogółem, z wył. reakcji w miejscu wstrzyknięcia	111 / 88 (79)	121 / 85 (70)	283 / 271 (96)
AEs 3-4 stopnia nasilenia	111 / 5 (5)	121 / 9 (7)	283 / 49 (17)
AEs 3-4 stopnia nasilenia, z wył. reakcji w miejscu wstrzyknięcia	111 / 4 (4)	121 / 5 (4)	283 / 38 (13)
AEs 3-4 stopnia nasilenia związane z leczeniem	111 / 2 (2)	121 / 4 (3)	283 / 17 (6)
AEs 3-4 stopnia nasilenia, związane z leczeniem, z wył. reakcji w miejscu wstrzyknięcia	111 / 1 (1) [^]	121 / 0	283 / 5 (2)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	111 / 86 (77)	121 / 79 (65)	283 / 248 (88)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, z wył. reakcji w miejscu wstrzyknięcia	111 / 22 (20)	121 / 23 (19)	283 / 102 (36)
AEs prowadzące do przerwania leczenia	111 / 1 (1) [^]	121 / 2 (2) ^{**}	283 / 15 (5)
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	111 / 4 (4)	121 / 5 (4)	283 / 33 (12)
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	111 / 1 (1) [^]	121 / 0	283 / 1 (<1) ^{^^}
Zgony	111 / 0	121 / 0	283 / 0
Poszczególne zdarzenia niepożądane (wył. reakcje w miejscu wstrzyknięcia) występujące z częstością ≥10%			
Zapalenie nosogardzieli	111 / 20 (18)	121 / 13 (11)	283 / 98 (35)
Ból głowy	111 / 7 (6)	121 / 3 (2)	283 / 55 (19)
Infekcja górnych dróg oddechowych	111 / 10 (9)	121 / 7 (6)	283 / 53 (19)
Biegunka	111 / 2 (2)	121 / 10 (8)	283 / 49 (17)
Ból pleców	111 / 3 (3)	121 / 3 (2)	283 / 47 (17)
Grypa	111 / 3 (3)	121 / 3 (2)	283 / 42 (15)
Gorączka	111 / 9 (8)	121 / 4 (3)	283 / 35 (12)
Nieżyt żołądka i jelit	111 / 7 (6)	121 / 3 (2)	283 / 29 (10)
Kiła	111 / 4 (4)	121 / 6 (5)	283 / 29 (10)

* Po 24 tygodniach stosowania CAB+RPV

** Przyczyny przerwania leczenia: ból w miejscu wstrzyknięcia (1 pacjent) oraz wzrost masy ciała (1 pacjent);

[^] Ciężkie zdarzenie niepożądane o 4 stopniu nasilenia, związane z leczeniem (chłoniak Hodgkina) był przyczyną przerwania leczenia u pacjenta z grupy DTI

^{^^} Zapalenie jednostawowe prawego kolana

AE – zdarzenie niepożądane (ang. adverse event); CAB – kabotegrawir; cART – skojarzona terapia antyretrowirusowa (ang. cART – combined antiretroviral therapy); DTI – grupa pacjentów leczenia z bezpośrednim zastosowaniem wstrzyknięć kabotegrawiru i ryliwiryny po 100 tyg. stosowania schematu skojarzonego z zastosowaniem abakawiru, dolutegrawiru i lamiwudyny (cART); LA – długodziałający (ang. long-acting); OLI – grupa pacjentów z doustnym leczeniem wprowadzającym za pomocą leczenia skojarzonego z zastosowaniem kabotegrawiru i ryliwiryny po 100 tyg. stosowania schematu skojarzonego z zastosowaniem abakawiru, dolutegrawiru i lamiwudyny (cART); Q4W – dawkowanie 1x/4 tyg.; Q8W – dawkowanie 1x/8 tyg.; RPV – ryliwiryna

W badaniu FLAIR po 124 tygodni obserwacji po fazie extension częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem wynosiła 92% w grupie DTI, 83% w grupie OLI i 98% w grupie stosującej CAB LA + RPV LA Q4W. Zapalenie nosogardzieli było najczęściej występującym zdarzeniem niepożądany (wyłączając ISRs), zdarzenie to odnotowano u 18% pacjentów w grupie DTI, 11% w grupie OLI i 35% w grupie CAB LA + RPV LA Q4W.

Wszystkie oceniane punkty końcowe występowały częściej w grupie pacjentów CAB LA + RPV LA Q4W. W badaniu nie odnotowano zgonów po 124 tyg. obserwacji.

W uzupełnieniach podmiotu odpowiedzialnego przedstawiono także informacje dotyczące częstości występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia po 124 tygodni obserwacji po fazie extension. Najwyższą częstość reakcji w miejscu wstrzyknięcia odnotowano w grupie pacjentów otrzymujących CAB LA + RPV LA Q4W: na 17392 wstrzyknięć odnotowano 3732 reakcji w miejscu wstrzyknięcia, w grupie DTI na 2314 wstrzyknięć odnotowano 576 reakcji w miejscu wstrzyknięcia, a w grupie OLI na 2128 wszystkich iniekcji wystąpiło 338 reakcji w miejscu wstrzyknięcia. *Charakter reakcji w miejscu wstrzyknięcia był zbliżony pomiędzy grupą DTI oraz grupą OLI.* Większość reakcji w miejscu wstrzyknięcia była 1 lub 2 stopnia nasilenia (99%), z medianą czasu trwania wynoszącą 3 dni. *Nie odnotowano reakcji w miejscu wstrzyknięcia 4 oraz 5 stopnia nasilenia. Ponadto żadne reakcje w miejscu wstrzyknięcia nie zostały określone jako ciężkie.*

W uzupełnieniach podmiotu odpowiedzialnego przedstawiono także wyniki po fazie extension badania ATLAS (96 tyg. obserwacji). Pacjenci włączeni do fazy extension badania ATLAS otrzymujący w fazie maintenance cART rozpoczęli stosowanie CAB + RPV (z 4 tygodniową doustną fazą wprowadzającą). Natomiast pacjenci stosujący w fazie maintenance CAB LA + RPV LA w fazie extension kontynuowali stosowanie tej terapii. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 25. Wyniki analizy bezpieczeństwa w okresie 52- 96 tygodni obserwacji po fazie extension w badaniu ATLAS

Punkt końcowy	Interwencja*	
	CAB LA + RPV LA QW4 RAND** n***	CAB LA + RPV LA QW4 SWITCH n***
Zdarzenia niepożądane ogółem	1	105
Zdarzenia niepożądane ogółem, z wył. reakcji w miejscu wstrzyknięcia	3	76
AEs 3-4 stopnia nasilenia	2	7
AEs 3-4 stopnia nasilenia, z wył. reakcji w miejscu wstrzyknięcia	2	5
AEs 3-4 stopnia nasilenia związane z leczeniem	0	4 [^]
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	0	79
AEs prowadzące do przerwania leczenia	2 ^{^^}	1 [^]
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem ^{^^^}	2	2
Zgony	0	0
Poszczególne zdarzenia niepożądane (wył. reakcje w miejscu wstrzyknięcia) występujące z częstością $\geq 5\%$ (N=148 oraz N=174 zostały przyjęte jako wartości odniesienia)		
Zapalenie nosogardzieli	7	10
Ból głowy	1	4
Infekcja górnych dróg oddechowych	4	2
Biegunka	2	6
Zmęczenie	1	5
Ból pleców	2	2
Grypa	1	8
Gorączka	0	6
Kaszel	4	1
Wirusowa infekcja dróg oddechowych	3	4
Maksymalnie pojawiająca się toksyczność chemiczna		
≥ 1 stopnia nasilenia	3	87
≥ 2 stopnia nasilenia	6	55
≥ 3 stopnia nasilenia	6	9

* w ramieniu CAB LA + RPV LA QW4 RAND 148 pacjentów weszło do fazy extension, jednakże liczba pacjentów ulegała zmniejszeniu w trakcie badania, ostatecznie 23 pacjentów pozostało do 96 tygodnia badania; w ramieniu CAB LA + RPV LA QW4 SWITCH 174 pacjentów weszło do fazy extension, jednakże liczba pacjentów ulegała zmniejszeniu w trakcie badania, ostatecznie 29 pacjentów pozostało do 96 tygodnia badania;

** Wartości reprezentują liczbę nowych pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi w ramieniu LA podczas fazy extension;

*** W fazie extension nie zostały obliczone odsetki pacjentów ze względu na zmniejszającą się populację z upływem czasu;

^ Ból w miejscu wstrzyknięcia 3 stopnia (3 pacjentów) i zwiększona aktywność lipazy 4 stopnia (1 pacjent);

^^ ostre zapalenie wątroby typu B oraz lęk;

^^^ Żadne ciężkie zdarzenia niepożądane nie zostały sklasyfikowane jako związane z CAB + RPV,

& Ból w miejscu wstrzyknięcia

AE – zdarzenie niepożądane (ang. adverse event); CAB – kabotegrawir; LA – długodziałający (ang. long-acting); Q4W – dawkowanie 1x/4 tyg.; Q8W – dawkowanie 1x/8 tyg.; RPV – rylipiwiryna

Po 96 tyg. obserwacji w badaniu ATLAS zdarzenia niepożądane ogółem oraz zdarzenia niepożądane związane z leczeniem odnotowano odpowiednio u 105 oraz 79 pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do ramienia cART, otrzymujących w fazie extension CAB LA + RPV LA QW4. Natomiast w grupie chorych zrandomizowanych pierwotnie do CAB LA + RPV LA QW4 zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 1 pacjenta, natomiast zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem nie odnotowano w tej grupie. W żadnej z analizowanych grup nie odnotowano wystąpienia zgonu. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym było zapalenie nosogardzieli, które wystąpiło u 7 chorych zrandomizowanych pierwotnie do CAB LA + RPV LA QW4 i u 10 pacjentów otrzymujących CAB LA + RPV LA QW4 w fazie extension.

Autorzy uzupełnień przedstawili także informacje dotyczące częstości występowania poszczególnych reakcji w miejscu wstrzyknięcia. *Spośród 2627 wstrzyknięć podczas fazy extension (1363 wstrzyknięć w grupie CAB LA + RPV LA QW4 RAND oraz 1264 wstrzyknięć w grupie CAB LA + RPV LA QW4 SWITCH) odnotowano 392 reakcji w miejscu wstrzyknięcia (154 ISRs w grupie CAB LA + RPV LA QW4 RAND oraz 238 ISRs w grupie CAB LA + RPV LA QW4 SWITCH). Większość reakcji w miejscu wstrzyknięcia była 1 lub 2 stopnia nasilenia (...) Do najczęściej występujących ISRs należał ból w miejscu wstrzyknięcia.*

- **Porównanie pośrednie CAB LA+RPV LA Q8W vs. cART (Chounta 2020)**

Tabela 26. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania pośredniego CAB LA+RPV LA Q8W vs. cART po 48 tyg.

Punkt końcowy	ATLAS-2M		ATLAS/FLAIR		Wynik porównania pośredniego: CAB LA+RPV LA Q8W vs. cART		
	CAB LA+RPV LA Q8W [^] N=327	CAB LA+RPV LA Q4W [^] N=327	cART N=591	CAB LA + RPV LA Q4W N=591	RR (95% CI)	RD, % (95% CI)	OR (95% CI)
Utrata pacjentów z badania z powodu AEs, n (%)	6 (1,8)	11 (3,4)	7 (1,2)	19 (3,2)	1,48 (0,40; 5,46)	0,5 (-2,5; 3,5)	1,49 (0,39; 5,65)
AEs ogółem podczas fazy <i>maintenance</i> , z wył. reakcji w miejscu wstrzyknięcia, n (%)	254 (77,7)	282 (86,2)	445 (75,3)	510 (86,3)	1,03 (0,94; 1,13)	2,4 (-4,90; 9,80)	1,15 (0,69; 1,90)
Ciężkie AEs ogółem podczas fazy <i>maintenance</i> , z wył. reakcji w miejscu wstrzyknięcia, n (%)	16 (4,9)	11 (3,4)	26 (4,4)	31 (5,2)	1,73 (0,73; 4,11)	2,4 (-1,50; 6,3)	1,78 (0,72; 4,40)
AEs w stopniu nasilenia 3-5 podczas fazy <i>maintenance</i> , z wył. reakcji w miejscu wstrzyknięcia, n (%)	16 (4,9)	20 (6,1)	35 (5,9)	47 (8,0)	1,68 (0,78; 3,61)	3,3 (-1,3; 7,8)	1,74 (0,77; 3,92)

AE – zdarzenie niepożądane (ang. adverse event); CAB – kabotegrawir; cART – skojarzona terapia antyretrowirusowa (ang. cART – combined antiretroviral therapy); LA – długodziałający (ang. long-acting); OR – iloraz szansy wystąpienia określonego stanu klinicznego w grupie eksponowanej na dany czynnik lub interwencję i szansy wystąpienia tego stanu w grupie nieeksponowanej (kontrolnej) (ang. odds ratio); Q4W – dawkowanie 1x/4 tyg.; Q8W – dawkowanie 1x/8 tyg.; RD – różnica ryzyka, (ang. risk difference); RPV – rylipiwiryna; RR – ryzyko względne (ang. relative risk)

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim CAB LA+RPV LA Q8W vs. cART dla 48 tyg. obserwacji nie odnotowano różnic znamiennej statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami w odsetku pacjentów, u których wystąpiły: utrata pacjentów z badania z powodu AEs; AEs ogółem podczas fazy maintenance z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia; ciężkie AEs ogółem podczas fazy maintenance z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia oraz AEs w stopniu nasilenia 3-5 podczas fazy maintenance z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia. W obu grupach pacjentów AEs ogółem z wył. reakcji w miejscu wstrzyknięcia wystąpiły u ok. 75%-78% pacjentów, a ciężkie AEs z wył. reakcji w miejscu wstrzyknięcia wystąpiły u 4,4%-4,9% pacjentów.

- **Porównanie bezpośrednio CAB LA + RPV LA podawanych co 8 tyg. (Q8W) vs CAB LA + RPV LA podawane co 4 tygodni (Q4W) – badanie ATLAS 2M**

W badaniu ATLAS-2M analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona dla ogólnej populacji pacjentów (pacjentów uprzednio leczonych CAB LA + RPV LA oraz pacjentów bez wcześniejszej ekspozycji na CAB LA + RPV LA, N=1045) dla populacji ITT. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Analiza bezpieczeństwa, badanie ATLAS 2M dla okresu obserwacji wynoszącego 48 tyg. i 96 tyg.

Punkt końcowy	Okres obserwacji	N / n (%)		OR (95% CI)*	p
		CAB LA+RPV LA Q8W	CAB LA+RPV LA Q4W		
Zdarzenia niepożądane ogółem	48 tyg.	522 / 473 (91)	523 / 482 (92)	0,82 (0,53; 1,27)	0,37
	96 tyg.	522 / 488 (93)	523 / 499 (95)	0,69 (0,40; 1,18)	0,18
Zdarzenia niepożądane ogółem, z wyl. reakcji w miejscu wstrzyknięcia	48 tyg.	522 / 403 (77)	523 / 441 (84)	0,63 (0,46; 0,86) NNT (95% CI): 15 (9; 43)	0,004
AEs w stopniu nasilenia 1-2	48 tyg.	522 / 432 (83)	523 / 433 (83)	1,00 (0,72; 1,38)	0,99
AEs w stopniu nasilenia 2-5	96 tyg.	522 / 325 (62)	523 / 333 (64)	0,94 (0,73; 1,21)	0,64
AEs o 3 stopniu nasilenia	48 tyg.	522 / 38 (7)	523 / 43 (8)	0,88 (0,56; 1,38)	0,57
AEs o 4 stopniu nasilenia	48 tyg.	522 / 2 (<1)	523 / 6 (1)	0,33 (0,07; 1,65)	0,17
Zgony	48 tyg.	522 / 1 (<1)*	523 / 0	3,01 (0,12; 73,93)	0,50
	96 tyg.	522 / 1 (<1)	523 / 1 (<1)	1,00 (0,06; 16,06)	1,00
AEs w stopniu nasilenia ≥3, z wyl. reakcji w miejscu wstrzyknięcia	48 tyg.	522 / 29 (6)	523 / 30 (6)	0,97 (0,57; 1,64)	0,90
AEs prowadzące do przerwania leczenia	96 tyg.	522 / 18 (3)	523 / 19 (4)	0,95 (0,49; 1,83)	0,87
AEs prowadzące do przerwania leczenia (z wyl. reakcji w miejscu wstrzyknięcia)	48 tyg.	522 / 8 (2)	523 / 10 (2)	0,80 (0,31; 2,04)	0,64
Ciężkie AEs	48 tyg.	522 / 27 (5)	523 / 19 (4)	1,45 (0,79; 2,64)	0,23
	96 tyg.	522 / 33 (6)	523 / 28 (5)	1,19 (0,71; 2,00)	0,51
Zmiana masy ciała ¹⁸	48 tyg.	Mediana (IQR [§]): +1,0 (-1,0; 3,2)	Mediana (IQR [§]): +1,0 (-1,0; 3,0)	nd	
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem					
Zdarzenia niepożądane ogółem, z wyl. reakcji w miejscu wstrzyknięcia	48 tyg.	522 / 109 (21)	523 / 125 (24)	0,84 (0,63; 1,13)	0,24
	96 tyg.	522 / 122 (23)	523 / 146 (28)	0,79 (0,60; 1,04)	0,09
AEs w stopniu nasilenia ≥3, z wyl. reakcji w miejscu wstrzyknięcia	48 tyg.	522 / 4 (<1)	523 / 5 (<1)	0,80 (0,21; 3,00)	0,74
AEs w stopniu nasilenia 2-5	96 tyg.	522 / 178 (34)	523 / 187 (36)	0,93 (0,72; 1,20)	0,58
AEs prowadzące do przerwania leczenia	48 tyg.	522 / 5 (<1)	523 / 8 (2)	0,62 (0,20; 1,92)	0,41
	96 tyg.	522 / 12 (2)	523 / 15 (3)	0,80 (0,37; 1,72)	0,56
Ciężkie AEs	96 tyg.	522 / 4 (<1)	523 / 3 (1)	1,34 (0,30; 6,01)	-
Ciężkie AEs z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia	48 tyg.	522 / 2 (<1)	523 / 1 (<1)	2,01 (0,18; 22,21)	0,57
AEs prowadzące do zgonu	48 tyg.	522 / 0 (0)	523 / 0 (0)	-	-
Zgony	96 tyg.	522 / 0	523 / 0	-	-
Utrata pacjentów z badania					
Ogółem	48 tyg.	522 / 36 (7)	523 / 42 (8)	0,85 (0,53; 1,35)	0,49
	48-96 tyg.	522 / 9 (2)*	523 / 8 (2)*	0,25 (0,05; 1,17)	0,08
Z powodu braku skuteczności	48 tyg.	522 / 9 (2)	523 / 3 (0,6)	3,04 (0,82; 11,30)	0,1

¹⁸ Informacja dodana przez analityków AOTMIT

Punkt końcowy	Okres obserwacji	N / n (%)		OR (95% CI)*	p
		CAB LA+RPV LA Q8W	CAB LA+RPV LA Q4W		
	48-96 tyg.	522 / 1 (<1)*	523 / 0	3,01 (0,12; 73,93)	0,50
Z powodu AEs ogółem	48 tyg.	522 / 12 (2)	523 / 13 (2)	0,92 (0,42; 2,04)	0,84
	48-96 tyg.	522 / 5 (<1)	523 / 6 (1)	0,83 (0,25; 2,75)	0,77
Z powodu AEs lub zgonu	48 tyg.	522 / 9 (1,7)**	523 / 13 (2,5)***	0,69 (0,29; 1,62)	0,39
Najczęstsze AEs niezwiązane ze wstrzyknięciami występujące u ≥5% pacjentów					
Zapalenie nosogardzieli	48 tyg.	522 / 71 (14)	523 / 74 (14)	0,96 (0,67; 1,36)	0,80
	96 tyg.	522 / 90 (17)	523 / 96 (18)	0,93 (0,67; 1,27)	0,64
Infekcja górnych dróg oddechowych	48 tyg.	522 / 50 (10)	523 / 71 (14)	0,67 (0,46; 0,99) NNT (95% CI): 26 (13; 937)	0,04
	96 tyg.	522 / 72 (14)	523 / 94 (18)	0,73 (0,52; 1,02)	0,07
Gorączka	48 tyg.	522 / 28 (5)	523 / 44 (8)	0,62 (0,38; 1,01)	0,05
	96 tyg.	522 / 38 (7)	523 / 47 (9)	0,80 (0,51; 1,24)	0,31
Ból głowy	48 tyg.	522 / 35 (7)	523 / 36 (7)	0,97 (0,60; 1,57)	0,91
	96 tyg.	522 / 52 (10)	523 / 47 (9)	1,12 (0,74; 1,70)	0,59
Biegunka	48 tyg.	522 / 33 (6)	523 / 37 (7)	0,89 (0,55; 1,44)	0,63
	96 tyg.	522 / 44 (8)	523 / 53 (10)	0,82 (0,54; 1,24)	0,34
Ból pleców	48 tyg.	522 / 28 (5)	523 / 29 (6)	0,97 (0,57; 1,65)	0,90
	96 tyg.	522 / 45 (9)	523 / 48 (9)	0,93 (0,61; 1,43)	0,75
Kaszel	48 tyg.	522 / 17 (3)	523 / 29 (6)	0,57 (0,31; 1,06)	
Zmęczenie	48 tyg.	522 / 13 (2)	523 / 33 (6)	0,38 (0,20; 0,73) NNT (95% CI): 27 (16; 75)	0,004
Nieżyt żołądka i jelit	48 tyg.	522 / 16 (3)	523 / 28 (5)	0,56 (0,30; 1,05)	0,07
Wystąpienie ISRs	48 tyg.	516 [^] / 392 (76)	517 [^] / 390 (75)	1,03 (0,77; 1,37)	0,84
	96 tyg.	516 / 412 (80)	517 / 400 (77)	b.d.	-
ISRs poważne lub ≥3 stopnia nasilenia ^{^^}	48 tyg.	516 [^] / 14 (3)	517 [^] / 21 (4)	0,66 (0,33; 1,31)	0,23
Ciężkie ISRs	48 tyg.	516 [^] / 1 (<1)	517 [^] / 0	3,01 (0,12; 73,93)	0,50
Przerwanie badania z przyczyn związanych ze wstrzyknięciem ^{^^^}	48 tyg.	516 [^] / 6 (1)	517 [^] / 11 (2)	0,54 (0,20; 1,47)	0,23
	96 tyg.	516 / 7 (1)	517 / 11 (2)	b.d.	-
Ból (ISRs)	48 tyg.	516 [^] / 371 (72)	517 [^] / 363 (70)	1,09 (0,83; 1,42)	0,55
Guzek (ISRs)	48 tyg.	516 [^] / 54 (10)	517 [^] / 89 (17)	0,56 (0,39; 0,81) NNT (95% CI): 15 (10; 40)	0,0002

* sepsa, zgon nie był związany z zastosowanym leczeniem

** w tym: ból w miejscu wstrzyknięcia (n=2), ropień w miejscu wstrzyknięcia, dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia, zmiany skórne, zmęczenie, ostre zapalenie wątroby typu B, astenia, stan przedomdleniowy, ostre zapalenie trzustki, ból głowy, wysypka plamisto-grudkowa, (n=1);

*** w tym: ból w miejscu wstrzyknięcia (n=11), niezwykle sny (n=2), obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (n=2), nadmierna potliwość (n=2), zmęczenie (n=2), guzek w miejscu podania, grypa, ból głowy, ostre zapalenie wątroby typu B, zawroty głowy, gęjak wielopostaciowy, reakcja alergiczna, wzrost poziomu transaminazy, depresja, dreszcze, bezsenność, ból mięśni, nudności, stan przedomdleniowy, gorączka, zaburzenia snu, zaburzenia koncentracji (n=1);

[^] pacjenci, którzy otrzymali ≥1 wstrzyknięcie badanego leku;

^{^^} nie odnotowano wystąpienia żadnego zdarzenia potencjalnie zagrażającego życiu lub zdarzeń o 4 oraz 5 stopniu nasilenia oraz zgonów;

^{^^^} po 48 tyg. leczenia w grupie pacjentów otrzymujących CAB LA+RPV LA Q8W u 5 chorych odnotowano ISRs prowadzące do przerwania badania, natomiast 1 pacjent wycofał zgodę na udział w badaniu z powodu nietolerancji iniekcji, z kolei w grupie pacjentów z CAB LA+RPV LA Q4W u 5 chorych odnotowano ISRs prowadzące do przerwania badania, natomiast 6 pacjentów wycofało zgodę na udział w badaniu z powodu nietolerancji iniekcji

\$ rozstęp międzykwartyłowy (ang. interquartile range)

AE – zdarzenie niepożądane (ang. adverse event); bd – brak danych; CAB – kabotegrawir; ISRs – reakcja w miejscu wstrzyknięcia (ang. injection site reaction); LA – długodziałający (ang. long-acting); OR – iloraz szansy wystąpienia określonego stanu klinicznego w grupie eksponowanej na dany czynnik lub interwencję i szansy wystąpienia tego stanu w grupie nieeksponowanej (kontrolnej) (ang. odds ratio); Q4W – dawkowanie 1x/4 tyg.; Q8W – dawkowanie 1x/8 tyg.; RD – różnica ryzyka, (ang. risk difference); RPV – ryłpiwiryna; RR – ryzyko względne (ang. relative risk)

W badaniu ATLAS-2M w 48-tygodniowym okresie obserwacji w grupie przyjmującej terapię podtrzymującą kabotegrawirem 600 mg co 2 miesiące (CAB LA + RPV LA Q8W) w porównaniu do grupy przyjmującej terapię podtrzymującą kabotegrawirem 400 mg co 1 miesiąc (CAB LA + RPV LA Q4W) zaobserwowano statystycznie istotny niższy odsetek pacjentów, u których wystąpiły: zdarzenia niepożądane ogółem z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia, infekcja górnych dróg oddechowych, zmęczenie, guzek (jako reakcja w miejscu wstrzyknięcia, IRS). Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów, u których wystąpiły pozostałe zdarzenia niepożądane. Z kolei po 96 tyg. okresie obserwacji nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania wszystkich ocenianych zdarzeń niepożądanych. W obu grupach zdarzenia niepożądane (AEs) ogółem wystąpiły u ok. 90% pacjentów. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ISR) odnotowano u ok. 75% pacjentów po 48 tyg. obserwacji, po 96 tyg. wystąpiły u około 77-80% pacjentów, ból (jako IRS) u ok. 70% pacjentów w każdej z grup po 48 tyg. leczenia.

