

Instytut Arcana a Certara Company
ul. Kuklińskiego 17
30-720 Kraków
Tel/Fax. +48 12 26 36 038
www.inar.pl

Załącznik nr 1 do uzupełnienia
analitików Instytutu Arcana do
raportu HTA dla produktu
leczniczego
Vocabria® w odpowiedzi na uwagi
AOTMiT zawarte w piśmie
OT.4221.49.2021.AKP.14

ZAŁĄCZNIK 1

1.1. Przeglądy systematyczne Thoueille 2021 oraz Piscaglia 2021

W poniższej tabeli przedstawiono opis przeglądów Thoueille 2021 oraz Piscaglia 2021.

Tabela 1. Podsumowanie metodyki oraz wyników przeglądów systematycznych: Thoueille 2021 [1] oraz Piscaglia 2021 [2]

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Thoueille 2021 [1]</p> <p>Podtyp badania w AOTMiT: IB</p>	<p>Cel: aktualizacja aktualnego stanu wiedzy na temat nowych, obiecujących terapii LA, omówienie ich wpływu, w szczególności z perspektywy farmakokinetyki klinicznej, na przyszłe leczenie i zapobieganie zakażeniom HIV</p> <p>Synteza wyników: Przegląd systematyczny</p> <p>Źródła informacji: PubMed, EMBASE oraz Clinicaltrials.gov. Przeszukano również zidentyfikowanych z konferencji CROI (Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections) oraz konferencji AIDS. Konsultowano się również z kluczowymi firmami zajmującymi się opracowywaniem leków na HIV.</p> <p>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniami: Nie podano</p>	<p>Populacja: Chorzy z wirusem HIV-1 (leczenie pacjentów z HIV-1). W przeglądzie uwzględniono również badania dotyczące zapobiegania zakażeniu wirusem HIV-1 (profilaktyka przedekspozycyjna) jednakże nie uwzględniono ich w niniejszej analizie.</p> <p>Interwencja: długo działające leki antyretrowirusowe</p> <p>Komparator: Brak ograniczeń</p> <p>Metodyka: Badania kliniczne 3 fazy</p> <p>Punkty końcowe: Brak ograniczeń, zgodnie z badaniami klinicznymi tj. poziom HIV-1 RNA <50 kopii/ml</p> <p>Słowa kluczowe: „długo działające leki antyretrowirusowe” lub nazwy przedstawionych związków w połączeniu z określonymi terminami, takimi jak „formulacja” lub „farmakokinetyka”.</p>	<p>Wiązane badania: Autorzy przeglądu Thoueille 2021 w zakresie danych dotyczących efektywności klinicznej kabotegrawiru stosowanego w połączeniu z rypiwiryną w postaci iniekcji domięśniowej w leczeniu pacjentów z HIV-1 uwzględnili 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.</p> <p>Wyniki: 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 podkreślił, iż skuteczność</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
	<p>Ocena wiarygodności (AMSTAR 2): Krytycznie niska</p>		<p>i bezpieczeństwo terapii CAB LA+RPV LA Q8W jest wspierana 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.</p> <p>Wnioski: Prezentowane w przeglądzie wyniki z zakresu skuteczności (badania LATTE-2, FLAIR, ATLAS oraz ATLAS-2M) są zgodne z danymi przedstawionymi w niniejszym raporcie.</p>
<p>Piscaglia 2021 [2] Podtyp badania w AOTMITT: IB</p>	<p>Cel: Analiza leków stosowanych w leczeniu osób żyjących z HIV, która pomoże zrozumieć wady i zalety terapii, które w krótkim czasie będą dostępne</p> <p>Synteza wyników: Przegląd systematyczny</p> <p>Źródła informacji: PubMed oraz <i>Clinicaltrials.gov</i>. Przeszukano także bibliografię zidentyfikowanych publikacji. Konsultowano się również z kluczowymi firmami zajmującymi się opracowywaniem leków stosowanych w leczeniu HIV. Zapoznano się materiałami z konferencji CROI 2021 (<i>Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections</i>).</p> <p>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: Od 1 stycznia 2019 do 31 grudnia 2020 roku</p>	<p>Populacja: Dorośli pacjenci z zakażeniem HIV</p> <p>Interwencje: Kabotegrawir stosowany w połączeniu z rylipiwiryną w postaci iniekcji domięśniowej (analizowano również inne leki: islatrawir, lenakapawir, ABT, ABT+3BNC117, fostemsawir, VRC01, UB-421)</p> <p>Komparator: Brak ograniczeń</p> <p>Metodyka: Badania kliniczne 2 i 3 fazy</p> <p>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</p> <p>Słowa kluczowe: „HIV” w połączeniu z „terapią” lub „leczenie”, zastosowano filtry: badania 2 fazy i badania 3 fazy</p>	<p>Włączone badania: Autorzy przeglądu <i>Piscaglia 2021</i> w zakresie danych dotyczących efektywności klinicznej kabotegrawiru stosowanego w połączeniu z rylipiwiryną w postaci iniekcji domięśniowej w leczeniu pacjentów z HIV-1 uwzględnili badania: <i>FLAIR</i>, <i>ATLAS</i> oraz <i>ATLAS-2M</i>. W badaniach <i>ATLAS</i> oraz <i>FLAIR</i> porównywano efektywność leczenia schematu kabotegrawir + rylipiwiryna podawanych w iniekcjach domięśniowych co 4 tygodnie vs. cART (standardowa złożona terapia antyretrowirusowa).</p> <p>Badanie FLAIR dotyczy pacjentów uprzednio nieleczonych terapią antyretrowirusową. Po włączeniu do badania pacjenci otrzymywali terapię antyretrowirusową (cART) składająca się z kombinacji dolutegrawir/abakawir/lamiwudyna (DTG/ABC/3TC) podawanych doustnie jeden raz dziennie podczas fazy indukcji. Po indukcji cART pacjenci z supresją wirusologiczną HIV-1 RNA <50 kopii/ml byli randomizowani do kontynuowania obecnej terapii lub do przejścia na terapię CAB LA + RPV LA. Do badania <i>ATLAS</i> zostali włączeni pacjenci z supresją wirusologiczną HIV-1 RNA < 50 kopii/ml przez ≥ 6 miesięcy bez niepowodzenia wirusologicznego w czasie terapii 2 NRTI + 1 INSTI, NNRTI lub PI (grupa cART), którzy byli