Według AKL podmiotu odpowiedzialnego: *Częstość występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia zmniejszyła się w czasie. W grupie pacjentów leczonych CAB LA+RPV LA w schemacie dawkowania co 8 tyg, częstość reakcji w miejscu wstrzyknięcia zmniejszyła się z 23% (115/N=493 pacjentów) w 48 tygodniu leczenia do 16% (74/N=473 pacjentów) w 96 tygodniu leczenia. Natomiast w grupie chorych CAB LA+RPV LA w schemacie dawkowania co 4 tyg., częstość reakcji w miejscu wstrzyknięcia zmniejszyła się z 20% (100/N=488 pacjentów) w 48 tygodniu leczenia do 12% (54/N=468 pacjentów).*

Zgodnie z uzupełnieniami podmiotu odpowiedzialnego, *odsetki pacjentów, u których wystąpiły analizowane zdarzenia niepożądane były wyższe w okresie leczenia wynoszącym 48 tygodni w porównaniu do okresu od 48 do 96 tygodnia leczenia.*

Odnotowano po 1 zgonie w obu grupach CAB LA + RPV LA Q8W i CAB LA + RPV LA Q4W) po 96 tyg. obserwacji.

• **Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie badań LATTE oraz LATTE-2 (Rozdz. 10.4 AKL i uzupełnienia podmiotu odpowiedzialnego)**

W badaniu **LATTE** w 96-tygodniowym okresie obserwacji w grupie przyjmującej dwuskładnikowy **doustny** schemat leczenia przeciwretrowirusowego w postaci kabotegrawiru i ryłpiwiryny w porównaniu z terapią przeciwretrowirusową opartą na EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC, zaobserwowano statystycznie istotny niższy odsetek pacjentów, u których wystąpiły:

- a) *Zawroty głowy (OR=0,32 [95% CI: 0,12; 0,84]);*
- b) *Niezwykłe sny (OR=0,29 [95% CI: 0,10; 0,84]);*
- c) *Zawroty głowy związane z leczeniem (OR=0,31 [95% CI: 0,11; 0,93]);*
- d) *Niezwykłe sny związane z leczeniem (OR=0,27 [95% CI: 0,08; 0,88]);*
- e) *Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych (OR=0,10 [95% CI: 0,01; 0,81]).*

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów, u których wystąpiły pozostałe zdarzenia niepożądane. Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły odpowiednio u 92% i 97% pacjentów w grupach CAB30+RPV i cART, a zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ból w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, dreszcze, stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, ból, bóle ciała, zapalenie wątroby typu C) wystąpiły odpowiednio u 53% i 68% pacjentów.

W grupie pacjentów leczonych schematem CAB30+RPV do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały: infekcje górnych dróg oddechowych (28% pacjentów), biegunka (23% pacjentów), ból głowy (22% pacjentów) oraz nudności (20% pacjentów). Natomiast do najczęstszych zdarzeń niepożądanych w grupie cART (EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC) należały: zawroty głowy (29% pacjentów), bezsenność (24% pacjentów), niezwykle sny (24% pacjentów) oraz nudności (21% pacjentów). W badaniu LATTE nie odnotowano zgonów.

Uwaga analityków AOTMiT: Po 312 tyg. obserwacji u pacjentów otrzymujących kabotegrawir (w przedłużonej fazie otwartej badania uczestniczyli tylko pacjenci z ramienia kabotegrawiru) wzrosła sumaryczna liczba poważnych zdarzeń niepożądanych (20% vs 9% w 96 tyg.), zdarzeń prowadzących do przerwania leczenia (5% vs 2% w 96 tyg.), a także wynikających z leczenia nieprawidłowości laboratoryjnych stopnia 3–4* (43% vs 29% w 96 tyg.), które dotyczyły poziomu kinazy kreatynowej, lipazy, fosforanów, cholesterolu LDL.

W badaniu LATTE zaobserwowano także zmianę masy ciała pacjentów, w ramieniu kabotegrawiru w 96 tyg. wyniosła ona: mediana (zakres): +3,0 kg (-17,7; +26,7), w grupie otrzymującej efawirenz było to odpowiednio: -1,10 kg (-16,4; +13,9), w 312 tyg. zmiana wyniosła: mediana (zakres): +6,5 kg (-14,7; +32,2) dla pacjentów, którzy kontynuowali terapię kabotegrawirem. (abstrakt konferencyjny)¹⁹

W badaniu **LATTE-2** w 96-tygodniowym okresie obserwacji w grupie przyjmującej długo działające postacie CAB i RPV co 8 tygodni w porównaniu z terapią przeciwtretowirusową opartą na CAB + ABC/3TC, zaobserwowano statystycznie istotny niższy odsetek pacjentów, u których wystąpiła astenia (OR=0,34 [95% CI: 0,12; 0,96]). Natomiast w przypadku oceny częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, odnotowano różnice znamienne statystycznie na niekorzyść CAB LA+RPV LA Q4W oraz CAB LA+RPV LA Q8W vs. CAB + ABC/3TC (OR dla Q4W vs. CAB+ABC/3TC: 94,17 [95% CI: 21,03; 421,67], OR dla Q8W vs. CAB+ABC/3TC: 36,67 [95% CI: 12,87; 104,45]). W przypadku pozostałych punktów końcowych z zakresu oceny bezpieczeństwa nie wykazano statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami zarówno po 48, 96 i 256 tyg. obserwacji.

Zdarzenia niepożądane ogółem po 96 tyg. obserwacji wystąpiły odpowiednio u 100%, 100% i 96% pacjentów w grupach CAB LA+RPV LA Q4W, CAB LA+RPV LA Q8W i CAB + ABC/3TC. Według AKL podmiotu odpowiedzialnego: *Podczas trwania badania LATTE-2 w grupie chorych otrzymujących CAB LA+RPV LA Q4W oraz CAB LA+RPV LA Q8W najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożdanymi był ból w miejscu wstrzyknięcia. Odsetki pacjentów, u których odnotowano ból w miejscu wstrzyknięcia wynosiły odpowiednio 97% w ramieniu CAB LA+RPV LA Q4W oraz 96% w ramieniu CAB LA+RPV LA Q8W. Do innych, najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały: zapalenie nosogardzieli (Q4W: 35%, Q8W: 30%), guzek w miejscu wstrzyknięcia (Q4W: 31%, Q8W: 25%) oraz obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (Q4W: 35%, Q8W: 30%). W grupie pacjentów leczonych CAB + ABC/3TC najczęściej występowały: zapalenie nosogardzieli (39%), ból głowy (25%) oraz biegunka (20%)*

W badaniu LATTE-2 w przypadku analizy dla okresu wynoszącego 256 tygodni zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły odpowiednio u 100% pacjentów we wszystkich grupach. Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia wystąpiły odpowiednio u 34%, 33%, 21% i 30% pacjentów w grupach CAB LA+RPV LA Q8W, CAB LA+RPV LA Q4W i pacjentów którzy przeszli na leczenie CAB LA + RPV LA Q8W i Q4W, a ciężkie zdarzenia niepożądane odpowiednio u 22%, 23%, 18% i 10% pacjentów (nie odnotowano ciężkich ISRs). Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, wyłączając ISRs wystąpiły u 2%, 16%, 3% i 0 pacjentów w grupach CAB LA+RPV LA Q8W, CAB LA+RPV LA Q4W i pacjentów którzy przeszli na leczenie CAB LA + RPV LA Q8W i Q4W. W grupie CAB LA+RPV LA Q8W były to dreszcze (związane z zastosowanym leczeniem), zakażenie wirusowym zapaleniem wątroby typu C i ból (związane z zastosowanym leczeniem), natomiast w grupie CAB LA+RPV LA Q4W było to ostre uszkodzenie nerek, choroba wieńcowa, zakrzepica żył głębokich, nadużywanie leków, eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń, padaczka, zmęczenie, zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C, hipostezja, powiększenie węzłów chłonnych, zakrzepica żył kręgowych, kwasica metaboliczna, choroba neuronu ruchowego, osłabienie mięśni, zakrzepica żyły wrotnej, infekcja dróg oddechowych, rabdmioliza, zakrzepica żyły śledzionowej, rak płaskonabłonkowy płuc, próba samobójcza oraz toksyczność wobec różnych leków (wszystkie niezwiązane z zastosowanym leczeniem), ból brzucha, zaburzenia adaptacyjne z obniżonym nastrojem, ból w klatce piersiowej, duszność, uderzenia gorąca, zawał mięśnia sercowego, wydłużony odstęp QT, zaburzenia psychotyczne, wysypka i częstoskurcz zatokowy (wszystkie związane z zastosowanym leczeniem). Z kolei zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły odpowiednio u 2%, 7%, 3% i 10% pacjentów, przy czym w ostatniej grupie był to ból w miejscu wstrzyknięcia.

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych (wyłączając reakcje w miejscu wstrzyknięcia), które odnotowano w grupie pacjentów zrandomizowanych do ramion CAB LA + RPV LA Q8W oraz CAB LA + RPV LA Q4W podczas fazy maintenance oraz fazy extension, należały: zapalenie nosogardzieli (45%, n=103/230), biegunka (28%, n=65/230) oraz ból głowy (24%, n=55/230). W zakresie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (wyłączając reakcje w miejscu wstrzyknięcia) najczęściej występowały gorączka (7%, n=17/230), ból pleców (3%, n=7/230) oraz zmęczenie (3%, n=7/230). Odnotowano 3 zgony w grupie stosującej CAB LA+RPV LA Q4W, spowodowane toksycznością (niezwiązaną z badanym lekiem), padaczką (niezwiązaną z badanym lekiem) i zawałem mięśnia sercowego (związanym z lekiem).

Natomiast do najczęstszych zdarzeń niepożądanych (wyłączając reakcje w miejscu wstrzyknięcia), które odnotowano w grupie pacjentów, którzy przeszli z leczenia doustnego na leczenie z zastosowaniem CAB LA + RPV LA Q8W oraz CAB LA + RPV LA Q4W podczas fazy extension, należały: zapalenie nosogardzieli (25%, n=11/44), grypa (23%, n=10/44) oraz ból pleców (18%, n=8/44). Nie odnotowano wystąpienia zdarzeń

¹⁹ [b654a2ad-8e73-449d-8453-64f5642a63d6.viewable.rendition.v.pdf\(d201nm4szfwn7c.cloudfront.net\)](https://b654a2ad-8e73-449d-8453-64f5642a63d6.viewable.rendition.v.pdf(d201nm4szfwn7c.cloudfront.net))

niepożądanych związanych z leczeniem (wyłączając reakcje w miejscu wstrzyknięcia) u więcej niż jednego uczestnika, który przeszedł z leczenia doustnego na leczenie z zastosowaniem wstrzyknięć. (...)

Spośród 23498 wstrzyknięć odnotowano 8686 reakcji w miejscu wstrzyknięcia. Należy mieć na uwadze, że częstość ich występowania zmniejszała się przez 96 tygodni, a następnie w okresie 96-256 tygodni pozostała niezmienną. Większość reakcji w miejscu wstrzyknięcia była 1 lub 2 stopnia nasilenia (99%), z medianą czasu trwania wynoszącą odpowiednio 3 dni u pacjentów zrandomizowanych do CAB LA + RPV LA oraz 2-3 dni u pacjentów, którzy przeszli z leczenia doustnego na leczenie z zastosowaniem wstrzyknięć.

- **Analiza uzupełniająca (badanie POLAR)**

Badanie POLAR (Rozdz. 8.1 AKL i uzupełnienia podmiotu odpowiedzialnego)

W trakcie trwania badania POLAR przez okres 96 tygodni częstość występowania zdarzeń niepożądanych (uwzględniając reakcje w miejscu wstrzyknięcia) wynosiła odpowiednio 96% w grupie chorych otrzymujących CAB LA + RPV LA w schemacie dawkowania co 2 miesiące oraz 43% w grupie pacjentów leczonych DTG/RPV. W ciągu 12 miesięcy nie zaobserwowano wystąpienia odchyłeń od normy w wynikach badań laboratoryjnych. Wyłącznie u 1 pacjenta z grupy CAB LA + RPV LA odnotowano wystąpienie zdarzenia niepożądanego prowadzącego do przerwania leczenia, jakim była depresja. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 5 pacjentów w grupie otrzymującej CAB LA + RPV LA i należały do nich: ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego ($n = 1$), kamica żółciowa ($n = 1$), ropień odbytu ($n = 1$), zapalenie jądra ($n = 1$), bakteryjne zakażenie dróg moczowych ($n = 1$), zapalenie odbytu ($n = 1$), wynacznienie w miejscu wstrzyknięcia ($n = 1$). Pacjenci mogli więcej niż jedno ciężkie zdarzenie niepożądane.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w grupie otrzymującej CAB LA + RPV LA w schemacie dawkowania co 2 miesiące należały: zapalenie nosogardzieli (11%) oraz infekcje górnych dróg oddechowych (11%) a także biegunka (10%) i gorączka (10%). Jedynym zdarzeniem niepożądanym odnotowanym w grupie leczonej DTG/RPV był ból głowy (1%). W zakresie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, najczęściej wśród pacjentów otrzymujących CAB LA + RPV LA Q2M, obserwowano gorączkę (8%). (...)

Częstość występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia wynosiła 78%, natomiast liczba wszystkich ISRs: 463. Autorzy badania POLAR podkreślili, iż większość odnotowanych reakcji w miejscu wstrzyknięcia była o łagodnym charakterze (84%), a częstość ich występowania zmniejszała się w czasie.

Badanie CUSTOMIZE (uzupełnienia podmiotu odpowiedzialnego)

Według uzupełnień podmiotu odpowiedzialnego, po 12 miesiącach obserwacji do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały reakcje w miejscu wstrzyknięcia, które odnotowano u 72% pacjentów. Wyłączając reakcje w miejscu wstrzyknięcia, wśród pacjentów leczonych CAB LA+RPV LA raz na miesiąc, najczęściej raportowano ból stawów (14%), biegunkę (14%), zmęczenie (12%) oraz ból głowy (11%). Odsetek pacjentów, u których odnotowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem wynosił 59%, a zdarzeń niepożądanych ogółem 90%. Podczas trwania badania CUSTOMIZE u pacjentów leczonych CAB LA+RPV LA raz na miesiąc zraportowano 718 reakcji w miejscu wstrzyknięcia. Częstość występowania ISRs zmniejszała się po pierwszej iniekcji. Większość reakcji w miejscu wstrzyknięcia była 1 (78%) lub 2 stopnia nasilenia (18%), 85% ISRs ustąpiło <8 dni (mediana czasu trwania: 3 dni).

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Wensing 2019

W publikacji IAS USA (2019 Update of the Drug Resistance Mutations in HIV-1) podano mutacje powodujące oporność m.in. na kabotegrawir, które zostały zidentyfikowane przy pomocy min. jednego z kryteriów: badania in-vitro, badania izolatów, sekwencjonowanie próbek u pacjentów nieodpowiadających na leczenie, badania związku między genotypem wirusa na początku badania i odpowiedzią wirusologiczną.

W przypadku kabotegrawiru, zidentyfikowane następujące mutacje genu integrazy, związane z opornością na INSTI: T66K, G118R, E138AKT, G140ACRS, Q148HKR, S153FY, N155H, R263K

Charpentier 2021

Celem badania było określenie częstości występowania genotypowych wyjściowych czynników ryzyka niepowodzenia leczenia kabotagrawirem+rylpiwiryną wśród pacjentów nieleczonych wcześniej ARV. W badaniu przeanalizowano dane 4 212 pacjentów z HIV nieleczonych wcześniej ARV z trzech dużych paryskich szpitali. Analiza wykazała, że obecność podtypu A6/A1 HIV-1 i obecność mutacji związanych z opornością na rylpiwirynę były związane ze zwiększonym ryzykiem niepowodzenia wirusologicznego leczenia skojarzonego CAB+RPV i 10,1% pacjentów nie kwalifikowałoby się do podwójnej terapii kabotagrawirem+rylpiwiryną. Według autorów dane te podkreślają potrzebę wykonania przedterapeutycznego testu oporności genotypowej w celu wykrycia polimorfizmów i przenoszonej lekooporności oraz zdefiniowania podtypu HIV-1 przed podjęciem decyzji o leczeniu kabotegrawirem.

Shah 2021

Autorzy przeglądu wskazują, że dowody dotyczące wpływu kabotegrawiru na przybieranie na wadze i zwiększanie otyłości u osób żyjących z HIV, są ograniczone.

W badaniu LATTE podawanie doustnego kabotegrawiru z rylpiwiryną związane było z przyrostem masy ciała + 3.0 kg w 96 tyg. leczenia, natomiast w przypadku komparatora (efawirenzu) odnotowano spadek masy ciała - 1.1 kg. Z kolei stosowany profilaktycznie kabotegrawir nie powodował przyrostu masy ciała (mediana zmiany masy ciała wyniosła +1.1 kg (IQR - 0.9, + 3.0) versus + 1.0 kg (IQR - 2, + 3.4) w grupie placebo). Z tego względu pojawia się także pytanie czy samo zakażenie wirusem HIV nie przyczynia się do przybierania na wadze.

Autorzy wskazują, że istnieje pilna potrzeba przeprowadzenia badań klinicznych z dłuższymi okresami obserwacji i standaryzowanymi punktami końcowymi w celu oceny wpływu leku na masę ciała. Należy ustalić nowe progi przyrostu masy ciała jako wskazówki dla klinicystów, aby zaprzestać leczenia w przypadku nadmiernego przyrostu masy ciała. Nowatorskie terapie, takie jak dorawiryna, mogą stanowić odpowiednią alternatywę terapeutyczną, a obecne dowody wykazują jej skuteczność przy ograniczonym wpływie na przyrost masy ciała.

LATITUDE (NCT03635788)

Badanie w toku, obejmujące populację 35 chorych z nieoptymalną adherencją, którzy mogli uzyskać dostęp do leku w ramach rozszerzonego dostępu na wniosek lekarza przy spełnieniu określonych kryteriów. Kabotegrawir z rylpiwiryną 600 mg podawany był w badaniu w dawce podtrzymującej 400 mg co 4 tyg.

Początkowe dostępne wyniki (abstrakt konferencyjny) wskazują, że 28/35 (80%) pacjentów przystąpiło do programu z wykrywalną wiremią oraz 16/28 (57%) osiągnęło supresję wirusologiczną (mediana okresu obserwacji wyniosła 11 miesięcy). W ostatnim okresie obserwacji u 22 (63%) pacjentów wystąpiła supresja wirusologiczna. 2/13 (15%) pacjentów nie otrzymało wstrzyknięć leków do dnia ostatniej obserwacji; dlatego dane są niedostępne; 3/13 (23%) pacjentów rozpoczęło program w ciągu ostatnich 4 miesięcy; dlatego nie osiągnięto jeszcze odpowiedniego czasu trwania pełnej supresji wirusa, natomiast 5/13 (38%) pacjentów wycofało się z programu. W badaniu odnotowano 3 zgony, które nie były związane z leczeniem. Najczęstszymi AE były ISRs, z których najczęstszym był ból (31%; n=11) i tworzenie guzków (9%; n=3). Żaden pacjent nie przerwał leczenia CAB + RPV LA z powodu ISRs, 5 pacjentów zgłosiło SAE, z których 1 było związane z leczeniem, ale wszyscy pacjenci kontynuowali leczenie.

Mills 2021

W publikacji odnaleziono dodatkowe informacje dot. badania POLAR, odnoszące się do oceny zmiany masy ciała w badaniu po leczeniu kabotegrawirem.

Wyjściowa masa ciała pacjentów wynosiła: mediana (zakres) 85,6 kg (56,3, 177,3 kg) w ramieniu CAB+RPV i 82,0 kg (65,0, 98,3 kg) w ramieniu DTG/RPV. W 12 miesiącu mediana przyrostu masy ciała wyniosła 1,6 kg (zakres: -4,5, 10,5 kg) względem wart. wyjściowej w ramieniu DTG/RPV, podczas gdy nie zaobserwowano zmiany mediany masy ciała w porównaniu z wartością wyjściową w ramieniu CAB+RPV (-22,2; 16,8 kg). Spadek masy ciała został zakwalifikowany jako zdarzenie niepożądane dla jednego uczestnika w ramieniu CAB+RPV, ale został uznany za niezwiązany z leczeniem.

Cutrell 2021

W badaniu przeprowadzono wieloczynnikową analizę post hoc celem określenia czynników związanych z niepowodzeniem wirusologicznym (CVF) u 1039 dorosłych osób nieleczonych wcześniej CAB (RPV) z badań ATLAS, FLAIR i ATLAS-2M w 48 tyg. przy użyciu modelu regresji logistycznej. Dodatkowo czynniki statystycznie związane z CVF poddano dalszej ocenie w celu zrozumienia wystąpienia ryzyka CVF.

Stwierdzono, że 1,25% (n=13/1039) uczestników doświadczyło CVF. Następujące czynniki: mutacje rylpiwiryny związane z opornością, podtyp wirusa A6/A1 HIV-1, wyższe BMI (powiązane z minimalnym stężeniem CAB

w 8 tygodniu i niższymi minimalnymi stężeniami RPV w 8 tygodniu były istotnie powiązane ($p < 0,05$) ze zwiększonym prawdopodobieństwem wystąpienia CVF. Tylko u około 0,4% pacjentów z CVF nie występował żaden/lub tylko jeden czynnik ryzyka. Jednocześnie stwierdzono, że tylko kombinacja co najmniej dwóch podstawowych czynników (obserwowanych u 3,4% pacjentów; $n = 35/1039$) wiązała się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia CVF (25,7%, $n = 9/35$). Według autorów analizy, CVF jest rzadkim zdarzeniem wieloczynnikowym, z częstością występowania około 1% u pacjentów leczonych CAB+RPV LA w badaniach III fazy (FLAIR, ATLAS i ATLAS-2M) do 48 tygodnia obserwacji.

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

ChPL Vocabria

- Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ryzyko wytworzenia oporności po odstawieniu leczenia

W celu minimalizacji ryzyka rozwinięcia się oporności wirusa, niezbędne jest wdrożenie innego, zapewniającego pełną supresję wirusologiczną schematu leczenia przeciwretrowirusowego nie później niż miesiąc po zastosowaniu ostatniej dawki produktu Vocabria, jeśli był podawany raz na miesiąc i nie później niż dwa miesiące po zastosowaniu ostatniej dawki produktu Vocabria, jeśli podawany był raz na dwa miesiące. Jeśli podejrzwane jest niepowodzenie wirusologiczne, należy wdrożyć inne leczenie tak szybko, jak to możliwe.

Charakterystyka długotrwałego działania produktu Vocabria do wstrzykiwań

Stężenia resztkowe kabotegrawiru mogą pozostawać w krążeniu ogólnym przez dłuższy czas (do 12 miesięcy lub dłużej), dlatego należy wziąć pod uwagę profil przedłużonego uwalniania produktu Vocabria do wstrzykiwań w razie jego odstawiania (patrz punkty 4.5, 4.6, 4.7 i 4.9).

Czynniki początkowe związane z niepowodzeniem wirusologicznym

Przed rozpoczęciem leczenia, należy wziąć pod uwagę wyniki analiz wieloczynnikowych, wskazujących na możliwy związek jednoczesnego występowania co najmniej dwóch czynników początkowych ze zwiększeniem ryzyka niepowodzenia wirusologicznego: obecności mutacji związanych z wytworzeniem oporności na ryłpiwiryneę, podtypu A6/A1 HIV-1 lub BMI ≥ 30 kg/m². U pacjentów z niepełną lub niepewną historią leczenia, bez badań w kierunku oporności przeprowadzonych przed leczeniem, należy zachować ostrożność w przypadku BMI ≥ 30 kg/m² lub podtypu A6/A1 HIV-1.

Reakcje nadwrażliwości

Reakcje nadwrażliwości obserwowano po zastosowaniu innych inhibitorów integrazy. Reakcje te charakteryzowały się wysypką, objawami ogólnymi i niekiedy zaburzeniami narządowymi, w tym uszkodzeniem wątroby. (...) Pomimo że dotychczas nie zgłaszano takich reakcji w związku z zastosowaniem produktu Vocabria, należy zachować czujność i niezwłocznie odstawić produkt Vocabria i inne podejrzwane produkty lecznicze, jeśli wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe reakcji nadwrażliwości (między innymi wysypka o ciężkim przebiegu lub wysypka, której towarzyszy gorączka, ogólne złe samopoczucie, zmęczenie, ból mięśni i stawów, pęcherze, zmiany w jamie ustnej, zapalenie spojówek, obrzęk twarzy, zapalenie wątroby, eozynofilia lub obrzęk naczyńioruchowy). Należy kontrolować stan kliniczny pacjenta, w tym aktywność aminotransferaz i w razie konieczności wdrożyć odpowiednie leczenie.

Toksyczny wpływ na wątrobę

U ograniczonej liczby pacjentów przyjmujących produkt Vocabria z rozpoznaną wcześniej lub nie rozpoznaną chorobą wątroby, zgłaszano objawy toksycznego wpływu na wątrobę. W badaniach klinicznych stosowano doustne leczenie wprowadzające zawierające kabotegrawir, w celu ułatwienia identyfikacji pacjentów mogących być w grupie ryzyka toksycznego wpływu na wątrobę. Zaleca się oznaczenie parametrów biochemicznych wątroby, a w razie podejrzenia toksycznego wpływu na wątrobę, leczenie produktem Vocabria należy odstawić.

Pacjenci z równocześnie występującym zakażeniem HBV/HCV

Pacjenci z równocześnie występującym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B zostali wyłączeni z badań z zastosowaniem produktu Vocabria. Nie jest zalecane rozpoczynanie leczenia produktem Vocabria u pacjentów z równocześnie występującym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B. Należy odnieść się do aktualnych wytycznych dotyczących leczenia zakażenia HIV u pacjentów równocześnie zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu B. Dostępne dane dotyczące pacjentów z równocześnie występującym zakażeniem wirusem

zapalenia wątroby typu C są ograniczone. Zaleca się kontrolowanie czynności wątroby u pacjentów z równocześnie występującym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C.

Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego (ang. combination antiretroviral therapy, CART) może wystąpić reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowano w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART.

• Działania niepożądane – podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi podczas badań klinicznych z zastosowaniem dawkowania raz na miesiąc były reakcje w miejscu wstrzyknięcia (do 84%), bóle głowy (do 12%) i gorączka (10%). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi podczas badania klinicznego ATLAS-2M z zastosowaniem dawkowania raz na dwa miesiące były reakcje w miejscu wstrzyknięcia (76%), bóle głowy (7%) i gorączka (7%).

Ogólny profil bezpieczeństwa po 96 tygodniach i 124 tygodniach badania FLAIR był zgodny z tym obserwowanym po 48 tygodniach, nie zidentyfikowano nowych zdarzeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania. W fazie rozszerzenia badania FLAIR, po rozpoczęciu leczenia z bezpośrednim zastosowaniem wstrzyknięć produktu Vocabria i rylpiwiryny, nie stwierdzono żadnych nowych zagrożeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania związanych z pominięciem doustnego leczenia wprowadzającego.

Zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 28. Tabela zestawienia działań niepożądanych

Klasa układów i narządów wg MedDRA	Kategoria częstości	Działania niepożądane zgłaszane podczas leczenia skojarzonego Vocabria + rylpiwiryna
Zaburzenia psychiczne	Często	Depresja Lęk Niezwyczajne sny Bezsenna
	Niezbyt często	Próba samobójcza; Myśli samobójcze (szczególnie u pacjentów z chorobą psychiczną w wywiadzie)
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
	Często	Zawroty głowy
	Niezbyt często	Senność Reakcje wazowagalne (w odpowiedzi na wstrzyknięcie)
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Nudności Wymioty Ból brzucha* Wzdęcia Biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Toksyczny wpływ na wątrobę
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka**
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Ból mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ból i dyskomfort, guzek, stwardnienie) Gorączka***
	Często	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (obrzęk, rumień, świąd, siniaki, uczucie ciepła, krwiał) Zmęczenie Astenia Złe samopoczucie
	Niezbyt często	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (zapalenie tkanki łącznej, ropień, znieczulenie, krwotok, przebarwienie)

Klasa układów i narządów wg MedDRA	Kategoria częstości	Działania niepożądane zgłaszane podczas leczenia skojarzonego Vocabria + ryłpiwiryna
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększenie masy ciała
	Niezbyt często	Zwiększenie aktywności aminotransferaz Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi

* Określenie „ból brzucha” obejmuje następujące, zalecane przez MedDRA terminy: ból brzucha, ból w nadbrzuszu.

** Określenie „wysypka” obejmuje następujące, zalecane przez MedDRA terminy: wysypka, wysypka rumieniowata, wysypka uogólniona, wysypka grudkowa, wysypka grudkowo-plamkowa, wysypka odropodobna, wysypka plamkowa, wysypka ze świądem

*** Określenie „gorączka” obejmuje następujące, zalecane przez MedDRA terminy: uczucie gorąca, zwiększenie temperatury ciała. Większość przypadków gorączki obserwowano w ciągu jednego tygodnia po wykonaniu wstrzyknięcia.

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Nie więcej niż 1% pacjentów zaprzestało leczenia z zastosowaniem produktu Vocabria i ryłpiwiryny z powodu reakcji w miejscu wstrzyknięcia. Podczas dawkowania raz na miesiąc, do 84% pacjentów zgłaszało występowanie reakcji w miejscu wstrzyknięcia; po wykonaniu 30 393 wstrzyknięć, zaobserwowano 6 815 reakcji w miejscu wstrzyknięcia. Podczas dawkowania raz na dwa miesiące, do 76% pacjentów zgłaszało występowanie reakcji w miejscu wstrzyknięcia; po wykonaniu 8 470 wstrzyknięć, zaobserwowano 2 507 reakcji w miejscu wstrzyknięcia. Nasilenie reakcji było na ogół łagodne (stopień 1, 70%-75% pacjentów) lub umiarkowane (stopień 2, 27%-36% pacjentów). U 3%-4% pacjentów wystąpiły ciężkie (Stopień 3) reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Mediana czasu trwania wszystkich przypadków reakcji w miejscu wstrzyknięcia wynosiła 3 dni. Odsetek pacjentów zgłaszających wystąpienie reakcji związanych z wstrzyknięciem zmniejszył się z upływem czasu.

Zmiany w wynikach badań diagnostycznych

(...) Zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT i AspAT) obserwowano u pacjentów otrzymujących produkt Vocabria i ryłpiwirynę w badaniach klinicznych. Zwiększenia te były przypisywane przede wszystkim ostremu wirusowemu zapaleniu wątroby. U kilku pacjentów stosujących leczenie doustne wystąpiło zwiększenie aktywności aminotransferaz związane z podejrzanym toksycznym wpływem leku na wątrobę; zmiany te były odwracalne po zaprzestaniu leczenia.

W trakcie badań klinicznych nad jednoczesnym zastosowaniem produktu Vocabria i ryłpiwiryną obserwowano zwiększenie aktywności lipazy; po podaniu kabotegrawiru i ryłpiwiryny zwiększenie aktywności lipazy stopnia 3 i 4 występowało z większą częstotliwością niż po zastosowaniu CAR. Zmiany te były na ogół bezobjawowe i nie prowadziły do odstąpienia produktu Vocabria i ryłpiwiryny. Jeden przypadek zakończonego zgonem zapalenia trzustki z równocześnie występującym zwiększeniem aktywności lipazy stopnia 4 i obecnością czynników zakłócających (w tym zapalenia trzustki w wywiadzie) zgłoszono w badaniu ATLAS-2M, w którym nie można było wykluczyć związku przyczynowego ze schematem podawania wstrzyknięć.

Szczególne grupy pacjentów

(...) Zaburzenia czynności nerek

Nie zaobserwowano istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce pomiędzy pacjentami z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CrCL <30 ml/min i nie dializowanych) i zdrowymi ochotnikami z grupy kontrolnej. Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (nie dializowanych). Nie badano zastosowania kabotegrawiru u pacjentów dializowanych.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaobserwowano istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce pomiędzy pacjentami z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby i zdrowymi ochotnikami z grupy kontrolnej. Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A lub B w skali Childa-Pugha). Nie badano wpływu ciężkich zaburzeń czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha) na farmakokinetykę kabotegrawiru.

EMA (Rozdz. 10.3 AKL)

Plan Zarządzania Ryzykiem dla produktu leczniczego Vocabria® stosowanego w skojarzeniu z ryłpiwiryną (Vocabria®: Vocabria® 400 mg zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, Vocabria® 600 mg zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu oraz Vocabria® 30 mg tabletki powlekanie).

Ważne zidentyfikowane ryzyko: hepatotoksyczność

Ważne potencjalne ryzyko: błędy medyczne, w tym nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących leczenia.

Brakujące informacje: stosowanie w ciąży.

Plan rozwoju po wydaniu zezwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Vocabria® stosowanego w skojarzeniu z rylpiwiryną: podmiot odpowiedzialny jest zobowiązany do przeprowadzenia następujących badań:

- a) A Prospective Observational Cohort Study in Patients initiating an ARV regimen of CAB+RPV LA in Collaboration with EuroSIDA – cząstkowe wyniki badania w cyklu rocznym i wyniki końcowe do września 2026.
- b) COMBINE-2 for Cabotegravir + Rilpivirine LA Regimen: A Prospective Cohort Study to Monitor Effectiveness, Adherence and Resistance – cząstkowe wyniki badania w cyklu rocznym i wyniki końcowe do września 2026.

Inne badania w planie rozwoju po wydaniu zezwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Vocabria® stosowanego w skojarzeniu z rylpiwiryną:

- a) A prospective observational cohort study to monitor for hepatotoxicity and regimen discontinuation due to liver related adverse events among patients initiating cabotegravir containing antiretroviral regimen;
- b) European Pregnancy and Paediatric HIV Cohort Collaboration (EPPICC);
- c) Study short name: Antiretroviral Pregnancy Registry (APR).

Dodatkowo na stronie EMA zidentyfikowano informację, że produkt leczniczy Vocabria® podlega dodatkowemu monitorowaniu.

4.3. Komentarz Agencji

Podmiot odpowiedzialny nie odnalazł badań bezpośrednio porównujących wnioskowany schemat, tj. długo działający kabotegrawir + rylpiwiryna (CAB LA + RPV LA) podawany co 8 tyg. (Q8W) ze skojarzoną terapią antyretrowirusową (cART). Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa dla porównania CAB LA + RPV LA Q8W z komparatorem cART przedstawiono w oparciu o porównanie pośrednie. Uwzględniono w nim badania RCT ATLAS i FLAIR porównujące CAB LA + RPV LA podawane co 4 tyg. (Q4W) z terapią doustną cART (dolutegrawir/abakawir/lamiwudyna: DTG/ABC/3TC) oraz wyniki badania ATLAS-2M porównującego dwa schematy CAB LA + RPV LA – schemat Q8W ze schematem Q4W.

We wszystkich badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim (ATLAS-2M, ATLAS oraz FLAIR) potencjalne czynniki ryzyka błędu systematycznego wynikające ze sposobu przeprowadzenia procesu randomizacji czy prezentacji wyników uznano za średnie, co świadczy o umiarkowanej jakości niniejszych prób klinicznych. Należy jednak zauważyć, że badania włączone do AKL różnią się pod względem kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów i posiadają pewne ograniczenia szczegółowo przedstawione w rozdz. 4.1.3.2.

Porównanie pośrednie CAB LA + RPV LA Q8W vs cART wykazało różnice znamienne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji względem komparatora w przypadku oceny satysfakcji pacjentów z leczenia (HIVTSQs) po 24 tyg. i 44-48 tyg., jak i dla oceny akceptacji leczenia (ACCEPT) po 48 tyg. leczenia. Dla pozostałych analizowanych punktów końcowych (HIV-1 RNA ≥ 50 kopii/ml i supresja wirusologiczna HIV-1 RNA < 50 kopii/ml) nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami zarówno po 48 tyg. jak i 96 tyg. leczenia.

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim dla porównania CAB LA+RPV LA Q8W vs. cART w 48 tygodniowym obserwacji nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami w odsetku pacjentów, u których wystąpiły: utrata pacjentów z badania z powodu AEs; AEs ogółem podczas fazy maintenance z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia; ciężkie AEs ogółem podczas fazy maintenance z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia oraz AEs w stopniu nasilenia 3-5 podczas fazy maintenance z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia. W obu grupach pacjentów AEs ogółem z wył. reakcji w miejscu wstrzyknięcia wystąpiły u ok. 75%-78% pacjentów, a ciężkie AEs z wył. reakcji w miejscu wstrzyknięcia wystąpiły u 4,4%-4,9% pacjentów.

Wyniki badań ATLAS i FLAIR wskazują, iż terapia CAB LA + RPV LA w schemacie comiesięcznym po 48 tyg. jak i po 96 tyg. tyg. leczenia jest nie gorsza od standardowej złożonej terapii antyretrowirusowej (cART) w leczeniu dorosłych pacjentów zakażonych HIV-1, w zakresie I rzędowego punktu końcowego: HIV-1 RNA ≥ 50 kopii/ml. Również w przypadku oceny częstości wystąpienia punktów końcowych HIV-1 RNA < 50 kopii/ml (populacja ITT i PP); niepowodzenia wirusologicznego; HIV-1 RNA < 200 kopii/ml, braku danych wirusologicznych, a także zmiany liczby limfocytów T CD4+ nie odnotowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy ocenianą interwencją i uwzględnionym komparatorem (cART). W przypadku oceny satysfakcji pacjentów z leczenia za pomocą kwestionariusza HIVTSQs wykazano istotną statystycznie poprawę względem wartości wyjściowych w grupie pacjentów leczonych CAB LA + RPV LA Q4W względem grupy chorych otrzymujących cART po 44 tygodniach leczenia (badanie ATLAS oraz metaanaliza danych z badań ATLAS i FLAIR) i 96 tyg. leczenia (badanie FLAIR).

Również w przypadku oceny akceptacji stosowanego leczenia za pomocą kwestionariusza ACCEPT wykazano istotną statystycznie poprawę względem wartości wyjściowych w grupie chorych stosujących CAB LA + RPV LA w schemacie dawkowania co 4 tygodnie względem grupy chorych leczonych cART po 48 tygodniach leczenia, natomiast po 96 tyg. leczenia w badaniu FLAIR nie odnotowano różnic znamiennej statystycznie pomiędzy grupami.

Przy ocenie preferencji leczenia 86%-91% pacjentów preferowało postać CAB LA + RPV LA Q4W w porównaniu z codzienną terapią doustną, natomiast w populacji pacjentów, którzy odpowiedzieli na kwestionariusz odsetek ten wynosił 97%-99% (badania ATLAS i FLAIR).

Wyniki dotyczące oceny skuteczności długoterminowej w badaniach FLAIR (124 tyg.) oraz ATLAS (96 tyg.) są spójne z wynikami dla krótszych okresów obserwacji.

Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniach ATLAS i FLAIR wskazują na znamienne częstsze występowanie w grupie CAB LA + RPV LA podawanych co 4 tyg. (Q4W) w porównaniu z cART zdarzeń niepożądanych ogółem (po 48 tyg. i 96 tyg.); zdarzeń niepożądanych ogółem z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia (po 48 i 96 tyg.); zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia ≥ 3 (po 48 tyg.); AEs o 3-4 stopnia nasilenia po 96 tyg.; AEs w stopniu nasilenia ≥ 3 z wył. reakcji w miejscu wstrzyknięcia (po 96 tyg.); zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (po 48 tyg. i 96 tyg.); bólu głowy, pleców i gorączki (po 48 i 96 tyg.); zmęczenia, hemoroidów i zawrotów głowy (po 48 tyg.); a także w przypadku częstości wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem: zdarzeń niepożądanych ogółem (po 48 tyg. i 96 tyg.); zdarzeń niepożądanych ogółem z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia (po 48 i 96 tyg.); zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia ≥ 3 (po 48 i 96 tyg.); AEs w stopniu nasilenia ≥ 3 z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia i AEs prowadzących do przerwania leczenia (po 48 tyg.), bólu głowy i gorączki (po 48 i 96 tyg.); zmęczenia (po 48 tyg.); astenii i wzrostu temperatury ciała (po 96 tyg.), utraty pacjentów z badania z powodu AEs (po 48 tyg. i 96 tyg.).

Dla najdłuższego okresu obserwacji w badaniu FLAIR po 124 tygodniach po fazie extension częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem wynosiła 92% w grupie pacjentów stosujących CAB+RPV w formie długodziałającej bez doustnego leczenia wprowadzającego (poprzednio ramię cART), 83% w grupie OLI stosujących CAB+RPV LA z doustnym leczeniem wprowadzającym (poprzednio ramię cART) i 98% w grupie stosującej CAB LA + RPV LA Q4W. Najwyższą częstość reakcji w miejscu wstrzyknięcia odnotowano w grupie pacjentów otrzymujących CAB LA + RPV LA Q4W (większość reakcji w miejscu wstrzyknięcia była 1 lub 2 stopnia nasilenia - 99%, z medianą czasu trwania wynoszącą 3 dni).

Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym z wyj. reakcji w miejscu wstrzyknięcia we wszystkich badaniach RCT było zapalenie nosogardzieli.

Przedstawione wyniki przeglądów systematycznych (Badowski 2020, Durham 2021, Thoueille 2021 i Piscaglia 2021) są spójne z wynikami AKL.

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 elektroniczną analizy ekonomicznej i modelem podmiotu odpowiedzialnego.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej

5.1.1. Opis i struktura modelu

Cel analizy

Celem niniejszej analizy była ocena opłacalności stosowania podawanej co 2 miesiące (Q2M) długo działającej terapii kabotegrawir LA (CAB LA) + ryłpiwiryna LA (RPV LA) w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1) u osób dorosłych z supresją wirusologiczną (HIV-1 RNA <50 kopii/ml), stosujących stały schemat leczenia przeciwretrowirusowego, bez rozpoznanej obecnie lub uprzednio oporności na leki z grupy nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NNRTI) lub inhibitorów integrazy (INI) i bez niepowodzenia wirusologicznego w wywiadzie, związanego z zastosowaniem tych leków.

Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności (CUA) oraz analiza kosztów-konsekwencji (CCA).

Porównywane interwencje

Analizowaną interwencję tj. CAB LA w dawce 600 mg + RPV LA w dawce 900 mg porównano z jednym uśrednionym komparatorem – złożoną terapią antyretrowirusową (cART). Dane kliniczne dla cART uzyskano z badań klinicznych, natomiast jako koszt przyjęto [REDACTED] schematów ARV [REDACTED]

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego tj. Ministra Zdrowia oraz Narodowego Funduszu Zdrowia. Odstąpiono od przedstawienia wyników analizy z perspektywy wspólnej, uznając ją za tożsamą z perspektywą MZ+NFZ, ze względu na minimalne różnice tj. 0,5% między perspektywą wspólną (MZ + NFZ + pacjent) i płatnika publicznego.

Horyzont czasowy

Dożywotni horyzont czasowy (80-letni).

Dyskontowanie

Przyjęto roczne stopy dyskontowe wynoszące 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Model



5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Parametry wejściowe do modelu zostały szczegółowo scharakteryzowane w rozdziale 1.3 analizy ekonomicznej podmiotu odpowiedzialnego. Poniżej zaprezentowano wybrane dane wejściowe do modelu wykorzystane w analizie podstawowej.

Skuteczność kliniczna

W analizie ekonomicznej podmiotu odpowiedzialnego przyjęto porównywalną skuteczność w zakresie uzyskania supresji wirusologicznej (HIV-1 RNA < 50 kopii/ml) w porównaniu ze standardową doustną cART – w oparciu o wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego (szczegóły rozdz. 4) W ramach porównania wykazano również porównywalny profil bezpieczeństwa interwencji i komparatora, jednak z uwagi na to, że ww. porównaniu nie uwzględniono zdarzeń niepożądanych związanych ze sposobem podania terapii CAB LA + RPV LA tj. reakcji w miejscu wstrzyknięcia, w modelu ekonomicznym wykorzystano dane z badania ATLAS-2M. W modelu istnieje możliwość przerwania i zmiany leczenia, uwzględniono łącznie cztery linie leczenia. W poniższej tabeli przedstawiono dane dot. skuteczności klinicznej interwencji i komparatora.

Ponadto, przyjęto następujące założenia:

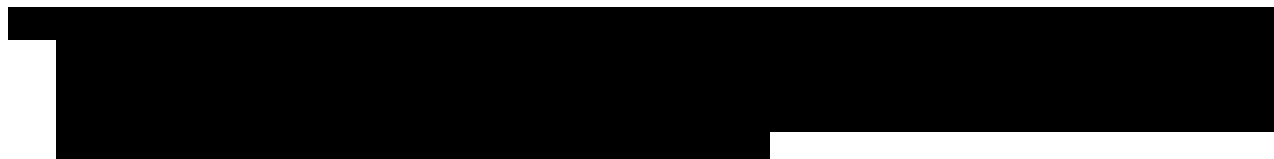


Tabela 30. Koszty technologii wnioskowanej oraz komparatora uwzględnione w modelu podmiotu odpowiedzialnego (wariant podstawowy) (na podstawie AE podmiotu odpowiedzialnego, rozdz. 1.3.7.1.)

Kategoria kosztów	Perspektywa MZ + NFZ [PLN]	Źródło
Koszty technologii wnioskowanej		
Koszt brutto doustnego leczenia wprowadzającego CAB 30 tabl. /miesiąc	[REDACTED]	Dane otrzymane od podmiotu odpowiedzialnego
Koszt brutto doustnego leczenia wprowadzającego CAB +RPV/miesiąc	[REDACTED]	
Koszt brutto terapii długo działającej CAB 600 mg /iniekcja	[REDACTED]	
Koszt brutto terapii długo działającej RPV 900 mg /iniekcja	[REDACTED]	
Koszt brutto terapii długo działającej CAB LA + RPV LA /iniekcja	[REDACTED]	
Koszty komparatora		
[REDACTED]	2 457,85	Koszt brutto miesięcznej terapii na podstawie wyników postępowań przetargowych dotyczących zakupu poszczególnych leków ARV przeprowadzonych w 2020 roku oraz dane KC ds. AIDS na temat stosowania rozważanych schematów w 2019 r. w ramach programu polityki zdrowotnej MZ. Źródło tabela 12 AE podmiotu odpowiedzialnego.
[REDACTED]	2 256,14	
[REDACTED]	2 150,00	
[REDACTED]	2 401,92	
[REDACTED]	3 202,69	
[REDACTED] koszt brutto doustnej standardowej cART/miesiąc [PLN]	[REDACTED]	Koszt [REDACTED] Miesięczne koszty brutto poszczególnych schematów oraz % ich zastosowanie przedstawiono w tabeli 12 AE podmiotu odpowiedzialnego.
[REDACTED] koszt brutto doustnej terapii ratunkowej/miesiąc [PLN]	[REDACTED]	Koszt wyznaczony w oparciu o wyniki postępowań przetargowych dotyczących zakupu poszczególnych leków ARV przeprowadzonych w 2020 roku oraz częstości stosowania poszczególnych schematów ARV w ośrodku prowadzącym terapię osób żyjących z HIV i chorych na AIDS. Miesięczne koszty brutto poszczególnych schematów oraz % ich zastosowanie przedstawiono w tabeli 13 AE podmiotu odpowiedzialnego.

Użyteczności stanów zdrowia

W analizie podstawowej podmiotu odpowiedzialnego wykorzystano wyniki analizy [REDACTED]

Użyteczności związane z przebiegiem zakażenia HIV [REDACTED] uzyskano z badania Kauf 2008 – wybranego w oparciu o przeprowadzony przegląd systematyczny. Ponadto, użyteczność w modelu została dopasowana do wieku pacjentów przy wykorzystaniu użyteczności odpowiadającej ogólnej populacji Polski zaczerpniętych z publikacji Golicki 2017.

[REDACTED] Uwzględniono natomiast wartości obniżenia użyteczności związane z wystąpieniem infekcji oportunistycznych.

Dane zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 31. Wartości użyteczności przyjęte w modelu podmiotu odpowiedzialnego (wariant podstawowy) (na podstawie AE podmiotu odpowiedzialnego, rozdz. 1.3.9)

Stan zdrowia	Wartość użyteczności	Zmniejszenie użyteczności	Źródło
[REDACTED]		■	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]
	[REDACTED]	■	
	[REDACTED]	■	
	[REDACTED]	■	
	[REDACTED]	■	
[REDACTED]		■	[REDACTED]
[REDACTED]		■	
[REDACTED]		■	
[REDACTED]		■	
[REDACTED]		■	

Dyskontowanie

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 32. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	CAB LA + RPV LA Q2M	Doustna cART
Koszt leczenia [zł]	██████████	██████████
Koszt inkrementalny [zł]	██████████	
Efekt [QALY]	██████	██████
Efekt inkrementalny [QALY]	██████	
ICUR [zł/QALY]	██████████	

Zgodnie z oszacowaniami podmiotu odpowiedzialnego stosowanie co 2 miesiące długo działającej terapii kabotegrawir

LA + ryliwiryryna LA w miejsce doustnej cART ██████████. Oszacowany ICUR dla porównania CAB LA + RPV LA Q2M vs cART wyniósł ██████████ progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.²⁰

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Podmiot odpowiedzialny nie przedstawił analizy progowej, z uwagi na brak przesłanek formalnych do jej przeprowadzenia. Poniżej przedstawiono uzasadnienie (Uzupełnienie, s. 12-13).

Przedłożona analiza ekonomiczna nie stanowi załącznika do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, ani też o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej bądź o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. W związku z powyższym zakresu i sposobu przygotowania przedłożonej analizy ekonomicznej nie określa Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 w sprawie minimalnych wymagań, w którym wskazuje się na konieczność przeprowadzenia analizy progowej. Odpowiedniejszą w tym przypadku podstawą do weryfikacji prawidłowości sposobu i metod przeprowadzenia analiz HTA (w tym przedłożonej analizy ekonomicznej) wydają się być zatem obowiązujące Wytyczne HTA. Potwierdzają to również zapisy Rządowego Programu Polityki Zdrowotnej p.n. „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce” na lata 2022-2026 wskazujące wyraźnie, iż w przypadku innowacyjnych produktów leczniczych zawierających dotychczas niestosowane substancje czynne lub nową, dotychczas niestosowaną postać leku (zarejestrowanych po 01.01.2020 r.) wymagane jest złożenie analiz farmakoekonomicznych przygotowanych zgodnie z obowiązującymi Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. W Wytycznych nie wspomniano o analizie progowej jako elemencie analizy ekonomicznej. W związku z powyższym nieobecność analizy progowej w przedłożonej analizie ekonomicznej nie stanowi uchybienia.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Podmiot odpowiedzialny w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę deterministyczną oraz analizę probabilistyczną. Przetestowano łącznie 66 wariantów analizy (szczegóły AE podmiotu odpowiedzialnego, rozdz. 1.6.3.1).

Analiza deterministyczna

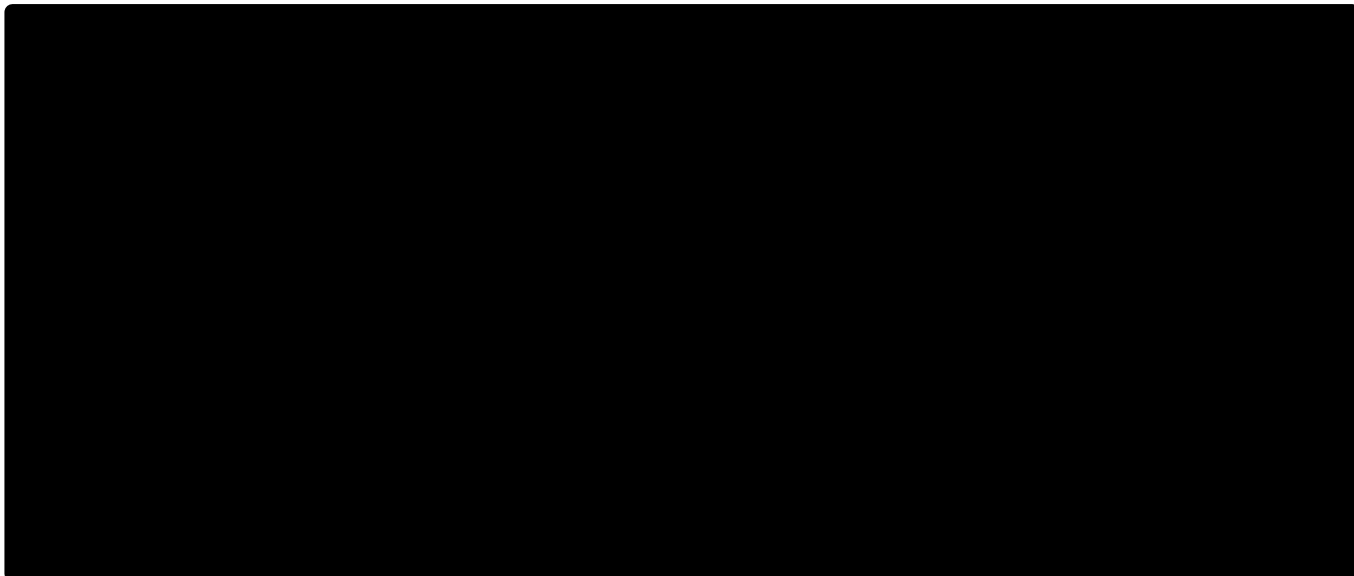
Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje na stabilność wniosków płynących z analizy podstawowej, technologia wnioskowana była ██████████

²⁰ 166 758 PLN/QALY

Analiza probabilistyczna

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono również analizę probabilistyczną – zgodnie z jej wynikami prawdopodobieństwo użyteczności kosztowej schematu CAB LA + RPV LA wyniosło ok. [REDACTED]. Wartość prawdopodobieństwa użyteczności kosztowej została odczytana z krzywej akceptowalności.

Wyniki PSA zostały przedstawione na wykresach poniżej (AE podmiotu odpowiedzialnego rozdz. 1.6.3.1.).



5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej podmiotu odpowiedzialnego

Tabela 33. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	W analizie ekonomicznej uwzględniono wyłącznie schemat CAB LA w dawce 600 mg + RPV LA w dawce 900 mg stosowany co dwa miesiące, poprzedzony doustnym leczeniem wprowadzającym CAB 30 mg + RPV 25 mg. Zakres przeprowadzonej analizy jest zgodny ze zleceniem. Zgodnie z ChPL możliwe jest stosowanie CAB w dawce 400 mg co miesiąc.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Analizowaną interwencję tj. CAB LA w dawce 600 mg + RPV LA w dawce 900 mg porównano z jednym zbiorczym komparatorem – złożoną terapią antyretrowirusową (cART). Dane kliniczne dla cART uzyskano z badań klinicznych, natomiast jako koszt przyjęto [REDACTED] [REDACTED] Uwzględnione schematy nie odpowiadają w pełni schematom uwzględnionym w badaniach klinicznych (szczegóły rozdz. 4). Nie wykazano różnic w skuteczności, zatem uwzględnienie [REDACTED] w tym obszarze nie wiąże się znacznymi ograniczeniami. Wątpliwości budzi arbitralne przyjęcie jako komparatora zbiorczego [REDACTED]. W analizie nie rozważano, które ze stosowanych obecnie schematów będą najprawdopodobniej zastępowane przez technologię wnioskowaną ([REDACTED]). W ramach analizy wrażliwości przetestowano przyjęcie [REDACTED] – wnioski płynące z analizy nie uległy zmianie.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	W analizie klinicznej wykazano porównywalną skuteczność oraz profil bezpieczeństwa interwencji i komparatora. Pomimo braku różnic w skuteczności klinicznej, w ramach porównania pośredniego wykazano, że leczenie z udziałem podawanej co 2 miesiące terapii CAB LA + RPV LA wiąże się ze znamiennej wyższą satysfakcją pacjentów z leczenia oraz jego akceptacją w porównaniu z ww. parametrami uzyskanymi w grupie pacjentów leczonych doustną cART. W wyniku przeprowadzonej analizy [REDACTED] [REDACTED]
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z Wytocznymi AOTMiT. Podmiot odpowiedzialny przedstawił wspólną perspektywę MZ oraz NFZ. Minister Zdrowia jest realizatorem programu polityki zdrowotnej „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce” finansującym w jego ramach zakup leków ARV i testów diagnostycznych do monitorowania leczenia ARV. Natomiast Narodowy Fundusz Zdrowia odpowiada za m.in. finansowanie diagnostyki i specjalistycznej opieki ambulatoryjnej oraz leczenie w warunkach szpitalnych.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Podmiot odpowiedzialny w ramach analizy klinicznej (szczegóły rozdz. 4) przeprowadził porównanie pośrednie.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto dożywny horyzont czasowy. Należy jednak zaznaczyć, że ekstrapolacja danych dot. skuteczności klinicznej na tak długi okres wiąże się z ograniczeniami. W ramach analizy wrażliwości nie przetestowano alternatywnego, krótszego horyzontu czasowego.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Podmiot odpowiedzialny w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę deterministyczną oraz analizę probabilistyczną. Przetestowano łącznie 66 wariantów analizy (szczegóły AE podmiotu odpowiedzialnego, rozdz. 1.6.3.1).

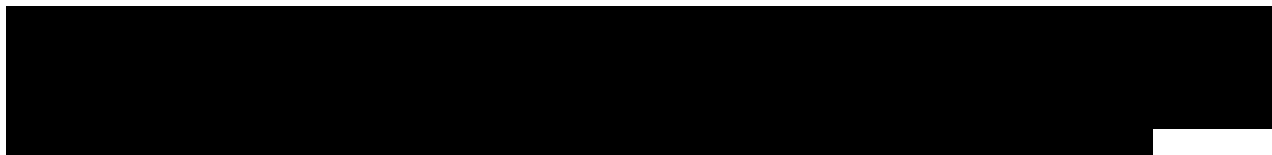
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu podmiotu odpowiedzialnego

W AE podmiotu odpowiedzialnego nie wskazano ograniczeń założeń i struktury modelu.

Ograniczenia zidentyfikowane przez Analityków:

1. Podmiot odpowiedzialny jako technikę analityczną wybrał analizę użyteczności kosztów. W analizie klinicznej wykazano natomiast porównywalną skuteczność oraz profil bezpieczeństwa interwencji i komparatora. Pomimo braku różnic w skuteczności klinicznej, w ramach porównania pośredniego wykazano, że leczenie z udziałem podawanej co 2 miesiące terapii CAB LA + RPV LA wiąże się ze znamienne wyższą satysfakcją pacjentów z leczenia oraz jego akceptacją (drugorzędowe punkty końcowe) w porównaniu z ww. parametrami uzyskanymi w grupie pacjentów leczonych doustną cART.

Jakość życia pacjentów stosujących doustną cART oraz pacjentów stosujących długo działającą terapię CAB LA + RPV LA została oceniona wyłącznie dla schematu stosowanego co miesiąc w ramach badań klinicznych ATLAS i FLAIR (podczas gdy przedmiot analizy stanowi schemat co dwumiesięczny). Pomiaru dokonywano przy użyciu kwestionariusza ogólnego SF-12,²¹ nie uzyskując statystycznie istotnych różnic pomiędzy interwencją a komparatorem (Murray 2020).



Biorąc pod uwagę, że zasadność przeprowadzenia CUA oparto na miarach dot. satysfakcji oraz [redacted], przedstawiona analiza wiąże się z ograniczeniami.

Ogólnie podejście do wyboru techniki analitycznej jest niejedolite – NICE wskazuje na ograniczenia analizy, jednak opiera rekomendację o wyniki CUA, natomiast agencje takie jak CADTH i SMC z uwagi na znaczną niepewność związaną z modelowaniem wskazały odpowiednio jako warunek zrównanie kosztów interwencji do najtańszego alternatywnego schematu doustnego oraz minimalizację kosztów względem indywidualnych schematów jako najbardziej odpowiednią technikę analityczną dla rozważanego problemu decyzyjnego. Natomiast australijska Agencja PBAC nie zaakceptowała analizy kosztów-korzyści (CBA) z uwagi na to, że nie uwzględniała ani nie pozwalała na zbadanie czynników, dla których wskazano na przewagę nad codzienną

²¹ Należy zaznaczyć, że kwestionariusz SF-12 jest narzędziem mniej czułym w porównaniu do kwestionariusza SF-36 i z uwagi na to, że jest kwestionariuszem ogólnym najprawdopodobniej nie jest wrażliwy na aspekty specyficzne dla osób zakażonych wirusem HIV takie jak np. stygmatyzacja.

²² Kwestionariusz SF-12 ocenia jakość życia i jest skróconą formą kwestionariusza SF-36. Skala SF-12 ocenia jakość życia w dwóch kategoriach: fizycznej i psychicznej. Kwestionariusz obejmuje 8 domen. Wyższy wynik wskazuje na lepsze funkcjonowanie. Wyniki dot. jakości życia uzyskane kwestionariuszem SF-12 i SF-36 mają jedynie ograniczone zastosowanie w analizie ekonomicznej, ponieważ nie są oparte na preferencjach. Możliwe jest jednak przekształcenie wyników ww. kwestionariuszy za pomocą algorytmu do kwestionariusza SF-6D oceniającego jakość życia, którego miarą jest użyteczność stanu zdrowia. SF-6D umożliwia uzyskanie lat życia skorygowanych o jakość (QALY) i wykorzystanie ich w analizie kosztów-użyteczności (Źródło: Brazier 2004).

doustną terapią antyretrowirusową (ART), m.in. jakości życia, zmniejszonego niepokoju związanego z codzienną terapią doustną lub strachu przed niezamierzonym ujawnieniem statusu HIV. PBAC uznał, że należałoby przeprowadzić pełną analizę kosztów-użyteczności, bądź podmiot odpowiedzialny winien zaakceptować analizę minimalizacji kosztów.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia zidentyfikowane przez podmiot odpowiedzialny (AE podmiotu odpowiedzialnego, rozdz. 1.7.1)

1. *Rozważana w niniejszej analizie interwencja (CAB LA + RPV LA Q2M) jest terapią nową stąd dane dotyczące licznych parametrów uwzględnionych w modelu są ograniczone. Przykładem mogą być tu dane dotyczące jakości życia w rozważanej populacji pacjentów: nie istnieją dane pochodzące z badań klinicznych dotyczących CAB LA + RPV LA pozwalające na zasilenie nimi wszystkich uwzględnionych w modelu ekonomicznym stanów. W związku z powyższym posilkowano się dostępnymi danymi literaturowymi w tym zakresie.*

Komentarz Analityka Agencji:

W analizie ekonomicznej przyjęto dożywotni horyzont czasowy, co jest zgodne z Wytycznymi AOTMiT. Należy jednak zaznaczyć, że ekstrapolacja danych dot. skuteczności klinicznej na tak długi okres wpływa na wiarygodność wyników analizy. Należy zauważyć, że w ramach analizy wrażliwości nie przetestowano alternatywnego, krótszego horyzontu czasowego.

2. *(...) w przypadku adherencji związanej z zastosowaniem rozważanej terapii długo działającej pomimo, iż oceniono ją w długim okresie obserwacji (96 tygodni), nie da się ich zweryfikować poprzez porównanie z adherencją w stosunku do innych długo działających terapii ARV, gdyż takowe nie istnieją. Niektóre parametry uwzględnione w modelu pochodzą z badań kwestionariuszowych, uznawanych powszechnie za źródło niższej wiarygodności. Należy jednak mieć na względzie niskowy charakter takich danych (np. ryzykowne zachowania seksualne czy związane ze stosowaniem doustnych środków odurzających), w przypadku których nie istnieje bardziej wiarygodny sposób uzyskania.*

Komentarz Analityka Agencji:

W oparciu o dane kliniczne, założono, że poziom adherencji dla terapii CAB LA + RPV LA wyniesie [REDACTED]. Natomiast w przypadku komparatora – doustnych leków cART, uwzględniono odbiegający od optymalnego zagregowany poziom adherencji (tj. redukcję adherencji) odnotowany w badaniu Akinwunmi 2021 wynoszący 23,8% (wariant podstawowy). Uzyskane wartości minimalna (20,7% – Włochy) i maksymalna (27,1% – Francja) zostały uwzględnione w deterministycznej analizie wrażliwości. Autorzy badania Akinwunmi 2021 ocenili adherencję 688 dorosłych pacjentów z Francji, Niemiec, Włoch i Wielkiej Brytanii dotkniętych HIV, badanie miało postać ankiety internetowej.

Uwzględnienie powyższych założeń jest związane z pewną niepewnością z uwagi na:

- brak długoterminowych danych z praktyki klinicznej pozwalających ocenić poziom adherencji dla technologii wnioskowanej; w modelu uwzględniono wysoką adherencję uzyskaną w badaniach klinicznych. Należy zaznaczyć, że w przypadku komparatora w badaniach klinicznych również uzyskiwana jest wysoka adherencja,
- warunki finansowania i organizacja świadczeń zdrowotnych może być inna w krajach uwzględnionych w badaniu Akinwunmi 2021, zatem w Polsce odnotowana adherencja może być inna,
- Akinwunmi 2021 było badaniem ankietowym przeprowadzonym w internecie, zatem badaniem o niskiej jakości.

Jednocześnie należy wskazać, że długodziałający schemat CAB LA + RPV może przynosić dodatkową korzyść, w populacji pacjentów z problemami w przestrzeganiu w zaleceń. Zgodnie z trwającym badaniem LATITUDE obejmujących populację 35 chorych z nieoptymalną adherencją, spośród 28 pacjentów z wykrywalną wirusową obciążeniem 16 (57%) osiągnęło supresję wirusologiczną po zastosowaniu CAB LA + RPV LA (mediana okresu obserwacji wyniosła 11 miesięcy).

Dodatkowe ograniczenia:

1. Analizowaną interwencję tj. CAB LA w dawce 600 mg + RPV LA w dawce 900 mg porównano z jednym uśrednionym komparatorem – złożoną terapią antyretrowirusową (cART). Dane kliniczne dla cART uzyskano z badań klinicznych, natomiast jako koszt przyjęto [REDACTED]

Nie wykazano różnic w skuteczności, zatem uwzględnienie [redacted] w tym obszarze nie wiąże się znacznymi ograniczeniami. Wątpliwości budzi natomiast arbitralne [redacted] Nie analizowano, które z obecnie stosowanych schematów będą najprawdopodobniej zastępowane przez technologię wnioskowaną, natomiast [redacted]

Należy jednak zaznaczyć, że w ramach analizy wrażliwości przetestowano [redacted] – wnioski płynące z analizy nie uległy zmianie. Ponadto, wskazano na stabilność cen leków antyretrowirusowych (Uzupełnienie, s. 11):

W odniesieniu do rozrzutu kosztów schematów ARV uwzględnionych w ramieniu komparatora należy nadmienić, iż wyniki postępowań przetargowych dotyczących zakupu poszczególnych leków ARV (na podstawie których w analizie ekonomicznej wyznaczono koszty poszczególnych schematów ARV, a w konsekwencji – [redacted]) wykazały stabilność cen leków antyretrowirusowych (niezmienne na przestrzeni roku koszty poszczególnych leków ARV – patrz Tabela 84 s. 112 w analizie ekonomicznej). Wobec braku zmienności kosztów schematów ARV uwzględnionych w ramieniu komparatora, celem przetestowania hipotetycznego rozrzutu tego parametru w deterministycznej analizie wrażliwości uwzględniono parametr dotyczący [redacted]

[redacted] ... Wnioski płynące z wyniku uzyskanego w takim scenariuszu były spójne z wnioskami płynącymi z wyników analizy podstawowej: terapia długo działająca kabotegrawir LA + ryłpiwirylna LA Q2M jest strategią efektywną kosztowo [redacted]

2. W analizie ekonomicznej uwzględniono wyłącznie jeden dostępny schemat CAB LA w dawce 600 mg + RPV LA w dawce 900 mg stosowany co dwa miesiące, poprzedzony doustnym leczeniem wprowadzającym CAB 30 mg + RPV 25 mg. Zakres przeprowadzonej analizy jest zgodny ze zleceniem.

Zgodnie z ChPL leku możliwy jest również schemat, w którym CAB w dawce 400 mg jest stosowany co miesiąc.

Zgodnie z obecnymi europejskimi wytycznymi zalecany jest schemat podawany co 2 miesiące, jednak zgodnie z zarówno opinią ekspertów klinicznych oraz informacjami w odnalezionych rekomendacjach refundacyjnych u niektórych pacjentów schemat stosowany co miesiąc może być preferowany. Mianowicie, zgodnie z rekomendacją SMC 2021 niektóre podgrupy pacjentów w grupie otrzymującej iniekcję CAB LA co 2 miesiące były bardziej narażone na niepowodzenie wirusologiczne i należy rozważyć rozpoczęcie leczenia od comiesięcznego dawkowania, aby zminimalizować to ryzyko. Wielowymiarowa analiza post hoc wszystkich trzech badań wykazała, że co najmniej dwa z następujących czynników wyjściowych stanowiły ryzyko niepowodzenia wirusologicznego:

- obecność mutacji związanych z wytworzeniem oporności na ryłpiwirynę,
- podtyp A6/A1 wirusa HIV-1 lub
- BMI >30 mg/m².

ChPL zaleca ostrożność w przypadku pacjentów z niepełną lub niepewną historią leczenia bez analizy oporności przed leczeniem, należy zachować ostrożność w przypadku obecności BMI ≥30 kg/m² lub podtypu A6/A1 HIV-1. Dostępność tylko kabotegrawiru 600 mg przyjmowanego co 2 miesiące nie pozwoliłaby tym pacjentom na rozpoczęcie od miesięcznej dawki 400 mg i uniemożliwiłaby elastyczność w dawkowaniu.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

W modelu istnieje możliwość weryfikacji oraz modyfikacji danych wejściowych oraz wszystkich obliczeń. W celu ujawnienia i korekty ewentualnych błędów związanych z obliczeniami w modelu przeprowadzono jego walidację wewnętrzną poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości wraz z analizą, czy uzyskane w ten sposób wyniki są prawidłowe oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzaniu tych samych danych do modelu. Walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów (AE podmiotu odpowiedzialnego: rozdz. 1.2.2).

Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem interwencji w rozważanej populacji.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania do przeglądu włączono publikację Parker 2021, w której oceniano efektywność kosztową stosowania terapii długo działającej CAB LA + RPV LA (podawanej w postaci iniekcji co 2 miesiące) w porównaniu z doustną złożoną terapią antyretrowirusową (cART) w populacji dorosłych pacjentów z supresją wirusologiczną w Kanadzie.

(...) Oszacowane w analizie Parker 2021 wyniki zdrowotne wyrażone w QALY były wyższe od uzyskanych w niniejszej analizie. Może to wynikać z faktu uwzględnienia w analizie Parker 2021 odmiennych danych klinicznych (dane z badań ATLAS i FLAIR), uwzględnienia dodatkowych założeń w zakresie użyteczności dotyczących wystąpienia chorób układu krążenia, odmiennych od polskich użyteczności w populacji ogólnej, a także niższej stopy dyskontowej dotyczącej efektów. Zaobserwowane różnice w zakresie danych kosztowych zawartych w publikacji Parker 2021 i niniejszej analizie są oczywiste i wynikają z odmiennych warunków finansowania i organizacji świadczeń zdrowotnych, odmiennej stopy dyskontowej dotyczącej kosztów i uwzględnionych kategorii kosztów. Ponadto autorzy analizy Parker 2021 nie dysponowali faktycznym kosztem ocenianej terapii CAB LA + RPV LA Q2M. Wyniki analizy Parker 2021 przy uwzględnieniu modułu transmisji choroby były korzystniejsze w porównaniu z wynikami bez wpływu transmisji HIV. Podobny kierunek wpływu transmisji zaobserwowano w niniejszej analizie (...)

Wnioski z analizy: Przy uwzględnieniu korzyści wynikających ze zmniejszenia transmisji wirusa w przyszłości, a także poprawy przestrzegania adherencji, terapia długo działająca CAB LA + RPV LA jest dominująca względem doustnej terapii antyretrowirusowej (AE podmiotu odpowiedzialnego: rozdz. 1.2.2, 1.7.2 oraz 3.1).

Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna modelu, odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność ocenianej interwencji w porównaniu z rozważanymi w ramieniu komparatora schematami ARV (AE podmiotu odpowiedzialnego: rozdz. 1.2.2).

W ramach uzupełnienia podmiot odpowiedzialny przeprowadził celowane, niesystematyczne przeszukanie polskich doniesień w zakresie długoterminowych danych dotyczących zdefiniowanego w analizie ekonomicznej komparatora. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono danych na temat wyników uzyskiwanych obecnie przez populację stosującą charakterystyczne dla polskiej praktyki klinicznej schematy ARV uwzględnione w ramieniu komparatora (Uzupełnienie, s. 13).

Zakres przeprowadzonej przez podmiot odpowiedzialny walidacji można uznać za wystarczający. W procesie weryfikacji nie zidentyfikowano innych analiz ekonomicznych dla przedmiotowej interwencji we wnioskowanym wskazaniu, z którymi można byłoby porównać wyniki ocenianej AE.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu podmiotu odpowiedzialnego do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny wyników.

Z uwagi na ograniczenia dot. przyjęcia zbiorczego komparatora i [REDAKTOWANE], a także ze względu na wątpliwości związane z przyjętymi, [REDAKTOWANE], będącymi podstawą przeprowadzenia CUA (szczegóły rozdział 5.3.1), przedstawiono zestawienie miesięcznych kosztów terapii.

Koszty miesięczne 15 najczęściej stosowanych schematów wyniosły od 779,77 zł do 3 202,69 zł. Najtańszym schematem jest Ritonavir/Darunavir/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil, należy jednak zaznaczyć, że jego koszt znacznie różni się od kosztów pozostałych schematów dostępnych w programie. Koszty miesięczne schematów raportowane w PPZ 2022-2026 i przyjęte w AE [REDAKTOWANE]. Koszt iniekcji przyjęto jako nieróżniący z uwagi na to, że założono iż będzie on rozliczany w ramach „kompleksowej ambulatoryjnej opieki specjalistycznej nad pacjentem zakażonym HIV, leczonym lekami antyretrowirusowymi (ARV)” rozliczanej przy pomocy kapitałowej stawki rocznej.

Tabela 34. Zestawienie miesięcznych kosztów schematów raportowanych w PPZ 2022-2026 (stan na dzień 17.08.2021 r.) i interwencji. Schematy zostały uszeregowane względem wielkości udziału w rynku.

Lp.	Schemat terapeutyczny	Koszt terapii jednego pacjenta na 1 miesiąc [PLN]
Interwencja – faza podtrzymująca		
1	Terapia długo działająca CAB LA + RPV LA/iniekcja	████████
Komparator		
1	Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir alafenamide	2 457,85
2	Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide	2 150,00
3	Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide	2 401,92
4	Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide	2 256,14
5	Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine	2 150,00
6	Dolutegravir Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide	3 202,69
7	Dolutegravir/Lamivudine	2 014,62
8	Dolutegravir Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil	1 817,89
9	Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil	1 846,37
10	Raltegravir Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide	2 886,52
11	Raltegravir Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil	1 975,83
12	Ritonavir Darunavir Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide	1 690,46
13	Ritonavir Darunavir Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil	779,77
14	Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil	2 483,43
15	Darunavir/Cobicistat Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide	2 633,13

5.4. Komentarz Agencji

W ramach analizy ekonomicznej podmiotu odpowiedzialnego przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, w ramach której porównano zastosowanie podawanej co 2 miesiące (Q2M) długo działającej terapii kabotegrawir LA (CAB LA) + ryliwiryna LA (RPV LA) z jednym uśrednionym komparatorem – złożoną terapią antyretrowirusową (cART). Dane kliniczne dla cART uzyskano z badań klinicznych, natomiast jako koszt ██████████ schematów ARV ██████████

W analizie klinicznej wykazano porównywalną skuteczność oraz profil bezpieczeństwa interwencji i komparatora. Pomimo braku różnic w skuteczności klinicznej, w ramach porównania pośredniego wykazano, że leczenie z udziałem podawanej co 2 miesiące terapii CAB LA + RPV LA wiąże się ze znamienne wyższą satysfakcją pacjentów z leczenia oraz jego akceptacją w porównaniu z ww. parametrami uzyskanymi w grupie pacjentów leczonych doustną cART. Ponadto, w ██████████

[REDAKTED], natomiast w badaniach klinicznych nie uzyskano istotnych różnic w odniesieniu do jakości życia mierzonej przy użyciu kwestionariusza ogólnego SF-12.

Zgodnie z oszacowaniami podmiotu odpowiedzialnego stosowanie schematu CAB LA + RPV LA w dożywotnim horyzoncie analizy w miejsce cART [REDAKTED] z perspektywy MZ + NFZ. Oszacowany ICUR dla porównania CAB LA + RPV LA Q2M vs cART wyniósł [REDAKTED] progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje na stabilność wniosków płynących z analizy podstawowej, technologia wnioskowana była [REDAKTED]. Zakres zmienności wyników wyniósł od ok. [REDAKTED]. Zgodnie z wynikami analizy probabilistycznej prawdopodobieństwo użyteczności kosztowej schematu CAB LA + RPV LA wyniosło ok. [REDAKTED].

Wśród głównych ograniczeń analizy należy wskazać przyjęcie zbiorczego komparatora i przyjęcie założeń dotyczących różnic w użytecznościach oraz różnic w adherencji pomiędzy terapią ocenianą a doustną. Na powyższe wskazano również w rekomendacjach refundacyjnych NICE 2022, CADTH 2020, SMC 2021, gdzie zwrócono uwagę na dużą niepewność uzyskanych wyników dot. użyteczności kosztowej wynikającą m.in. z braku długoterminowych danych oraz braku danych dotyczących różnic w adherencji. W rekomendacji kanadyjskiego CADTH warunkiem refundacji jest zrównanie kosztu kabotegawiru do najtańszego doustnego schematu przeciwretrowirusowego, natomiast w rekomendacjach angielskiego NICE oraz szkockiego SMC jako warunek refundacji wskazano wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka.

W analizie nie uwzględniono schematu stosowanego co miesiąc zgodnie z ChPL leku Vocabria, ze względu na to iż schemat CAB LA 400 mg + RPV LA 600 mg [REDAKTED].

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 według podmiotu odpowiedzialnego

Celem analizy było przeprowadzenie oszacowania wpływu na budżet płatnika publicznego (Minister Zdrowia, MZ) wprowadzenia finansowania podawanej co 2 miesiące długo działającej terapii kabotegrawir LA + ryłpiwiryna LA (CAB LA + RPV LA), która wskazana jest w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem upośledzenia odporności typu 1 (HIV-1) u dorosłych pacjentów z supresją wirusologiczną (HIV-1 RNA <50 kopii/ml), stosujących stały schemat leczenia przeciwretrowirusowego, bez rozpoznanej obecnie lub uprzednio oporności na leki z grupy nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NNRTI) lub inhibitorów integrazy (INI) i bez niepowodzenia wirusologicznego w wywiadzie, związanego z zastosowaniem tych leków.

Finansowanie ze środków publicznych terapii CAB LA + RPV LA proponowane jest w ramach programu polityki zdrowotnej „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce”.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Ministra Zdrowia (MZ) będącego realizatorem programu polityki zdrowotnej „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce” finansującym w jego ramach zakup leków antyretrowirusowych [4].

Z uwagi na brak współpłacenia pacjentów (świadczeniobiorców) za leki ujęte w niniejszym opracowaniu, perspektywa płatnika publicznego jest tożsama z perspektywą wspólną płatników: płatnika publicznego (MZ) i pacjentów.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym (I rok: I-XII 2022 r., II rok: I-XII 2023 r.).

Populacja

Populację docelową w analizie stanowią dorośli pacjenci zakażeni ludzkim wirusem upośledzenia odporności typu 1 (HIV-1), z supresją wirusologiczną (HIV-1 RNA <50 kopii/ml), stosujący stały schemat leczenia przeciwretrowirusowego, bez rozpoznanej obecnie lub uprzednio oporności na leki z grupy nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NNRTI) lub inhibitorów integrazy (INI) i bez niepowodzenia wirusologicznego w wywiadzie, związanego z zastosowaniem tych leków.

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący zakłada brak refundacji terapii długo działającej kabotegrawir LA + ryłpiwiryna LA (Vocabria + Rekambys).

Scenariusz nowy zakłada refundację terapii długo działającej kabotegrawir LA + ryłpiwiryna LA (Vocabria + Rekambys) u dorosłych pacjentów z supresją wirusologiczną (HIV-1 RNA <50 kopii/ml), stosujących stały schemat leczenia przeciwretrowirusowego, bez rozpoznanej obecnie lub uprzednio oporności na leki z grupy nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NNRTI) lub inhibitorów integrazy (INI) i bez niepowodzenia wirusologicznego w wywiadzie, związanego z zastosowaniem tych leków, w ramach programu polityki zdrowotnej „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce”.

Analiza wrażliwości

Podmiot odpowiedzialny przedstawił jednokierunkową analizę wrażliwości, uwzględniającą zmianę następujących parametrów: wzrost/spadek rocznych kosztów doustnych terapii antyretrowirusowych

stosowanych w programie, wzrost/spadek prognozowanej wielkości populacji pacjentów, u których terapia CAB LA + RPV LA zostanie zastosowana.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Punktem wyjścia w oszacowaniu populacji docelowej były dane na temat liczebności pacjentów objętych programem polityki zdrowotnej MZ w latach 2012-2019. Zestawiono dane dotyczące prognozowanej przez MZ liczebności pacjentów do objęcia programem polityki zdrowotnej w latach 2012-2023 (zaczepnięte z programów MZ „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce”) oraz dane Krajowego Centrum ds. AIDS na temat rzeczywistej liczebności pacjentów leczonych ARV w Polsce w ramach ww. programu w latach 2012-2019 (zaczepnięte ze Sprawozdań Krajowego Centrum ds. AIDS z harmonogramu realizacji programu polityki zdrowotnej MZ] i dane epidemiologiczne za 2019 r. zamieszczone na stronie KC ds. AIDS). Dla każdego zestawu danych skalkulowano liczbę uprzednio nieleczonych pacjentów rozpoczynających leczenie w danym roku oraz procentowy roczny wzrost liczby pacjentów objętych programem względem roku poprzedniego.

Szczegóły przedstawiono w rozdz. 1.4 AE podmiotu odpowiedzialnego. W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej.

Tabela 35. Oszacowanie rocznej liczebności populacji w ramach której przeprowadzono oszacowania analizy wpływu na budżet – wariant podstawowy (na podstawie BIA podmiotu odpowiedzialnego)

Etap oszacowań		Liczebność / odsetek	Komentarz / źródło danych
A.	Populacja	Rok 2022 – 10 877 Rok 2023 – 11 899	PPZ „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce”
B.	Wielkość udziałów w rynku	[REDAKOWANE]	Założenie podmiotu odpowiedzialnego
C.	Liczebność populacji docelowej	[REDAKOWANE]	A.*B.

Dawkowanie

W analizie przyjęto, że omawiana terapia trwa 12 miesięcy, przy czym pacjent rozpoczynający leczenie stosuje przez 1 miesiąc doustne leczenie wprowadzające z udziałem kabotegawiru i ryłpiwiryny, następnie w 2. i 3. miesiącu otrzymuje dawki początkowe kabotegawiru LA i ryłpiwiryny LA (w postaci wstrzyknięć domięśniowych), po czym począwszy od miesiąca 5. otrzymuje kabotegawir LA i ryłpiwirynę LA w postaci wstrzyknięć domięśniowych podawanych co 2 miesiące. Przyjęto, że pacjent z populacji docelowej stosuje się do zaleceń dotyczących dawkowania (adherencja [REDAKOWANE] – założenie konserwatywne, maksymalizujące wydatki płatnika publicznego).

Koszty

W BIA podmiotu odpowiedzialnego uwzględniono wyłącznie koszty leków:

- ocenianego schematu Vocabria + Rekambys: długo działający kabotegawir LA, 600 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu + ryłpiwiryna LA, 900 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, w postaci iniekcji domięśniowych podawanych co 2 miesiące. Terapia CAB LA + RPV LA poprzedzona jest trwającym 1 miesiąc (co najmniej 28 dni) doustnym leczeniem wprowadzającym z udziałem kabotegawiru (produkt leczniczy Vocabria, tabletki powlekane 30 mg) i ryłpiwiryny (tabletki powlekane 25 mg);

[REDAKOWANE] terapii antyretrowirusowych wg danych Krajowego Centrum ds. AIDS,

[REDAKOWANE]

[REDAKOWANE]

[REDAKOWANE]

[REDAKOWANE]

[REDAKOWANE]

[REDAKOWANE]

Ponadto, przyjęto następujące założenia (szczegóły: BIA, rozdz. 1.5.2.):

(...) rozważana populacja leczona jest również z udziałem innych schematów ARV, co wynika z konieczności dopasowywania leczenia do indywidualnych potrzeb chorych. Jednak inne terapie stosowane są z mniejszą częstotliwością (na co wskazują dane Krajowego Centrum ds. AIDS), stąd w niniejszej analizie przyjęto upraszczające założenie, iż przedstawione wyżej schematy ARV stanowią aktualną praktykę w rozważanej populacji docelowej. Nie uwzględniono ewentualnych kosztów działań niepożądanych, ponieważ występują one rzadko.

Udziały w rynku

Założono, że w przypadku refundacji terapii długo działającej kabotegrawir LA + ryłpiwiryna LA (Vocabria + Rekambys) przejmie [REDAKTOWANE] schematów ARV, [REDAKTOWANE] w ramach programu polityki zdrowotnej „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce na lata 2017-2021”.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min.-maks.)	II rok (min.-maks.)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku*	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

* Zgodnie z BIA, rozdz. 1.4.1: Przedstawiona populacja docelowa (tj. populacja uprzednio leczonych dorosłych pacjentów z supresją wirusologiczną (HIV-1 RNA <50 kopii/ml) stosujących stały schemat leczenia przeciwretrowirusowego, bez rozpoznanej obecnie lub uprzednio oporności na leki z grupy nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NNRTI) lub inhibitorów integrazy (INI) i bez niepowodzenia wirusologicznego w wywiadzie związanego z zastosowaniem tych leków) to równocześnie populacja zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym, a więc populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.

** W analizie wrażliwości przyjęto arbitralnie spadek/wzrost o 10% prognozowanej wielkości populacji pacjentów.

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych terapii długo działającej kabotegrawir LA + ryłpiwiryna LA (Vocabria + Rekambys) w ramach programu polityki zdrowotnej „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce [REDAKTOWANE]

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania podmiotu odpowiedzialnego – analiza podstawowa

Kategoria kosztów	Perspektywa MZ [zł]	
	I rok	II rok
Scenariusz istniejący		
Koszty wnioskowanego leku	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty pozostałe**	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty sumaryczne	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Scenariusz nowy		
Koszty wnioskowanego leku	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty pozostałe**	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty sumaryczne	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty inkrementalne		
Koszty wnioskowanego leku	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty pozostałe**	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty sumaryczne	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

** jako koszty pozostałe uwzględniono [redacted] terapii antyretrowirusowych wg danych Krajowego Centrum ds. AIDS (szczegóły rozdz. 2.1.1 raportu)

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet podmiotu odpowiedzialnego

Tabela 38. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	<p>W BIA przyjęto prognozowane liczebności populacji docelowej dostarczone przez firmę GSK Services Sp. z o.o.: [redacted] Jak wskazano w uzupełnieniu analiz: [redacted]</p> <p>Według stanowisk eksperckich liczebność populacji docelowej może się znacznie wahać, [redacted]</p> <p>[redacted] Dr hab. n. med. Tomasz Smiatacz oszacował, że spośród ok. 7 000 pacjentów ze wskazaniem zarejestrowanym dla produktu leczniczego Vocabria²³, oceniana technologia będzie stosowana po objęciu jej refundacją u 5 do 20% (co daje od 350 do 1400 osób). Według szacunków własnych Dr n. med. Grażyny Cholewińskiej-Szymańskiej wśród pacjentów ze wskazaniem rejestracyjnym liczba pacjentów, u których oceniana technologia będzie stosowana po objęciu jej refundacją, może wynieść od 116 do 644 pacjentów rocznie.</p>
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	<p>W analizie przyjęto uproszczone założenie, że technologia wnioskowana przejmie udziały [redacted], co jest pewnym ograniczeniem analizy, tym bardziej, że nie przetestowano scenariusza, w którym przejęte byłyby udziały wszystkich dostępnych schematów, na którą to możliwość wskazują eksperci (rozdz. 3.4.2). Według szacunków własnych Dr hab. n. med. Tomasza Smiatacza, oceniana technologia może przejąć 1-15% udziałów wszystkich technologii dostępnych w ramach programu. Dr n. med. Grażyna Cholewińska-Szymańska wskazała, że dotychczas nie ma wyróżnionych schematów, z których będzie następowało „przełączenie” czyli wymiana terapii na CAB+RPV. Dotychczas rocznie około 10-15% pacjentów HIV/AIDS zmienia terapie ARV, ale jest to związane z wieloma czynnikami (...).</p>

²³ Pacjenci dorośli z HIV-1 leczeni w Polsce bez rozpoznanej obecnie lub uprzednio oporności na leki z grupy nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NNRTI) lub inhibitorów integrazy (INI) i bez niepowodzenia wirusologicznego w wywiadzie, związanego z zastosowaniem tych leków

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	Nd	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	Nd	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	Nd	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	Nd	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwość w zakresie zmiany liczebności populacji oraz zmiany kosztów doustnej cART. W analizie wrażliwości nie przetestowano wariantu uwzględnionego w AE „Miesięczny koszt doustnej cART: ██████████ ██████████ Jednak jak wskazano w uzupełnieniu analiz: warianty dotyczące wzrostu/spadku o 10% rocznych kosztów doustnych terapii antyretrowirusowych stosowanych w programie polityki zdrowotnej (...) dotyczyły większej zmiany kosztów cART w porównaniu z parametrem „Miesięczny koszt doustnej cART: ██████████ ██████████

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę

1. Potencjalnym ograniczeniem analizy są koszty leków wchodzących w skład rozważanych schematów ARV. Wynika to z faktu, iż zakup leków antyretrowirusowych podawanych pacjentom w ramach programu polityki zdrowotnej „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce” prowadzony jest w ramach postępowań o udzielenie zamówień publicznych. A zatem koszty ponoszone przez płatnika publicznego (Ministra Zdrowia będącego realizatorem programu) na leki ARV są zmienne nawet w obrębie tej samej substancji czynnej bądź produktu leczniczego. Dodatkowo liczba takich postępowań o udzielenie zamówień publicznych w ciągu roku zależy od zapotrzebowania pacjentów na konkretną substancję czynną, co oznacza, że w ciągu jednego roku ten sam lek może generować różne wydatki płatnika publicznego. W celu przedstawienia aktualnych kosztów płatnika publicznego w ramach analizy podstawowej przyjęto koszty poszczególnych substancji czynnych/preparatów złożonych wyznaczonych w oparciu o najbardziej aktualne (biorąc pod uwagę datę publikacji) ogłoszenia o przetargach zamieszczone na stronie internetowej Zakładu Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia. W ramach analizy wrażliwości przetestowano niniejszy parametr poprzez rozważenie wzrostu/spadku o 10% rocznych kosztów uwzględnionych w analizie aktualnie stosowanych terapii ARV w Polsce względem aktualnych kosztów badanych w analizie podstawowej.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

1. W BIA nie zachowano spójności z AE w zakresie adherencji. W AE przyjęto redukcję adherencji schematów w tabletkach o 23,8%, natomiast w BIA: *Przyjęto, że pacjent z populacji docelowej stosuje się do zaleceń dotyczących dawkowania (adherencja ██████████ – założenie konserwatywne, maksymalizujące wydatki płatnika publicznego)* (BIA s. 17) zarówno dla technologii wnioskowanej oraz obecnie dostępnych schematów podawanych doustnie. Jednak jak wskazano w uzupełnieniu analiz: *w analizie ekonomicznej*

redukcja adherencji [REDAKTOWANE], a nie na koszty (z uwagi na sposób organizacji leczenia ARV w Polsce (pacjenci odbierają z ośrodków prowadzących terapię osób żyjących z HIV i chorych na AIDS leki antyretrowirusowe w ilości przepisanej przez lekarza prowadzącego) i perspektywę analizy (płatnik publiczny ponosi pełny koszt doustnej cART bez względu na to, czy pacjent przyjął wszystkie dawki w określonym czasie i w zalecanych warunkach czy też nie)). Z kolei w analizie wpływu na budżet określającej konsekwencje finansowe wprowadzenia finansowania ocenianej technologii w polskim systemie opieki zdrowotnej, wspomniany parametr nie wpływa na wyniki BIA.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W jednokierunkowej analizie wrażliwości przetestowano zmianę rocznych kosztów doustnych terapii antyretrowirusowych stosowanych w programie oraz zmianę prognozowanej wielkości populacji pacjentów, u których terapia CAB LA + RPV LA zostanie zastosowana.

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania podmiotu odpowiedzialnego – analiza wrażliwości

Parametr zmieniony w analizie wrażliwości	Perspektywa MZ [zł]	
	I rok	II rok
Wariant podstawowy	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Zmiana rocznych kosztów doustnych terapii antyretrowirusowych stosowanych w programie	wzrost o 10 %	[REDAKTOWANE]
	spadek o 10%	[REDAKTOWANE]
Zmiana prognozowanej wielkości populacji pacjentów, u których terapia CAB LA + RPV LA zostanie zastosowana	wzrost o 10 %	[REDAKTOWANE]
	spadek o 10%	[REDAKTOWANE]

Według analizy wrażliwości [REDAKTOWANE] względem analizy podstawowej następuje w przypadku założenia wzrostu wielkości populacji o 10% - wydatki wyniosą odpowiednio [REDAKTOWANE] w I i II roku refundacji, a także w przypadku założenia spadku o 10% rocznych kosztów doustnych terapii antyretrowirusowych stosowanych w programie – [REDAKTOWANE] wyniosą blisko [REDAKTOWANE] w I roku refundacji i ponad [REDAKTOWANE] w II roku refundacji.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu podmiotu odpowiedzialnego nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny wyników.

6.4. Komentarz Agencji

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzona przez podmiot odpowiedzialny wykazała [REDAKTOWANE] w przypadku rozpoczęcia finansowania leku Vocabria (stosowanego w skojarzeniu z lekiem Rekambys) w ramach PPZ [REDAKTOWANE]. W przypadku wzrostu wielkości populacji o 10% [REDAKTOWANE] wyniosą odpowiednio [REDAKTOWANE].

Należy zwrócić uwagę, że w analizie przyjęto uproszczone założenie, że technologia wnioskowana przejmie udziały [REDAKTOWANE] co jest pewnym ograniczeniem analizy, tym bardziej, że nie przetestowano scenariusza, w którym przejęte byłyby udziały wszystkich dostępnych schematów, na którą to możliwość wskazują eksperci (rozdz. 3.4.2). Według szacunków własnych Dr hab. n. med. Tomasza Smiatacza, oceniania technologia może przejąć 1-15% udziałów wszystkich technologii dostępnych w ramach programu. Dr n. med. Grażyna Cholewińska-Szymańska wskazała, że *dotychczas nie ma wyróżnionych schematów, z których będzie następowało „przełączenie” czyli wymiana terapii na CAB+RPV. Dotychczas rocznie około 10-15% pacjentów HIV/AIDS zmienia terapie ARV, ale jest to związane z wieloma czynnikami (...).*

7. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Vocabria we wskazaniu leczenia zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (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/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/home.html>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 29.12.2021 r. oraz 9.01.2022 r. przy zastosowaniu słów kluczowych cabotegravir/Vocabria. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji pozytywnych i 2 rekomendacje negatywne. Odnaleziono również niemiecką rekomendację G-BA 2021, według której dodatkowa korzyść dla leku Vocabria stosowanego w skojarzeniu z ryłpiwiryną względem komparatorów nie została udowodniona. Warto zauważyć, że jeżeli G-BA uzna, że oceniany produkt leczniczy nie przynosi żadnych dodatkowych korzyści w stosunku do technologii alternatywnej, roczne koszty leczenia nie mogą przekraczać kosztów odpowiedniego komparatora.²⁴

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na kabotegrawir w skojarzeniu z ryłpiwiryną jest nie gorszy niż obecnie stosowanie doustne schematy przeciwretrowirusowe. W rekomendacjach NICE 2022, CADTH 2020, SMC 2021 zwrócono uwagę na dużą niepewność uzyskanych wyników dotyczących użyteczności kosztowej, wynikającą m.in. z braku długoterminowych danych oraz braku danych dotyczących różnic w adherencji terapii ocenianej a terapii doustnej. W rekomendacji kanadyjskiej CADTH 2020 warunkiem refundacji jest zrównanie kosztu kabotegrawiru do najtańszego doustnego schematu przeciwretrowirusowego, natomiast w angielskiej rekomendacji NICE 2022 oraz szkockiej SMC 2021 jako warunek refundacji wskazano wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka.

W negatywnej irlandzkiej rekomendacji NCPE 2021 (ocena w oparciu o przeglądu typu *Rapid Review*) zalecono, aby kabotegrawir w skojarzeniu z ryłpiwiryną nie był refundowany przy zaproponowanej cenie. W australijskiej negatywnej rekomendacji PBAC 2021 zauważono, że przedstawiona analiza ekonomiczna, tj. kosztów-korzyści (CBA), nie uwzględniała i nie pozwalała na zbadanie czynników, dla których wskazywano na przewagę ocenianego schematu nad codzienną doustną terapią antyretrowirusową, m.in. jakości życia, zmniejszonego niepokoju związanego z codzienną terapią doustną lub strachu przed niezamierzonym ujawnieniem statusu HIV. PBAC uznał, że każde ponowne złożenie wniosku, powinno być poparte pełną analizą kosztów-użyteczności bądź zaakceptowaniem przez podmiot odpowiedzialny minimalizacji kosztów.

We wszystkich rekomendacjach z wyjątkiem HAS 2021 wskazanie jest zgodne z zarejestrowanym. Natomiast w rekomendacji HAS zawężono populację względem zarejestrowanego wskazania, do pacjentów u których stały schemat leczenia przeciwretrowirusowego jest stosowany co najmniej 6 miesięcy (w ChPL nie określono minimalnego czasu stosowania tego schematu), a liczba komórek CD4+ wynosi powyżej 200/mm³. W opinii francuskiej Agencji korzyść terapeutyczna w pozostałych populacjach objętych wskazaniem zarejestrowanym jest niewystracająca i nie pozwala na refundację.

W odnalezionych rekomendacjach występują różnice w zakresie ocenianego leczenia podtrzymującego. Rekomendacja CADTH 2020 dotyczy schematu CAB LA 400 mg + RPV 600 mg stosowanego co miesiąc. Z kolei rekomendacje Agencji europejskich oraz australijskiej PBAC dot. leczenia podtrzymującego stosowanego co dwa miesiące z uwagi na złożony wniosek refundacyjny bądź oświadczenie podmiotu odpowiedzialnego o braku wprowadzania na rynek schematu stosowanego co miesiąc. Należy zaznaczyć, że HAS oraz SMC wskazywały na to, że schemat CAB LA 400 mg + RPV 600 mg stosowany co miesiąc powinien być dostępny. Zgodnie z rekomendacją SMC 2021 niektóre podgrupy pacjentów w grupie otrzymującej iniekcję CAB LA co

²⁴ Źródło: <https://www.g-ba.de/english/benefitassessment/>

2 miesiące były bardziej narażone na niepowodzenie wirusologiczne i należy rozważyć rozpoczęcie leczenia od comiesięcznego dawkowania, aby zminimalizować to ryzyko. Dostępność tylko kabotegrawiru 600 mg przyjmowanego co 2 miesiące nie pozwoliłaby tym pacjentom na rozpoczęcie od miesięcznej dawki 400 mg i uniemożliwiłaby elastyczność w dawkowaniu.

Podejście do komparatorów jest niejednolite zarówno w odniesieniu do schematów uwzględnionych w analizach jak i wyznaczonych kosztów. Dla przykładu, w rekomendacji CADTH 2020 wskazano, że przyjęcie jako pojedynczego komparatora kombinacji doustnych schematów ART zwiększa niepewność uzyskanych wyników. W analizach przedłożonych przez podmiot odpowiedzialny, aby skonstruować jeden reprezentatywny komparator, połączono dziewięć najczęściej stosowanych schematów leków przeciwretrowirusowych w Kanadzie, koszt komparatora stanowiła średnia ważona cen każdego z uwzględnionych schematów.

Z kolei agencja NICE uznała przyjęcie uśrednionego komparatora za akceptowalne z uwagi na różnorodność ART stosowanych w całym kraju. Ponadto, NICE uznała to podejście za właściwe, ponieważ wszystkie doustne ART są uważane za podobne pod względem skuteczności. Warto zauważyć, że jako komparator wybrano doustne ART, na które przechodzi większość osób żyjących z HIV-1 w przypadku uzyskania supresji wirerii. Koszt komparatora wyznaczono w oparciu o prostą średnią arytmetyczną cen uwzględnionych schematów. Komitet stwierdził, że podejście podmiotu odpowiedzialnego do wyznaczenia kosztu komparatora jest dopuszczalne.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 40. Rekomendacje refundacyjne dla substancji czynnej kabotegrawir

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2020 (Kanada)	Zakażenie wirusem HIV-1 u dorosłych z supresją wirusologiczną (HIV-1 RNA <50 kopii/ml)	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowa.</p> <p><u>Warunki refundacji</u></p> <p>Kryteria rozpoczęcia leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> Pacjenci rozpoczynający leczenie kabotegrawirem w tabletkach w skojarzeniu z ryłpiwiryną muszą: <ol style="list-style-type: none"> mieć ukończone 18 lat osiągnąć supresję wirusologiczną, zdefiniowaną jako poziom kwasu rybonukleinowego (RNA) HIV-1 (miano wirusa) mniejszy niż dolna granica wykrywalności (zwykle 50 kopii/ml). <p>Kryteria kontynuowania leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> Odpowiedź na leczenie kabotegrawirem z ryłpiwiryną w iniekcjach należy oceniać co sześć miesięcy. Odpowiedź na leczenie definiuje się jako utrzymanie supresji wirusologicznej (zgodnie z definicją w Kryteriach Rozpoczęcia 1.2). <p>Kryteria zaprzestania leczenia</p> <p>Leczenie kabotegrawirem w skojarzeniu z ryłpiwiryną należy przerwać, jeśli istnieją dowody na którekolwiek z poniższych:</p> <ol style="list-style-type: none"> trwała utrata supresji wirusologicznej (zgodnie z definicją w Kryteriach Rozpoczęcia 1.2) rozwój oporności na którykolwiek lek ze schematu leczenia zdarzenia niepożądane prowadzące do braku tolerancji któregoś z leków schematu leczenia brak utrzymania adherencji do któregoś z leków schematu leczenia. <p>Warunki przepisywania</p> <ol style="list-style-type: none"> Pacjent musi pozostawać pod opieką lekarza doświadczonego w prowadzeniu pacjentów z HIV. <p>Warunki cenowe</p> <ol style="list-style-type: none"> Koszt kabotegrawiru z ryłpiwiryną nie powinien przekraczać całkowitego kosztu planu leczenia najmniej kosztownym alternatywnym schematem refundowanym w leczeniu HIV-1 u dorosłych. <p><u>Interwencja</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Doustne leczenie wprowadzające CAB 30 mg + RPV 25 mg Dawka początkowa w postaci wstrzyknięć CAB LA 600 mg + RPV LA 900 mg Dawka podtrzymująca w postaci wstrzyknięć CAB LA 400 mg + RPV LA 600 mg, stosowana co miesiąc. <p><u>Uzasadnienie</u></p> <ol style="list-style-type: none"> CADTH dokonał oceny dwóch randomizowanych, otwartych, wielośrodkowych, kontrolowanych badań fazy III typu non-inferiority z udziałem dorosłych z zakażeniem HIV-1. Do badania FLAIR włączono pacjentów, którzy nie byli dotychczas leczeni przeciwretrowirusowo (ang. <i>Antiretroviral Therapy</i>, ART), natomiast w badaniu ATLAS włączano pacjentów stabilnych uprzednio leczonych ART. W obu badaniach pacjenci z supresją wirusologiczną zostali losowo przydzieleni do zmiany leczenia na kabotegrawir z ryłpiwiryną lub kontynuowania dotychczasowej doustnej terapii ART.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>W badaniach wykazano, że schemat kabotagrawiru z ryłpiwiryną jest nie gorszy w porównaniu z doustnymi schematami ART pod względem osiągnięcia niepowodzenia wirusologicznego (odsetek pacjentów z mianem wirerii HIV-1 ≥ 50 kopii/ml) w 48. tygodniu, margines porównywalności określono na poziomie 6%.</p> <p>2. Przy podanej cenie schemat kabotagrawir + ryłpiwiryna (średni dzienny koszt = 39,76 \$) jest droższy niż najtańszy doustny schemat ART (dolutegrawir [Tivicay] plus emtrycytabina i fumaran dizoproksylu tenofowiru [Truvada], dzienny koszt = 27,14 \$), zalecany przez Ministerstwo Zdrowia i Pomocy Humanitarnej Stanów Zjednoczonych (ang. <i>U.S. Department of Health and Human Services</i>).</p> <p>Wyniki analizy kosztów-użyteczności podmiotu odpowiedzialnego wskazują, w oparciu o dowody kliniczne, że kabotagrawir z ryłpiwiryną wiąże się z niższymi kosztami i wyższą liczbą lat życia skorygowanych o jakość (QALY) niż zbiorczy komparator[^] (ang. <i>pooled comparator</i>). CDEC stwierdził jednak znaczną niepewność związaną z przewidywanym zyskiem QALY. CADTH nie było w stanie w pełni odnieść się do ograniczeń w strukturze modelu podmiotu odpowiedzialnego i niepewności dotyczącej długoterminowego (> 48 tygodni) utrzymania supresji wirusa u osób leczonych kabotagrawirem i ryłpiwiryną.</p> <p>Wśród zidentyfikowanych głównych ograniczeń wskazano, m.in., iż:</p> <ul style="list-style-type: none"> - przedstawiony model ekonomiczny nie odzwierciedla zindywidualizowanego charakteru leczenia HIV i może prowadzić do przeszacowania oszczędności związanych z kabotagrawirem i ryłpiwiryną. - Podmiot odpowiedzialny założył zmniejszone przestrzeganie zaleceń wyłącznie w grupie stosującej doustne ART i jednocześnie założono, że niska adherencja zmniejszyłaby supresję wirerii oraz zwiększyłaby prawdopodobieństwo powrotu wirerii. Brak jest dowodów klinicznych na poparcie powyższych założeń. <p>Dodatkowo niepewność uzyskanych wyników zwiększył brak informacji na temat potencjalnych kosztów związanych ze sposobem podania tj. iniekcjami kabotegrawiru z ryłpiwiryną i przyjęcie jako pojedynczego komparatora kombinacji doustnych schematów ART.</p> <p><u>^Komparator</u></p> <p>Aby skonstruować jeden reprezentatywny komparator, połączono dziewięć najczęściej stosowanych schematów leków przeciwretrowirusowych w Kanadzie: Dovato; Bktaryv; Genvoya; Juluca; Triumeq; Tivicay + emtrycytabina/tenofowir (generyki); Odefsey; Prezcoibix + emtrycytabina/tenofowir (generyki); Symtuza.</p> <p>Koszt komparatora stanowiła średnia ważona cen każdego z uwzględnionych schematów. Efektywność oparto o wyniki analizy zbiorczej skuteczności i bezpieczeństwa z badań klinicznych ATLAS oraz FLAIR. Do kombinacji włączono cztery schematy ART, których nie otrzymywali pacjenci w badaniach.</p>
G-BA 2021 (Niemcy)	<p>Leczenie zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1) u dorosłych pacjentów z supresją wirusologiczną (HIV-1 RNA <50 kopii/ml), stosujących stały schemat leczenia przeciwretrowirusowego, bez rozpoznanej obecnie lub uprzednio oporności na leki z grupy nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NNRTI) lub inhibitorów integrazy (INI) i bez niepowodzenia wirusologicznego w wywiadzie, związanego z zastosowaniem tych leków</p>	<p><u>Dodatkowa korzyść produktu leczniczego w odniesieniu do komparatorów</u></p> <p>Dodatkowa korzyść nie została udowodniona*</p> <p><u>Interwencja</u></p> <p>Doustne leczenie wprowadzające CAB + RPV</p> <p>Leczenie podtrzymujące w postaci wstrzyknięć CAB LA + RPV LA, podczas oceny kosztów nie uwzględniono schematu stosowanego co miesiąc z uwagi na brak dostępności na niemieckim rynku.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Nie przedstawiono adekwatnych danych potrzebnych do oceny dodatkowych korzyści terapeutycznych.</p> <p>Brak dostępnych danych dla punktów końcowych: umieralność, chorobowość, jakość życia, zdarzenia niepożądane.</p> <p><u>Komparator</u></p> <p>Jako technologię alternatywną uznano leki zarejestrowane w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1).</p> <p>Ze względu na różne możliwe schematy leczenia nie przedstawiono kosztów wszystkich możliwych terapii, ale przedstawiono roczne koszty terapii niedrożej (newirapina + lamiwudyna / dizoproksyl tenofowiru) i drogiej (marawirok + abakawir + emtrycytabina).</p>
HAS 2021 (Francja)	<p>Leczenie zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1) u dorosłych pacjentów z supresją wirusologiczną (HIV-1 RNA <50 kopii/ml), stosujących stały schemat leczenia przeciwretrowirusowego, bez rozpoznanej obecnie lub</p>	<p>Rekomendacja pozytywna dla wskazania leczenia zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1) u dorosłych pacjentów z supresją wirusologiczną (HIV-1 RNA <50 kopii/ml), stosujących stały schemat leczenia przeciwretrowirusowego przez co najmniej 6 miesięcy z liczbą komórek CD4+ powyżej 200/mm³, bez rozpoznanej obecnie lub uprzednio oporności na leki z grupy nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NNRTI) lub inhibitorów integrazy (INI) i bez niepowodzenia wirusologicznego w wywiadzie, związanego z zastosowaniem tych leków.</p> <p>Rekomendacja negatywna dla innych populacji.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	<p>upřednio oporności na leki z grupy nienukleozydowych inh bitorów odwrotnej transkryptazy (NNRTI) lub inhibitorów integrazy (INI) i bez niepowodzenia wirusologicznego w wywiadzie, związanego z zastosowaniem tych leków</p>	<p><u>Interwencja</u> Doustne leczenie wprowadzające CAB 30 mg + RPV 25 mg. Dawka podtrzymująca w postaci wstrzyknięć CAB LA 600 mg + RPV LA 900 mg, stosowana co dwa miesiące (wniosek). Komisja zwróciła uwagę iż CAB LA 400 mg + RPV LA 600 mg stosowany co miesiąc powinien być dostępny.</p> <p><u>Korzyść terapeutyczna – Service Médical Rendu (SMR)</u> Stosunek skuteczność/działania niepożądane produktu leczniczego Vocabria (kabotegrawir) w połączeniu z rylpiwiryną jest wysoki jedynie u dorosłych:</p> <ul style="list-style-type: none"> – z supresją wirusologiczną (miano wirusa <50 kopii/ml) stosujących stałą terapię przeciwretrowirusową przez co najmniej 6 miesięcy, – z liczbą komórek CD4+ powyżej 200/mm³, – bez rozpoznanej obecnej lub wcześniejszej oporności i bez historii niepowodzenia wirusologicznego na leki z grupy NNRTI i INI. <p>Komisja uznaje, że lek Vocabria przynosi wysoką korzyść terapeutyczną ww. populacji, jednak SMR jest niewystraszająca by uzasadnić refundację w pozostałych populacjach objętych wskazaniem zarejestrowanym.</p> <p><u>Dodatkowa korzyść terapeutyczna – Amélioration du service médical rendu (ASMR)</u> Uwzględniając:</p> <ul style="list-style-type: none"> – wykazaną nie gorszą skuteczność skojarzenia kabotegrawir + rylpiwiryna w odniesieniu do standardowej doustnej terapii trójskładnikowej pod względem wystąpienia niepowodzenia wirusologicznego w 48. tygodniu, – wykazaną nie gorszą skuteczność schematu podawanego co dwa miesiące w porównaniu ze schematem podawanym co miesiąc, ale wyższe ryzyko wystąpienia niepowodzenia wirusologicznego i oporności w schemacie dwumiesięcznym niż w schemacie miesięcznym, – długi okres półtrwania produktów pozwalający na rozmieszczenie dawek, – stosunkowo korzystny profil bezpieczeństwa, choć podanie leku charakteryzuje się dużą częstością reakcji w miejscu wstrzyknięcia, – stosunkowo niską barierę genetyczną, w szczególności w porównaniu z rylpiwiryną, z ryzykiem pojawienia się oporności (>50%) na leki ze schematu w przypadku niepowodzenia wirusologicznego i pojawienia się oporności krzyżowej na 2 klasy terapeutyczne (INI i NNRTI), – brak wykazanego wpływu leczenia na poprawę zachorowalności i śmiertelności, jakości życia i przestrzegania zaleceń w porównaniu z kontynuacją konwencjonalnej potrójnej lub podwójnej terapii doustnej, – brak danych klinicznych pozwalających na ocenę korzyści z terapii u pacjentów z trudnościami w przestrzeganiu zaleceń, którzy teoretycznie mogliby skorzystać z ocenianej technologii, <p>Komisja uważa, że terapia kabotegrawir + rylpiwiryna nie przynosi dodatkowej rzeczywistej korzyści (ASMR V) w leczeniu pacjentów zakażonych wirusem HIV-1, z supresją wirusologiczną, w porównaniu z dostępnymi technologiami alternatywnymi (doustna terapia potrójna i podwójna).</p> <p><u>Prośba o przekazanie danych</u> Komisja chciałaby otrzymać wyniki 96-tygodniowego badania ATLAS-2M, gdy tylko będą one dostępne, jednak maksymalnie w przeciągu 1 roku oraz szczegółową analizę czynników ryzyka niepowodzenia leczenia i wystąpienia oporności na terapię. Komisja prosi także o przekazanie danych z otrzymanych lub trwających badań obserwacyjnych, w szczególności danych zbieranych w ramach planu zarządzania ryzykiem.</p>
<p>NCPE 2021 (Irlandia)</p>	<p>Leczenie zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1) u dorosłych pacjentów z supresją wirusologiczną, stosujących stały schemat leczenia przeciwretrowirusowego, bez rozpoznanej obecnie lub upřednio oporności na leki z grupy nienukleozydowych inh bitorów odwrotnej transkryptazy (NNRTI) lub inhibitorów integrazy (INI) i bez niepowodzenia wirusologicznego</p>	<p>Rekomendacja negatywna. Wynik przeglądu typu Rapid Review: Pełna ocena HTA nie jest zalecana. NCPE zaleca, aby kabotegrawir w skojarzeniu z rylpiwiryną nie był refundowany przy zaproponowanej cenie.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	w wywiadzie, związanego z zastosowaniem tych leków	
NICE 2022 (Anglia)	Leczenie zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1) u dorosłych pacjentów z supresją wirusologiczną (HIV-1 RNA <50 kopii/ml), stosujących stały schemat leczenia przeciwretrowirusowego, bez rozpoznanej obecnie lub uprzednio oporności na leki z grupy nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NNRTI) lub inhibitorów integrazy (INI) i bez niepowodzenia wirusologicznego w wywiadzie, związanego z zastosowaniem tych leków	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowa.</p> <p>Produkt leczniczy jest rekomendowany wyłącznie przy wprowadzeniu zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (Patient Access Scheme, PAS) – rabatu cenowego.</p> <p><u>Interwencja</u> Doustne leczenie wprowadzające CAB 30 mg + RPV 25 mg. Dawka podtrzymująca w postaci wstrzyknięć CAB LA 600 mg + RPV LA 900 mg, stosowana co dwa miesiące.</p> <p><u>Uzasadnienie</u> Obecne leczenie HIV-1 obejmuje schematy leczenia przeciwretrowirusowego przyjmowane codziennie w postaci tabletek (doustnie). Celem jest utrzymanie tak niskiej liczby cząsteczek wirusa we krwi, aby nie można było go wykryć i aby wirus nie mógł być przenoszony. Kabotegrawir z ryłpiwiryną to pierwsza długo działająca terapia przeciwretrowirusowa dostępna w leczeniu zakażenia HIV-1. Wyniki badań klinicznych pokazują, że kabotegrawir z ryłpiwiryną jest tak samo skuteczny jak doustne leki przeciwretrowirusowe w utrzymywaniu miana wirusa HIV RNA poniżej 50 kopii/ml. Nie jest jasne, czy zaistnieje różnica w przestrzeganiu zaleceń (ang. <i>adherence</i>) pomiędzy długo działającą terapią kabotegrawirem z ryłpiwiryną a codzienną terapią doustną. Najbardziej prawdopodobny wynik ICUR mieści się w granicach tego, co NICE uważa za akceptowalne wykorzystanie zasobów NHS. Wobec czego kabotegrawir z ryłpiwiryną jest rekomendowany.</p> <p><u>Komparator</u> Jako komparator wybrano doustne ART, na które przechodzi większość osób żyjących z HIV-1 w przypadku uzyskania supresji wirusowej. Rozważono te terapie jako grupę i nie porównywano kabotegrawiru z ryłpiwiryną z każdym doustnym lekiem przeciwretrowirusowym z osobna. Biorąc pod uwagę różnorodność ART stosowanych w całym kraju, komisja uznała to podejście za właściwe, ponieważ wszystkie doustne ART są uważane za podobne pod względem skuteczności.</p> <p>Uwzględnione schematy to:</p> <ul style="list-style-type: none"> – emtracytabina z alafenamidem tenofowiru + dolutegrawir – emtracytabina alafenamidem tenofowiru + raltegrawir – abakawir, dolutegrawir i lamiwudyna – dolutegrawir z lamiwudyną – dolutegrawir z ryłpiwiryną – btegrawir, emtracytabina i alafenamid tenofowiru – dorawiryna, lamiwudyna i fumaran dizoproksylu tenofowiru – darunawir, cobicystat, emtracytabina i alafenamid tenofowiru – emtracytabina, ryłpiwiryna i alafenamid tenofowiru. <p>Koszt komparatora wyznaczono w oparciu o prostą średnią arytmetyczną cen uwzględnionych schematów. Komitet stwierdził, że podejście podmiotu odpowiedzialnego do wyznaczenia kosztu komparatora jest dopuszczalne.</p>
PBAC 2021 (Australia)	Leczenie zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1) u dorosłych z supresją wirusologiczną (HIV-1 RNA <50 kopii/ml) i bez rozpoznanej lub podejrzewanej oporności na kabotegrawir lub ryłpiwirynę.	<p>Rekomendacja negatywna.</p> <p><u>Interwencja</u> 1. Doustne leczenie wprowadzające CAB 30 mg + RPV 25 mg 2. Dawka początkowa w postaci wstrzyknięć CAB LA 600 mg + RPV LA 900 mg 3. Dawka podtrzymująca w postaci wstrzyknięć CAB LA 600 mg + RPV LA 900 mg, stosowana co dwa miesiące.</p> <p><u>Uzasadnienie (fragment)</u> PBAC uznał, że przedstawione dowody nie potwierdzają wniosku, że CAB i CAB LA + RPV LA oferują korzyści pod względem zwiększenia jakości życia, zmniejszenia lęku lub obaw związanych z codzienną terapią doustną lub strachu przed niezamierzonym ujawnieniem statusu HIV. Ponadto PBAC uznał, że analiza ekonomiczna, która opierała się na analizie kosztów-korzyści (CBA), a nie na formalnej analizie użyteczności kosztów (CUA), była mało informacyjna wobec podejmowanej decyzji, ponieważ nie uwzględniała ani nie pozwalała na zbadanie czynników, dla których wskazano na przewagę nad codzienną doustną terapią antyretrowirusową (ART). PBAC uznał, że jest możliwa ponowna ocena przy pomocy procedury <i>early re-entry pathway</i>**, pod warunkiem uwzględnienia w ponownym wniosku włączenia schematu do wykazu [listy leków refundowanych] w oparciu o zrównanie kosztów do najmniej kosztownego komparatora oraz zostałyby przedstawiona w tym celu analiza ekonomiczna. (...) Jeżeli te warunki nie są akceptowane przez podmiot odpowiedzialny, dostępna jest ponowna ocena w trybie standardowym – <i>re-entry pathway</i>. PBAC uznał, że każde ponowne złożenie wniosku,</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>w przypadku którego nie akceptuje się włączenia do wykazu na podstawie minimalizacji kosztów, powinno być poparte pełną analizą kosztów-użyteczności.</p> <p><u>Komparator</u></p> <p>Wnioskodawca jako główny komparator uwzględnił lek Juluca. Chociaż wskazany główny komparator był uzasadniony, wnioskodawca nie wskazał innych drugorzędowych komparatorów lub nie przedstawił wyjaśnienia dlaczego inne schematy doustne nie są odpowiednimi komparatorami.</p>
<p>SMC 2021 (Szkocja)</p>	<p>Leczenie zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1) u dorosłych pacjentów z supresją wirusologiczną (HIV-1 RNA <50 kopii/ml), stosujących stały schemat leczenia przeciwretrowirusowego, bez rozpoznanej obecnie lub uprzednio oporności na leki z grupy nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NNRTI) lub inhibitorów integrazy (INI) i bez niepowodzenia wirusologicznego w wywiadzie, związanego z zastosowaniem tych leków</p>	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowa.</p> <p>Rekomendacja podlega zastosowaniu wyłącznie w kontekście zatwierdzonego instrumentu dzielenia ryzyka (NHSScotland Patient Access Scheme, PAS) zapewniającego efektywne koszty wyniki, na których oparto decyzję, lub przy zastosowaniu PAS/ceny, która jest równoważna lub niższa.</p> <p><u>Interwencja</u></p> <p>Doustne leczenie wprowadzające CAB 30 mg + RPV 25 mg.</p> <p>Dawka podtrzymująca w postaci wstrzyknięć CAB LA 600 mg + RPV LA 900 mg, stosowana co dwa miesiące.</p> <p>W opinii zaznaczono, że niektóre podgrupy pacjentów w grupie otrzymującej iniekcję CAB LA co 2 miesiące były bardziej narażone na niepowodzenie wirusologiczne i należy rozważyć rozpoczęcie leczenia od comiesięcznego dawkowania, aby zminimalizować to ryzyko. Wielowymiarowa analiza post hoc wszystkich trzech badań wykazała, że co najmniej dwa z następujących czynników wyściowych stanowiły ryzyko niepowodzenia wirusologicznego:</p> <ul style="list-style-type: none"> - obecność mutacji związanych z wytworzeniem oporności na ryłpiwirynę, - podtyp A6/A1 wirusa HIV-1 lub - BMI >30 mg/m². <p>ChPL zaleca ostrożność w przypadku pacjentów z niepełną lub niepewną historią leczenia bez analizy oporności przed leczeniem, należy zachować ostrożność w przypadku obecności BMI ≥ 30 kg/m² lub podtypu A6/A1 HIV-1. Dostępność tylko kabotegrawiru 600 mg przyjmowanego co 2 miesiące nie pozwoliłaby tym pacjentom na rozpoczęcie od miesięcznej dawki 400 mg i uniemożliwiłaby elastyczność w dawkowaniu.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Schemat kabotegrawir 600 mg do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu plus ryłpiwiryna 900 mg do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu stosowany co 2 miesiące był nie gorszy niż kabotegrawir 400 mg plus ryłpiwiryna 600 mg stosowany co miesiąc pod względem odsetka pacjentów, u których nastąpiła utrata supresji wirusologicznej w badaniu III fazy. Kabotegrawir 400 mg do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu w połączeniu z ryłpiwiryną 600 mg do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu był nie gorszy od doustnego leczenia przeciwretrowirusowego.</p> <p><u>Komparator</u></p> <p>Koszt komparatora wyznaczono w oparciu o prostą średnią arytmetyczną cen dziewięciu schematów, jednodawkowych: Trimeq; Biktarvy, Genvoya, Symtuza, Odefsey, Dovato, Juluca oraz dwóch dwudawkowych: Descovy plus Tivicay i Descovy plus Isentress.</p> <p>W analizie ekonomicznej pojawiły się problemy z uwzględnionymi kosztami leczenia. Koszt komparatora powinien być oszacowany jako średnia ważona przy użyciu odpowiednich danych dotyczących udziału w rynku, a nie jaka prosta średnia arytmetyczna. Podmiot odpowiedzialny poinformował jednak, że takie dane nie są dostępne dla Szkocji. W związku z tym, biorąc pod uwagę obecne dowody świadczące o podobnej skuteczności klinicznej, problemy z kosztami i stosownością uwzględnienia różnych schematów ART jako komparatorów oraz niepewną modelowaną korzyścią inkrementalną QALY, NDC stwierdził, że analiza minimalizacji kosztów dla kabotegrawiru i ryłpiwiryny w porównaniu z najbardziej dostępnymi doustnymi ART, jest najbardziej odpowiednią analizą ekonomiczną.</p>
<p>ZIN 2021 (Królestwo Niderlandów)</p>	<p>Leczenie zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1) u dorosłych pacjentów z supresją wirusologiczną (HIV-1 RNA <50 kopii/ml), stosujących stały schemat leczenia przeciwretrowirusowego, bez rozpoznanej obecnie lub uprzednio oporności na leki z grupy nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NNRTI) lub inhibitorów integrazy (INI) i bez niepowodzenia</p>	<p>Rekomendacja pozytywna.</p> <p><u>Interwencja</u></p> <p>Doustne leczenie wprowadzające CAB 30 mg + RPV 25 mg.</p> <p>Dawka podtrzymująca w postaci wstrzyknięć CAB LA 600 mg + RPV LA 900 mg, stosowana co dwa miesiące. Podmiot odpowiedzialny wskazał, że na rynku nie będzie dostępny lek w iniekcji 2 ml (CAB LA 400 mg).</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Zorginstituut Nederland doszedł do ostatecznego wniosku, że leczenie zakażenia HIV-1 u dorosłych z supresją wirusologiczną (HIV-1 RNA < 50 kopii/ml) stosujących stały schemat leczenia przeciwretrowirusowego skojarzenie kabotegrawiru z ryłpiwiryną (wstrzyknięcie domięśniowe podawane raz w miesiącu lub raz na dwa miesiące) ma równoważną wartość terapeutyczną w stosunku do kontynuowania stosowanego doustnego leczenia skojarzonego. Podmiot odpowiedzialny wskazał, że kabotegrawir i ryłpiwiryna są dostępne w cenie porównywalnej do powszechnie stosowanych schematów doustnych. Ale biorąc pod uwagę, że schemat kabotegrawir w skojarzeniu z ryłpiwiryną zostanie włączony do listy 1B GVS oraz uwzględniając założenia dotyczące liczby pacjentów, penetracji rynku na poziomie 10% i</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	wirusologicznego w wywiadzie, związanego z zastosowaniem tych leków	<p>równoważną wartość terapeutyczną, refundacja będzie związana z dodatkowymi kosztami obciążającymi budżet przeznaczony na leki w wysokości ok. 981,000 € w skali roku. Jako koszt komparatora przyjęto średni ważony koszt schematów mających co najmniej 4% udziałów w rynku (łączny udział uwzględnionych schematów wyniósł 81%).</p> <p>Należy wspomnieć, że zastrzyki w pierwszym roku terapii będą wykonywane w szpitalu w celu oceny efektów i monitorowania przestrzegania zaleceń. Może to prowadzić do dodatkowych kosztów obciążających budżet szpitala. Podmiot odpowiedzialny wskazuje, że po pierwszym roku zostanie zbadane, co jest najbardziej optymalne dla pacjenta, administracja w domu czy w szpitalu. Niemniej jednak nadal istnieją dodatkowe koszty wykraczające poza budżet przeznaczony na leki.</p>

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; NCPE – National Centre for Pharmacoeconomics; NICE – National Institute for Health and Care Excellence; PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; SMC – Scottish Medicines Consortium; ZIN – Zorginstituut Nederland.

* Jeżeli G-BA uzna, że oceniany produkt leczniczy nie przynosi żadnych dodatkowych korzyści w stosunku do technologii alternatywnej, roczne koszty leczenia nie mogą przekraczać kosztów odpowiedniego komparatora. Źródło: <https://www.g-ba.de/english/benefitassessment/>

** Szczegóły: Ścieżki ponownego składania wniosków, Źródło: <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/procedure-guidance/9-review-pbs-listings/9-1-Resubmission-pathways>

8. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 18.10.2021 r., znak ZPŚ.4014.2.2021.MB (data wpływu do AOTMiT 18.10.2021 r.), Minister Zdrowia zlecił ocenę analiz farmakoekonomicznych oraz wydanie opinii w sprawie zasadności wprowadzania do programu polityki zdrowotnej Ministra Zdrowia pn.: „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce” oraz udostępnienia pacjentom w Polsce zakażonym wirusem HIV innowacyjnej, długodziałającej terapii antyretrowirusowej w iniekcjach, złożonej z leku Vocabria (kabotegrawir), stosowanego w połączeniu z ryłpiwiryną, na zasadzie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 1285, z późn. zm.).

Razem z powyższym zleceniem, Minister Zdrowia przekazał Agencji komplet analiz farmakoekonomicznych dotyczących analizowanej terapii antyretrowirusowej, przygotowanych przez firmę Instytut Arcana Sp. z o.o.

W dniu 14.12.2021 r. Agencja zwróciła się z prośbą do MZ (pismo znak: OT.4221.49.2021.AKP.12) o doprecyzowanie treści zlecenia i podanie informacji jakich postaci i mocy produktu leczniczego Vocabria ma dotyczyć ocena. MZ w dniu 20.12.2021 r. pismem znak: ZPŚ.4014.2.2021.MB doprecyzował, że ocena dotyczy leku w następujących postaciach:

- 30 mg kabotegrawiru, tabletki powlekane;
- 400 mg kabotegrawiru, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu,
- 600 mg kabotegrawiru, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu;

W odpowiedzi na prośbę Agencji o przekazanie opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie chorób zakaźnych, jeśli taka była wydana, wskazano, że nie była wydawana opinia w odniesieniu do przedmiotowego tematu. Ponadto, zgodnie z przekazaniem przez MZ powyższym pismem, zasady terapii ARV stosowane w ramach realizacji Programu powinny być zgodne z aktualnymi rekomendacjami PTN AIDS z 2021 r. Dodatkowo MZ przekazał także kopię pisma firmy GSK Services Sp. z o.o. z dnia 27 sierpnia 2021 r. znak: GSK/WAW/DRZ/MZ/RR/270821/1 z prośbą o wprowadzenie do programu polityki zdrowotnej „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce na lata 2017-2021” oraz udostępnienie pacjentom w Polsce zakażonym wirusem HIV innowacyjnej, długodziałającej terapii antyretrowirusowej w iniekcjach, złożonej z leku Vocabria (kabotegrawir), stosowanego w połączeniu z ryłpiwiryną.

W dniu 16.12.2021 r. Agencja przekazała firmie GSK Services Sp. z o. o. pismo znak: OT.4221.49.2021.AKP.13 informujące o brakach w przekazanych przez MZ analizach analiz farmakoekonomicznych dotyczących analizowanej terapii antyretrowirusowej.

Firma GSK Services Sp. z o. o. w dniu 20.01.2022 r. pismem znak: GSK/WAW/DRZ/AOTM/RR/200122/2 przekazała uzupełnienia do analiz HTA dla leku Vocabria (kabotegrawir), stosowanego w połączeniu z lekiem Rekambys (ryłpiwiryna). [REDACTED]

Agencja w dniu 21 stycznia 2022 r. zwróciła się z pytaniem do MZ (pismo znak: OT.4221.49.2021.AKP.18), czy zmianie ulega zakres zlecenia w odniesieniu do podlegających ocenie prezentacji produktu leczniczego Vocabria. W dn. 31.01.2022 r. do Agencji wpłynęła odpowiedź (pismo z dn. 30.01.2022 r. znak ZPŚ.4014.2.2021.MB), że zakres oceny ma dotyczyć tylko schematu Q2M, [REDACTED]. W związku z tym ocenie nie podlega produkt leczniczy Vocabria 400 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, wykorzystywany w schemacie comiesięcznym (Q1M).²⁵

Problem zdrowotny

Zespół nabytego upośledzenia odporności (ang. Acquired Immunodeficiency Syndrome, AIDS) jest wywołany 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.

²⁵ W Załączniku nr 2 Leki antyretrowirusowe dopuszczone do obrotu na terenie Polski oczekujące na decyzję AOTMiT w sprawie stosowania Programie wymieniona jest również ryłpiwiryna (która jest stosowana w skojarzeniu z kabotegrawirem) zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu 600 mg lub 900 mg. Ryłpiwiryna tabletki powlekane 25 mg jest już finansowana w programie w ramach innego skojarzenia.

<https://www.gov.pl/attachment/dd64d099-3c7a-44dc-9d5f-26b5fbf76128>

Alternatywne technologie medyczne

Obecnie leki antyretrowirusowe refundowane są w ramach rządowego programu polityki zdrowotnej „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce na lata 2022-2026” (szczegółowo rozdz. 3.5). W analizach podmiotu odpowiedzialnego „jako komparator w ujęciu ogólnym” rozważono złożoną terapię antyretrowirusową (cART). Spośród terapii finansowanych w ramach programu, podmiot odpowiedzialny uwzględnił w AE i BIA koszty [REDAKTOWANE] terapii antyretrowirusowych wg danych Krajowego Centrum ds. AIDS, [REDAKTOWANE]

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Podmiot odpowiedzialny nie odnalazł badań bezpośrednio porównujących wnioskowany schemat, tj. długo działający kabotegrawir + ryłpiwiryna (CAB LA + RPV LA) podawany co 8 tyg. (Q8W) ze skojarzoną terapią antyretrowirusową (cART). Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa dla porównania CAB LA + RPV LA Q8W z komparatorem cART przedstawiono w oparciu o porównanie pośrednie. Uwzględniono w nim badania RCT ATLAS i FLAIR porównujące CAB LA + RPV LA podawane co 4 tyg. (Q4W) z terapią doustną cART (dolutegrawir/abakawir/lamiwudyna: DTG/ABC/3TC) oraz wyniki badania ATLAS-2M porównującego dwa schematy CAB LA + RPV LA – schemat Q8W ze schematem Q4W.

We wszystkich badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim (ATLAS-2M, ATLAS oraz FLAIR) potencjalne czynniki ryzyka błędu systematycznego wynikające ze sposobu przeprowadzenia procesu randomizacji czy prezentacji wyników uznano za średnie, co świadczy o umiarkowanej jakości niniejszych prób klinicznych. Należy jednak zauważyć, że badania włączone do AKL różnią się pod względem kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów i posiadają pewne ograniczenia szczegółowo przedstawione w rozdz. 4.1.3.2.

Porównanie pośrednie CAB LA + RPV LA Q8W vs cART wykazało różnice znamienne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji względem komparatora w przypadku oceny satysfakcji pacjentów z leczenia (HIVTSQs) po 24 tyg. i 44-48 tyg., jak i dla oceny akceptacji leczenia (ACCEPT) po 48 tyg. leczenia. Dla pozostałych analizowanych punktów końcowych (HIV-1 RNA ≥ 50 kopii/ml i supresja wirusologiczna HIV-1 RNA < 50 kopii/ml) nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami zarówno po 48 tyg. jak i 96 tyg. leczenia.

Wyniki badań ATLAS i FLAIR wskazują, iż terapia CAB LA + RPV LA w schemacie comiesięcznym po 48 tyg. jak i po 96 tyg. tyg. leczenia jest nie gorsza od standardowej złożonej terapii antyretrowirusowej (cART) w leczeniu dorosłych pacjentów zakażonych HIV-1, w zakresie I rzędowego punktu końcowego: HIV-1 RNA ≥ 50 kopii/ml. Również w przypadku oceny częstości wystąpienia punktów końcowych HIV-1 RNA < 50 kopii/ml (populacja ITT i PP); niepowodzenia wirusologicznego; HIV-1 RNA < 200 kopii/ml, braku danych wirusologicznych a także zmiany liczby limfocytów T CD4+ nie odnotowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy ocenianą interwencją i uwzględnionym komparatorem (cART). W przypadku oceny satysfakcji pacjentów z leczenia za pomocą kwestionariusza HIVTSQs wykazano istotną statystycznie poprawę względem wartości wyjściowych w grupie pacjentów leczonych CAB LA + RPV LA Q4W względem grupy chorych otrzymujących cART po 44 tygodniach leczenia (badanie ATLAS oraz metaanaliza danych z badań ATLAS i FLAIR) i 96 tyg. leczenia (badanie FLAIR). Również w przypadku oceny akceptacji stosowanego leczenia za pomocą kwestionariusza ACCEPT wykazano istotną statystycznie poprawę względem wartości wyjściowych w grupie chorych stosujących CAB LA + RPV LA w schemacie dawkowania co 4 tygodnie względem grupy chorych leczonych cART po 48 tygodniach leczenia, natomiast po 96 tyg. leczenia w badaniu FLAIR nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami.

W badaniu ATLAS-2M wykazano, że w zakresie I rzędowego punktu końcowego: HIV-1 RNA ≥ 50 kopii/ml zarówno po 48 tyg. jak i po 96 tyg. obserwacji, leczenie za pomocą CAB LA+RPV LA Q8W nie jest gorsze niż terapia CAB LA+RPV LA Q4W. Także w ocenie wystąpienia HIV-1 RNA < 50 kopii/ml, potwierdzonego niepowodzenia wirusologicznego czy braku danych wirusologicznych nie wykazano statystycznie istotnych różnic pomiędzy schematem podawania powyższych leków co 8 tyg. (Q8W) i co 4 tyg. (Q4W) zarówno po 48 tyg. jak i po 96 tyg. obserwacji.

Przy ocenie preferencji leczenia 86%-91% pacjentów preferowało postać CAB LA + RPV LA Q4W w porównaniu z codzienną terapią doustną, natomiast w populacji pacjentów, którzy odpowiedzieli na kwestionariusz odsetek ten wynosił 97%-99% (badania ATLAS i FLAIR).

Wyniki dotyczące oceny skuteczności długoterminowej w badaniach FLAIR (124 tyg.) oraz ATLAS (96 tyg.) są spójne z wynikami dla krótszych okresów obserwacji.

Przedstawione wyniki przeglądów systematycznych (Badowski 2020, Durham 2021, Thoueille 2021 i Piscaglia 2021) są spójne z wynikami AKL.

Dodatkowa analiza skuteczności kabotegrawiru stosowanego w połączeniu z ryliwiryną na podstawie randomizowanych badań II fazy dla większości punktów końcowych jest spójna z wynikami badań RCT. W badaniu LATTE dla większości punktów końcowych dla 48 oraz 96 tygodni obserwacji wykazano brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy CAB30 + RPV i EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC. Po 312 tyg. obserwacji pacjentów otrzymujących kabotegrawir (w przedłużonej fazie otwartej badania uczestniczyli tylko pacjenci z ramienia kabotegrawiru) zaobserwowano spadek liczby pacjentów, u których wystąpiła supresja wirusologiczna HIV-1 RNA <50 kopii/ml: 86% w 96 tyg. badania vs. 66% w 312 tyg. badania. Brak odpowiedzi wirusologicznej (HIV-1 RNA \geq 50 kopii/ml) po 96 tyg. badania wystąpił u 8% pacjentów vs. 9% pacjentów w 312 tyg. Brak danych wirusologicznych został odnotowany u 6% pacjentów w 96 tyg. vs. 25% pacjentów w 312 tyg. leczenia. Z kolei analiza wyników z badania LATTE-2 dla 256 tygodni wykazała, że wiramia na poziomie <50 kopii/ml została utrzymana u 88% pacjentów zrandomizowanych do grupy leczonej CAB LA + RPV LA Q8W oraz u 74% chorych zrandomizowanych do ramienia CAB LA + RPV LA Q4W oraz odpowiednio u 94% pacjentów, którzy przeszli na leczenie CAB LA + RPV LA Q8W i 90%, którzy przeszli na leczenie CAB LA + RPV LA Q4W (przejście z terapii doustnej cART).

Analiza bezpieczeństwa

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim CAB LA+RPV LA w schemacie co 2 miesiące (Q8W) vs. cART dla 48 tyg. obserwacji nie odnotowano różnic znamiennych statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami w odsetku pacjentów, u których wystąpiły: utrata pacjentów z badania z powodu AEs; AEs ogółem podczas fazy maintenance z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia; ciężkie AEs ogółem podczas fazy maintenance z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia oraz AEs w stopniu nasilenia 3-5 podczas fazy maintenance z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia. W obu grupach pacjentów AEs ogółem z wył. reakcji w miejscu wstrzyknięcia wystąpiły u ok. 75%-78% pacjentów, a ciężkie AEs z wył. reakcji w miejscu wstrzyknięcia wystąpiły u 4,4%-4,9% pacjentów.

Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniach ATLAS i FLAIR wskazują na znamienne częstsze występowanie w grupie CAB LA + RPV LA podawanych co 4 tyg. (Q4W) w porównaniu z cART zdarzeń niepożądanych ogółem (po 48 tyg. i 96 tyg.); zdarzeń niepożądanych ogółem z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia (po 48 i 96 tyg.); zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia \geq 3 (po 48 tyg.); AEs o 3-4 stopnia nasilenia po 96 tyg.; AEs w stopniu nasilenia \geq 3 z wył. reakcji w miejscu wstrzyknięcia (po 96 tyg.); zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (po 48 tyg. i 96 tyg.); bólu głowy, pleców i gorączki (po 48 i 96 tyg.); zmęczenia, hemoroidów i zawrotów głowy (po 48 tyg.); a także w przypadku częstotści wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem: zdarzeń niepożądanych ogółem (po 48 tyg. i 96 tyg.); zdarzeń niepożądanych ogółem z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia (po 48 i 96 tyg.); zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia \geq 3 (po 48 i 96 tyg.); AEs w stopniu nasilenia \geq 3 z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia i AEs prowadzących do przerwania leczenia (po 48 tyg.), bólu głowy i gorączki (po 48 i 96 tyg.); zmęczenia (po 48 tyg.); astenii i wzrostu temperatury ciała (po 96 tyg.), utraty pacjentów z badania z powodu AEs (po 48 tyg. i 96 tyg.).

Dla najdłuższego okresu obserwacji w badaniu FLAIR po 124 tygodniach po fazie extension częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem wynosiła 92% w grupie pacjentów stosujących CAB+RPV w formie długodziałającej bez doustnego leczenia wprowadzającego (poprzednio ramię cART), 83% w grupie OLI stosujących CAB+RPV LA z doustnym leczeniem wprowadzającym (poprzednio ramię cART) i 98% w grupie stosującej CAB LA + RPV LA Q4W. Najwyższą częstość reakcji w miejscu wstrzyknięcia odnotowano w grupie pacjentów otrzymujących CAB LA + RPV LA Q4W (większość reakcji w miejscu wstrzyknięcia była 1 lub 2 stopnia nasilenia - 99%, z medianą czasu trwania wynoszącą 3 dni).

W badaniu ATLAS-2M w 48-tygodniowym okresie obserwacji w grupie CAB LA + RPV LA Q8W w porównaniu do grupy przyjmującej CAB LA + RPV LA Q4W zaobserwowano statystycznie istotny niższy odsetek pacjentów, u których wystąpiły: zdarzenia niepożądane ogółem z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia, infekcja górnych dróg oddechowych, zmęczenie, guzek (jako reakcja w miejscu wstrzyknięcia, IRS). Z kolei po 96 tyg. okresie obserwacji nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania wszystkich ocenianych zdarzeń niepożądanych. W obu grupach zdarzenia niepożądane (AEs) ogółem w wystąpiły u ok. 90% pacjentów. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ISR) odnotowano u ok. 75% pacjentów po 48 tyg. obserwacji, po

96 tyg. wystąpiły u około 77-80% pacjentów, ból (jako IRS) u ok. 70% pacjentów w każdej z grup po 48 tyg. leczenia. Częstość występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia zmniejszała się w czasie.

Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym z wyj. reakcji w miejscu wstrzyknięcia we wszystkich badaniach RCT było zapalenie nosogardzieli.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

W ramach analizy ekonomicznej podmiotu odpowiedzialnego przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, w ramach której porównano zastosowanie podawanej co 2 miesiące (Q2M) długo działającej terapii kabotegawir LA (CAB LA) + ryliwiryna LA (RPV LA) z jednym uśrednionym komparatorem – złożoną terapią antyretrowirusową (cART). Dane kliniczne dla cART uzyskano z badań klinicznych, natomiast jako koszt [REDAKTOWANO] schematów ARV [REDAKTOWANO]

W analizie klinicznej wykazano porównywalną skuteczność oraz profil bezpieczeństwa interwencji i komparatora. Pomimo braku różnic w skuteczności klinicznej, w ramach porównania pośredniego wykazano, że leczenie z udziałem podawanej co 2 miesiące terapii CAB LA + RPV LA wiąże się ze znamienne wyższą satysfakcją pacjentów z leczenia oraz jego akceptacją w porównaniu z ww. parametrami uzyskanymi w grupie pacjentów leczonych doustną cART. Ponadto, w [REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO], natomiast w badaniach klinicznych nie uzyskano istotnych różnic w odniesieniu do jakości życia mierzonej przy użyciu kwestionariusza ogólnego SF-12.

Zgodnie z oszacowaniami podmiotu odpowiedzialnego stosowanie schematu CAB LA + RPV LA w dożywotnim horyzoncie analizy w miejsce cART [REDAKTOWANO] z perspektywy MZ + NFZ. Oszacowany ICUR dla porównania CAB LA + RPV LA Q2M vs cART wyniósł [REDAKTOWANO] progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje na stabilność wniosków płynących z analizy podstawowej, technologia wnioskowana była [REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO] Zakres zmienności wyników wyniósł od ok. [REDAKTOWANO] Zgodnie z wynikami analizy probabilistycznej prawdopodobieństwo użyteczności kosztowej schematu CAB LA + RPV LA wyniosło ok.. [REDAKTOWANO]

Wśród głównych ograniczeń analizy należy wskazać przyjęcie zbiorczego komparatora i przyjęcie założeń dotyczących różnic w użytecznościach oraz różnic w adherencji pomiędzy terapią ocenianą a doustną. Na powyższe wskazano również w rekomendacjach refundacyjnych NICE 2022, CADTH 2020, SMC 2021, gdzie zwrócono uwagę na dużą niepewność uzyskanych wyników dot. użyteczności kosztowej wynikającą m.in. z braku długoterminowych danych oraz braku danych dotyczących różnic w adherencji. W rekomendacji kanadyjskiego CADTH warunkiem refundacji jest zrównanie kosztu kabotegawiru do najtańszego doustnego schematu przeciwretrowirusowego, natomiast w rekomendacjach angielskiego NICE oraz szkockiego SMC jako warunek refundacji wskazano wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka.

Zgodnie z danymi raportowanymi w raporcie PPZ 2022-2026 koszty miesięczne 15 najczęściej stosowanych schematów wyniosły od 779,77 zł do 3 202,69 zł. Najtańszym schematem jest Ritonawir/Darunawir/Emtricitabine/Tenofowir Disoproxil, należy jednak zaznaczyć, że jego koszt znacznie różni się od kosztów pozostałych schematów dostępnych w programie.

W analizie nie uwzględniono schematu stosowanego co miesiąc zgodnie z ChPL leku Vocabria, ze względu na to iż schemat CAB LA 400 mg + RPV LA 600 mg [REDAKTOWANO], co jest zgodne z informacjami odnalezionymi w innych rekomendacjach refundacyjnych.

Podmiot odpowiedzialny nie przedstawił analizy progowej, z uwagi na brak przesłanek formalnych do jej przeprowadzenia.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzona przez podmiot odpowiedzialny wykazała [REDAKTOWANO] w przypadku rozpoczęcia finansowania leku Vocabria (stosowanego w skojarzeniu z lekiem Rekambys) w ramach PPZ [REDAKTOWANO] W przypadku wzrostu wielkości populacji o 10% [REDAKTOWANO] wyniosą odpowiednio [REDAKTOWANO]

Należy zwrócić uwagę, że w analizie przyjęto uproszczone założenie, że technologia wnioskowana przejmie udziały [REDAKTOWANO] co jest ograniczeniem analizy, tym bardziej, że nie przetestowano scenariusza, w którym przejęte byłyby udziały wszystkich dostępnych schematów, na którą to

możliwość wskazują eksperci (rozdz. 3.4.2). Według szacunków własnych Dr hab. n. med. Tomasza Smiatacza, oceniania technologia może przejąć 1-15% udziałów wszystkich technologii dostępnych w ramach programu. Dr n. med. Grażyna Cholewińska-Szymańska wskazała, że *dotychczas nie ma wyróżnionych schematów, z których będzie następowało „przełączenie” czyli wymiana terapii na CAB+RPV. Dotychczas rocznie około 10-15% pacjentów HIV/AIDS zmienia terapie ARV, ale jest to związane z wieloma czynnikami (...).*

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji pozytywnych i 2 rekomendacje negatywne. Odnaleziono również niemiecką rekomendację G-BA 2021, według której dodatkowa korzyść dla leku Vocabria stosowanego w skojarzeniu z ryliwiryną względem komparatorów nie została udowodniona. Warto zauważyć, że jeżeli G-BA uzna, że oceniany produkt leczniczy nie przynosi żadnych dodatkowych korzyści w stosunku do technologii alternatywnej, roczne koszty leczenia nie mogą przekraczać kosztów odpowiedniego komparatora.

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę, że kabotegrawir w skojarzeniu z ryliwiryną jest nie gorszy niż obecnie stosowanie doustne schematy przeciwretrowirusowe. W rekomendacjach NICE 2022, CADTH 2020, SMC 2021 zwrócono uwagę na dużą niepewność uzyskanych wyników dotyczących użyteczności kosztowej, wynikającą m.in. z braku długoterminowych danych oraz braku danych dotyczących różnic w adherencji terapii ocenianej a terapii doustnej. W rekomendacji kanadyjskiej CADTH 2020 warunkiem refundacji jest zrównanie kosztu kabotegrawiru do najtańszego doustnego schematu przeciwretrowirusowego, natomiast w angielskiej rekomendacji NICE 2022 oraz szkockiej SMC 2021 jako warunek refundacji wskazano wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka.

W negatywnej irlandzkiej rekomendacji NCPE 2021 (ocena w oparciu o przegląd typu *Rapid Review*) zalecono, aby kabotegrawir w skojarzeniu z ryliwiryną nie był refundowany przy zaproponowanej cenie. W australijskiej negatywnej rekomendacji PBAC 2021 zauważono, że przedstawiona analiza ekonomiczna, tj. kosztów-korzyści (CBA), nie uwzględniała i nie pozwalała na zbadanie czynników, dla których wskazywano na przewagę ocenianego schematu nad codzienną doustną terapią antyretrowirusową, m.in. jakości życia, zmniejszonego niepokoju związanego z codzienną terapią doustną lub strachu przed niezamierzonym ujawnieniem statusu HIV. PBAC uznał, że każde ponowne złożenie wniosku, powinno być poparte pełną analizą kosztów-użyteczności bądź zaakceptowaniem przez podmiot odpowiedzialny minimalizacji kosztów.

We wszystkich rekomendacjach z wyjątkiem HAS 2021 wskazanie jest zgodne z zarejestrowanym. Natomiast w rekomendacji HAS zawężono populację względem zarejestrowanego wskazania, do pacjentów u których stały schemat leczenia przeciwretrowirusowego jest stosowany co najmniej 6 miesięcy (w ChPL nie określono minimalnego czasu stosowania tego schematu), a liczba komórek CD4+ wynosi powyżej 200/mm³. W opinii francuskiej Agencji korzyść terapeutyczna w pozostałych populacjach objętych wskazaniem zarejestrowanym jest niewystraszająca i nie pozwala na refundację.

W odnalezionych rekomendacjach występują różnice w zakresie ocenianego leczenia podtrzymującego. Rekomendacja CADTH 2020 dotyczy schematu CAB LA 400 mg + RPV 600 mg stosowanego co miesiąc. Z kolei rekomendacje Agencji europejskich oraz australijskiej PBAC dot. leczenia podtrzymującego stosowanego co dwa miesiące z uwagi na złożony wniosek refundacyjny bądź oświadczenie podmiotu odpowiedzialnego o braku wprowadzania na rynek schematu stosowanego co miesiąc. Należy zaznaczyć, że HAS oraz SMC wskazywały na to, że schemat CAB LA 400 mg + RPV 600 mg stosowany co miesiąc powinien być dostępny. Zgodnie z rekomendacją SMC 2021 niektóre podgrupy pacjentów w grupie otrzymującej iniekcję CAB LA co 2 miesiące były bardziej narażone na niepowodzenie wirusologiczne i należy rozważyć rozpoczęcie leczenia od comiesięcznego dawkowania, aby zminimalizować to ryzyko. Dostępność tylko kabotegrawiru 600 mg przyjmowanego co 2 miesiące nie pozwoliłaby tym pacjentom na rozpoczęcie od miesięcznej dawki 400 mg i uniemożliwiłaby elastyczność w dawkowaniu.

9. Źródła

Badania pierwotne	
ATLAS-2M	
Chounta 2021	Chounta V, et al. Patient-Reported Outcomes Through 1 Year of an HIV-1 Clinical Trial Evaluating Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine Administered Every 4 or 8 Weeks (ATLAS-2M). <i>Patent</i> . 2021 Nov;14(6):849-862. doi: 10.1007/s40271-021-00524-0. Epub 2021 May 31. PMID: 34056699; PMCID: PMC8563641
Jaeger 2021	Jaeger H, et al. Long-acting cabotegravir and rilpivirine dosed every 2 months in adults with HIV-1 infection (ATLAS-2M), 96-week results: a randomised, multicentre, open-label, phase 3b, non-inferiority study. <i>Lancet HIV</i> . 2021 Nov;8(11):e679-e689. doi: 10.1016/S2352-3018(21)00185-5. Epub 2021 Oct 11. PMID: 34648734
Overton 2020	Overton ET, Richmond G, Rizzardini G, Jaeger H, Orrell C, Nagimova F, Bredeek F, García Deltoro M, Swindells S, Andrade-Villanueva JF, Wong A, Khuong-Josses MA, Van Solingen-Ristea R, van Eygen V, Crauwels H, Ford S, Talarico C, Benn P, Wang Y et al. Long-acting cabotegravir and rilpivirine dosed every 2 months in adults with HIV-1 infection (ATLAS-2M), 48-week results: a randomised, multicentre, open-label, phase 3b, non-inferiority study. <i>Lancet</i> 2021 Dec 19;396(10267):1994-2005. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32666-0. Epub 2020 Dec 9
Overton 2020 abstrakt	Overton ET, Richmond GJ, Rizzardini G, Jaeger H, Orrell C, Nagimova F, Bredeek F, García-Deltoro M, Benn PD, Wang Y, Hudson KJ, Margolis DA, Smith K, Williams PE, Spreen W, Cabotegravir + rilpivirine every 2 months is noninferior to monthly: ATLAS-2M study, CROI 2020, Boston, abstract 34, p12
Overton 2020 prezentacja	Overton ET, Richmond GJ, Rizzardini G, Jaeger H, Orrell C, Nagimova F, Bredeek F, García-Deltoro M, Benn PD, Wang Y, Hudson KJ, Margolis DA, Smith K, Williams PE, Spreen W, Cabotegravir + rilpivirine every 2 months is noninferior to monthly: ATLAS-2M study, CROI 2020, Boston, oral abstract OL-03, prezentacja http://www.croiwebcasts.org/console/player/44585?mediaType=audio&
Chounta 2020	Chounta V, Overton ET, Mills A, Swindells S, Benn PD, Vanveggel S, van Solingen-Ristea R, Wang Y, Hudson KJ, Shaefer M, Margolis DA, Smith K, Spreen W, Patient-reported outcomes through week 48 of ATLAS-2M: a study of long-acting cabotegravir and rilpivirine administered every four or eight weeks, IAC 2020 July 6-10
ATLAS i FLAIR	
Margolis 2019	Margolis DA. et al., Long-acting cabotegravir + rilpivirine as maintenance therapy: ATLAS week-48 results, British HIV Association, HIV Medicine, 2019, 20 (Suppl. 5), abstract P12.
Murray 2019	Murray M. et al., Patient Views on Long-Acting HIV Treatment: Cabotegravir + Rilpivirine as Maintenance Therapy (ATLAS 48-Week Results), IAS Conference on HIV Science, 2019, Mexico, Oral MOAB0103
Murray 2020	Murray M., Antela A., Mills A., Huang J., Jäger H., Bernal E., Lombaard J., Katner H., Walmsley S., et al. Reported Outcomes in ATLAS and FLAIR Participants on Long-Acting Regimens of Cabotegravir and Rilpivirine Over 48 Weeks. <i>AIDS Behav</i> 2020 Dec;24(12):3533-3544. doi: 10.1007/s10461-020-02929-8
Orkin 2021	Orkin C, et al.. Long-acting cabotegravir plus rilpivirine for treatment in adults with HIV-1 infection: 96-week results of the randomised, open-label, phase 3 FLAIR study. <i>Lancet HIV</i> . 2021 Apr;8(4):e185-e196. doi: 10.1016/S2352-3018(20)30340-4. Erratum in: <i>Lancet HIV</i> . 2021 Dec;8(12):e734. PMID: 33794181
Orkin 2021a	Orkin C, et al. Initiation of long-acting cabotegravir plus rilpivirine as direct-to-injection or with an oral lead-in in adults with HIV-1 infection: week 124 results of the open-label phase 3 FLAIR study. <i>Lancet HIV</i> . 2021 Nov;8(11):e668-e678. doi: 10.1016/S2352-3018(21)00184-3. Epub 2021 Oct 14. PMID: 34656207
Orkin 2019	Orkin Ch. et al., Long-Active Cabotegravir + Rilpivirine for HIV Maintenance: FLAIR Week 48 Results, 25th Annual Conference of the British HIV Association; 2019, UK, O10-slides
Orkin 2019 abstrakt	Orkin Ch. et al., Long-Active Cabotegravir + Rilpivirine for HIV Maintenance: FLAIR Week 48 Results, 25th Annual Conference of the British HIV Association; 2019, UK, O10-abstrakt
Orkin 2020	Orkin, C., Arasteh, K., Górgolas Hernández-Mora, M., Pokrovsky, V., Overton, E. T., Girard, P. M., Oka, S., Walmsley, S., Bettacchi, C., Brinson, C., Philibert, P., Lombaard, J., St Clair, M., Crauwels, H., Ford, S. L., Patel, P., Chounta, V., D'Amico, R., Vanveggel, S., Dorey, D., Cutrell, A., Griffith, S., Margolis, D. A., Williams, P. E., Parys, W., Smith, K. Y. and Spreen, W. R. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine after Oral Induction for HIV-1 Infection. <i>N Engl J Med</i> . 2020. 382(12):1124-1135
Orkin 2020 abstrakt	Orkin C., Oka S., Philibert P., Brinson C., Bassa A.C., Gusev D., Degen O., Gonzalez Garcia J., D'Amico R., Dorey D., Griffith S., Margolis D.A., St Clair M., Williams P., Spreen W.R. Long-acting cabotegravir + rilpivirine for HIV treatment: FLAIR week 96 results. HIV Medicine. Conference: 26th Annual Conference of the British HIV Association, BHIVA. 21 (SUPPL 4) (pp 14), 2020. Date of Publication: November 2020.
Swindells abstrakt 2019	Swindells S. et al, Long-acting cabotegravir + rilpivirine as maintenance therapy: ATLAS week 48 results, CROI, USA, 2019, session number O-13, abstract 139

Swindells 2020		Swindells S, Andrade-Villanueva J F, Richmond G J, Rizzardini G, Baumgarten A, Masia M, Latiff G, Pokrovsky V, Bredeek F, Smith G, Cahn P, Kim Y S, Ford S L, Talarico C L, Patel P, Chounta V, Crauwels H, Parys W, Vanveggel S, Mrus J, Huang J, Harrington C M, Hudson K J, Margolis D A, Smith K Y, Williams P E and Spreen W R. Long-acting cabotegravir and rilpivirine for maintenance of HIV-1 suppression. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2020. 382(12):1112-1123
Swindells 2021		Swindells S, et al. Long-acting cabotegravir + rilpivirine for HIV-1 treatment: ATLAS week 96 results. <i>AIDS</i> . 2021 Jul 13. doi: 10.1097/QAD.0000000000003025. Epub ahead of print. PMID: 34261093
Teichner abstrakt	2019	Teichner P, Cutrell A, D'Amico R, et al. Patient Adherence to Long-Acting Injectable Cabotegravir + Rilpivirine Through 48 Weeks of Maintenance Therapy in the Phase 3 ATLAS and FLAIR Studies. <i>Open forum infectious diseases</i> . 2019;6(Suppl 2):S20-S20.
Teichner prezentacja	2020	Teichner P, Wu S, Zhang F, Dorey D, et al. Long-term patient adherence and management of treatment interruptions with long-acting injectable cabotegravir + rilpivirine for maintenance therapy in phase 2B/3 studies. <i>IDWeek 2020TM</i> ; October 21-25, 2020; Virtual
Porównanie pośrednie		
Chounta 2020		Chounta V, Snedecor SJ, Wu S, Van de Velde N. Indirect comparison of 48-week efficacy and safety of long-acting cabotegravir and rilpivirine maintenance every 8 weeks with daily oral standard of care antiretroviral therapy in participants with virologically suppressed HIV-1-infection. DOI: 10.21203/rs.3.rs-72129/v1
Chounta abstrakt	2020	Chounta V, Snedecor SJ, Wu S, Van de Velde N. Comparability of 48-week efficacy and safety of cabotegravir and rilpivirine long-acting every 8 weeks to standard of care in suppressed people living with HIV-1. <i>HIV Drug Therapy Glasgow</i> ; 5–8 October, 2020; Virtual, P011
LATTE		
Margolis abstrakt	2015	Margolis DA, et al., 744 and Rilpivirine as Two-Drug Oral Maintenance Therapy: LAI116482 (LATTE) Week 48 Results, CROI, 2015, USA, session number O-7, abstract number 91LB.
Margolis abstraktb	2015	Margolis DA, et al., Cabotegravir and Rilpivirine As 2-Drug Oral Maintenance Therapy: LATTE W96 Results, CROI, 2015, USA, session number P-J1, abstract number 554LB
Margolis 2015		Margolis DA, et al., Cabotegravir plus rilpivirine, once a day, after induction with cabotegravir plus nucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (LATTE): a randomised, phase 2b, dose-ranging trial, <i>Lancet Infect Dis</i> . 2015 Oct;15(10):1145-1155
Margolis abstraktc	2015	Margolis DA, et al., Cabotegravir and Rilpivirine As Two-Drug Oral Maintenance Therapy: LATTE Week 96 Results, 22nd Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2015; USA, poster 554LB
Margolis abstrakt	2017	Margolis DA, et al., Long-term safety and efficacy of CAB and RPV as 2-drug oral maintenance therapy, CROI, 2017, USA, session number P-H2, abstract 442
Margolis abstrakt	2019	Margolis DA, et al., Long-term Efficacy, Safety, and Durability of CAB and RPV as Two Drug Oral Maintenance Therapy: LATTE Week 312 Results, <i>OFID</i> 2019;6 (Suppl 2), S66, abstract 2840
LATTE-2		
Margolis abstrakt	2016	Margolis DA, et al., Cabotegravir+Rilpivirine as Long-Acting Maintenance Therapy: LATTE-2 Week 32 Results, CROI, 2016, USA, session number O-2, abstract number 31LB
Kerrigan abstrakt	2016	Kerrigan D, et al., Experiences with long-acting injectable ART: a qualitative study among people living with HIV participating in a phase II study of cabotegravir + rilpivirine (LATTE-2) in the United States and Spain, 21st International AIDS Conference <i>Journal of the International AIDS Society</i> 2016, 19 (Suppl 5), abstract THAB0204
Margolis abstrakt	2016	Margolis DA, et al., Cabotegravir rilpivirine as long-acting maintenance therapy: LATTE-2 week 48 results, 21st International AIDS Conference <i>Journal of the International AIDS Society</i> 2016, 19 (Suppl 5), abstract THAB0206LB
Margolis 2017		Margolis DA, et al., Long-acting intramuscular cabotegravir and rilpivirine in adults with HIV-1 infection (LATTE-2): 96-week results of a randomised, open-label, phase 2b, non-inferiority trial, <i>Lancet</i> , 2017, 23;390(10101):1499-1510
Margolis abstrakt	2018	Margolis DA, et al., Safety, Efficacy and Durability of Long-acting Cabotegravir (CAB) and Rilpivirine (RPV) as Two-Drug IM Maintenance Therapy for HIV-1 Infection: LATTE-2 Week 160 Results, <i>HIV Drug Therapy</i> , 2018; UK ,poster P118
Kerrigan 2018		Kerrigan D, et al., Experiences with long acting injectable ART: A qualitative study among PLHIV participating in a Phase II study of cabotegravir + rilpivirine (LATTE-2) in the United States and Spain, <i>PLoS One</i> . 2018, 5;13(1):e0190487
Letendre abstrakt	2018	Letendre S, et al., Distribution in Cerebrospinal Fluid (CSF) of Cabotegravir (CAB) and Rilpivirine (RPV) After Intramuscular Administration of Long-Acting (LA) Injectable Suspensions in HIV-1-Infected Patients, <i>HIV Drug Therapy</i> , 2018, UK, poster O346
Murray 2019		Murray M, et al., Patient-reported tolerability and acceptability of cabotegravir + rilpivirine long-acting injections for the treatment of HIV-1 infection: 96-week results from the randomized LATTE-2 study, <i>HIV Res Clin Pract</i> , 2019, 18:1-12.

Smith 2021	Smith GHR, et al. Efficacy, Safety, and Durability of Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine in Adults With Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection: 5-Year Results From the LATTE-2 Study. <i>Open Forum Infect Dis.</i> 2021 Aug 25;8(9):ofab439. doi: 10.1093/ofid/ofab439. PMID: 34557563; PMCID: PMC8454521
Thiagarajah 2016	Thiagarajah, S., Dorey, D., Huang, J., Roberts, G., Stancil, B. and Margolis, D. Outcomes of cabotegravir (CAB) treatment in HIV-1 ART-naive patients with chronic or acute hepatitis C virus (HCV) co-infection: Data from the phase IIb programme. <i>Journal of the International AIDS Society.</i> 2016. 19(94-95)
Romaine 2019	Romaine, J., Murray, M. and Bradley, C. PIH62 Investigating the responsiveness to change of the HIV treatment satisfaction questionnaire change version (HIVTSQC) in overcoming ceiling effects in the HIV treatment satisfaction questionnaire status version (HIVTSQS). <i>Value in Health.</i> 2019. 22(Supplement 3):S638-S639
Smith 2020 abstrakt	Smith G., Henry K., Podzamczar D. et al. Safety, efficacy and durability of long-acting CAB and RPV as maintenance therapy for HIV-1 infection: LATTE-2 week 256 results. <i>IDWeekTM 2020</i> ; October 21-25, 2020; Virtual
POLAR	
Mills 2020	Mills A, , Richmond G., Newman Ch., Osiyemi O. et al. Antiviral activity and safety of long-acting cabotegravir (CAB LA) plus long-acting rilpivirine (RPV LA), administered every 2 months, in HIV-positive subjects: results from the POLAR study. <i>IDWeekTM 2020</i> ; October 21-25, 2020; Virtual
Mills 2021	Mills A, et al. Long-acting cabotegravir and rilpivirine for maintenance of HIV-1 suppression: pOLAR month 12 results. <i>AIDS.</i> 2021 Oct 13. doi: 10.1097/QAD.0000000000003085. Epub ahead of print. PMID: 34652287
Pozostałe	
Charpentier 2021	Charpentier C. et al., Prevalence of genotypic baseline risk factors for cabotegravir+rilpivirine failure among ARV-naive patients, <i>Journal of Antimicrobial Chemotherapy</i> , Volume 76, Issue 11, November 2021, Pages 2983–2987, https://doi.org/10.1093/jac/dkab161
Cutrell 2021	Cutrell A. G. et al., Exploring predictors of HIV-1 virologic failure to long-acting cabotegravir and rilpivirine: a multivariable analysis, <i>AIDS</i> 2021, 35:1333–1342,
Czarnogórski 2021	Czarnogorski M, et al. CUSTOMIZE: Overall results from a hybrid III implementation-effectiveness study examining implementation of cabotegravir and rilpivirine long-acting injectable for HIV treatment in US healthcare settings; final patient and provider data. Presented at IAS 2021
D'Amico 2020	LATTITUDE: D'Amico R. at al., compassionate use of long-acting (la) cabotegravir (cab) and rilpivirine (rvp) for patients in need of parenteral antiretroviral therapy, 23rd International AIDS Conference; July 6-10, 2020; Virtual , PEB0263 https://d201nm4szfwn7c.cloudfront.net/5f95dbd7-245e-4e65-9f36-1a99e28e5bba/693384e3-c8af-49ea-98f7-1920c31ebb26/693384e3-c8af-49ea-98f7-1920c31ebb26_viewable_rendition_v.pdf?medcommid=REF--ALL-002907
Gutner 2021	Gutner C et al. Cabotegravir and Rilpivirine Implementation Study in European Locations (CARISEL): Examining Healthcare Staff Attitudes During a Hybrid III Implementation-Effectiveness Trial Implementing Cabotegravir + Rilpivirine Long-Acting Injectable (CAB + RPV LA) for People Living With HIV. <i>EACS 2021 Oct 27-30</i> https://www.natap.org/2021/EACS/EACS_46.htm
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
Margolis 2020	Margolis DA, Schapiro JM, Perno CF. et al. A combination of viral and participant factors influence virologic outcome to long-acting cabotegravir + rilpivirine: multivariable and baseline factor analyses across ATLAS, FLAIR and ATLAS-2M phase 3 studies. <i>HIV Drug Therapy Glasgow</i> ; 5–8 October, 2020; Virtual
Margolis 2019	Margolis DA et al., Long-Term Efficacy, Safety and Durability of CAB and RPV as Two-Drug Oral Maintenance Therapy – LATTE Week 312 Results, <i>IDWeek 2019™</i> ; Washington DC, USA. Oral 2840.
Mills 2020	Mills A. et al., Long-acting cabotegravir and rilpivirine for HIV-1 suppression: switch to 2-monthly dosing after 5 years of daily oral therapy, <i>AIDS</i> 2022, 36:195–203
Sinclair 2021	Sinclair G, et al. Clinical outcomes during CUSTOMIZE: A hybrid III implementation-effectiveness study focused on implementation of cabotegravir plus rilpivirine (CAB + RPV) LA in US healthcare settings. Presented at IAS 2021
Shah 2021	Shah, S., Hindley, L. & Hill, A. Are New Antiretroviral Treatments Increasing the Risk of Weight Gain?. <i>Drugs</i> 81, 299–315 (2021). https://doi.org/10.1007/s40265-020-01457-y
Talarico 2020	Talarico Ch., Wu S., Upadhyay O., HIV-1 RNA blip and low-level replication measures during Phase 3 Cabotegravir + Rilpivirine LA studies are similar to oral 3-drug therapy measures and not associated with Week 48 virologic outcome. <i>IDWeekTM 2020</i> ; October 21-25, 2020; Virtual
Wensing 2019	Wensing A. M. et al., Special Contribution 2019 Update of the Drug Resistance Mutations in HIV-1, 2019 Resistance Mutations Update Volume 27 Issue 3 July/August 2019, https://www.iasusa.org/wp-content/uploads/2019/07/2019-drug-resistance-mutations-figures.pdf

Badania wtórne	
Badowski 2020	Badowski, M., Perez, S. E., Silva, D. and Lee, A. Two's a Company, Three's a Crowd: A Review of Initiating or Switching to a Two-Drug Antiretroviral Regimen in Treatment-Naive and Treatment-Experienced Patients Living with HIV-1. <i>Infectious Diseases and Therapy</i> . 2020. 9(2):185-208
Durham 2021	Durham SH, Chahine EB. Cabotegravir-Rilpivirine: The First Complete Long-Acting Injectable Regimen for the Treatment of HIV-1 Infection. <i>Ann Pharmacother</i> . 2021 Feb 16:1060028021995586. doi: 10.1177/1060028021995586. Online ahead of print
Thouelle 2021	Thouelle P, et al. Long-acting antiretrovirals: a new era for the management and prevention of HIV infection, <i>Journal of Antimicrobial Chemotherapy</i> , 2021, dkab324, doi:10.1093/jac/dkab324
Piscaglia 2021	Piscaglia M, et al. (2021): Emerging drugs for the treatment of HIV/AIDS: a review of 2019/2020 phase II and III trials, <i>Expert Opinion on Emerging Drugs</i> , DOI: 10.1080/14728214.2021.1946036
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
AWMSG 2021	cabotegravir (Vocabria®) Status: Excluded due to NICE appraisal https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/cabotegravir-vocabria/
CADTH 2020	cabotegravir/rilpivirine CADTH COMMON DRUG REVIEW CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation (Final) (Last Updated: September 21, 2020) https://www.cadth.ca/cabotegravirrilpivirine
DHHS 2021	Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV, Developed by the DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents – A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC), 2020
EACS 2019	European AIDS Clinical Society. Guidelines version 11.0. October 2021. https://www.eacsociety.org/media/final2021eacsguidelinesv11.0_oct2021.pdf
GBA 2021	Beschluss Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Cabotegravir (HIV-1-Infektion, Kombination mit Rilpivirin) Beschlussdatum: 21.10.2021 Inkrafttreten: 21.10.2021 https://www.g-ba.de/beschluesse/5067/
HAS 2021	VOCABRIA (cabotégravir) AVIS SUR LES MÉDICAMENTS – Mis en ligne le 26 avr. 2021 https://www.has-sante.fr/jcms/p_3263063/fr/vocabria-cabotegravir
IAS USA 2020	Saag M.S. et al., Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults 2020 Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel, <i>JAMA</i> . 2020 American Medical Association doi:10.1001/jama.2020.17025
IQWiG 2021	[A21-47] Cabotegravir (HIV-Infektion) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Letzte Aktualisierung 02.08.2021 https://www.iqwig.de/projekte/a21-47.html
NCPE 2021	Cabotegravir (Vocabria®) in combination with rilpivirine (Rekambys®). HTA ID: 21026. Rapid review completed 21/07/2021 https://www.ncpe.ie/drugs/cabotegravir-vocabria-in-combination-with-rilpivirine-rekambys-hta-id-21026/
NICE 2022	Cabotegravir and rilpivirine for treating HIV-1 [ID3766]. In development [GID-TA10658] Expected publication date: 05 January 2022 https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10658
PBAC 2021	https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-07/cabotegravir-and-rilpivirine-pack-containing-1-injection
PBS 2021	CABOTEGRAVIR / CABOTEGRAVIR AND RILPIVIRINE. Cabenuva Information current as at: 1 December 2021 https://www.pbs.gov.au/medicines/status/document/653.html
PTN AIDS 2019	Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS. Zasady opieki nad osobami zakażonymi HIV 2021. http://www.ptnaids.pl/images/pliki/wytyczne_AIDS_2021.pdf
SMC 2021	cabotegravir (Vocabria) SMC2376 Date advice published: 11 October 2021 https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/cabotegravir-vocabria-full-smc2376/
ZIN 2021	GVS-advies Vocabria® en Rekambys® voor de behandeling van een hiv-1 infectie. Advies 08.06.2021 https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2021/06/08/gvs-advies-vocabria-en-rekambys
Pozostałe publikacje	
Brazier 2004	Brazier JE, Roberts J. The estimation of a preference-based measure of health from the SF-12. <i>Med Care</i> . 2004;42(9):851-9. https://www.jstor.org/stable/4640827
ChPL Vocabria	Charakterystyka Produktu Leczniczego Vocabria (aktualizacja 27.01.2022) https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vocabria#product-information-section
Golicki 2017	Golicki D, Niewada M. EQ-5D-5L Polish population norms. <i>Arch Med Sci</i> . 2017 Feb 1;13(1):191-200.
RPPZ HIV 2022-2026	Rządowy Program Polityki Zdrowotnej p.n. „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce” na lata 2022–2026, które wśród „leków antyretrowirusowych dopuszczonych do obrotu na terenie Polski oczekujących na decyzję AOTMiT w sprawie stosowania w Programie” https://www.gov.pl/attachment/dd64d099-3c7a-44dc-9d5f-26b5fbf76128

10. Załączniki

Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 41. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 10.12.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	cabotegravir [Supplementary Concept]	121
#2	Vocabria [All fields]	212
#3	rilpivirine	842
#4	cabotegravir, rilpivirine drug combination [Supplementary Concept]	4
#5	rilpivirine [Mesh]	436
#6	#3 OR #5	842
#7	#1 OR #2	212
#8	#6 AND #7	91
#9	#8 OR #4	91

Tabela 42. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 10.12.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp cabotegravir	517
#2	exp rilpivirine	2662
#3	cabotegravir AND rilpivirine	530
#4	cabotegravir OR 'cabotegravir sodium' OR gsk744 OR 'gsk 1265744' OR 'gsk 1265744a' OR 'gsk 1265744b' OR gsk1265744 OR gsk1265744a OR gsk1265744b OR 'n (2, 4 difluorobenzyl) 2, 3, 5, 7, 11, 11a hexahydro 6 hydroxy 3 methyl 5, 7 dioxooxazolo [3, 2 a] pyrido [1, 2 d] pyrazine 8 carboxamide' OR 'n [(2, 4 difluorophenyl) methyl] 2, 3, 5, 7, 11, 11a hexahydro 6 hydroxy 3 methyl 5, 7 dioxooxazolo [3, 2 a] pyrido [1, 2 d] pyrazine 8 carboxamide' OR 'n [(2, 4 difluorophenyl) methyl] 6 hydroxy 3 methyl 5, 7 dioxo 2, 3, 5, 7, 11, 11a hexahydrooxazolo [3, 2 a] pyrido [1, 2 d] pyrazine 8 carboxamide' OR 'n-((2,4-difluorophenyl)methyl)-6-hydroxy-3-methyl-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydro(1,3)oxazolo(3,2-a)pyrido(1,2-d)pyrazine-8-carboxamide' OR 's 265744' OR 's 265744b' OR s265744 OR s265744b OR vocabria	608
#5	1 OR 4	608
#6	2AND 5	293

Tabela 43. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 10.12.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Rilpivirine] explode all trees	115
#2	(cabotegravir or "cabotegravir sodium" or gsk744 or "gsk 1265744" or "gsk 1265744a" or "gsk 1265744b" or gsk1265744 or gsk1265744a or gsk1265744b or "n (2, 4 difluorobenzyl) 2, 3, 5, 7, 11, 11a hexahydro 6 hydroxy 3 methyl 5, 7 dioxooxazolo [3, 2 a] pyrido [1, 2 d] pyrazine 8 carboxamide" or "n [(2, 4 difluorophenyl) methyl] 2, 3, 5, 7, 11, 11a hexahydro 6 hydroxy 3 methyl 5, 7 dioxooxazolo [3, 2 a] pyrido [1, 2 d] pyrazine 8 carboxamide" or "n [(2, 4 difluorophenyl) methyl] 6 hydroxy 3 methyl 5, 7 dioxo 2, 3, 5, 7, 11, 11a hexahydrooxazolo [3, 2 a] pyrido [1, 2 d] pyrazine 8 carboxamide" or "n-((2,4-difluorophenyl)methyl)-6-hydroxy-3-methyl-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydro(1,3)oxazolo(3,2-a)pyrido(1,2-d)pyrazine-8-carboxamide" or "s 265744" or "s 265744b" or s265744 or s265744b or vocabria)	113
#3	Vocabria OR #2	113
#4	#1 AND #3	19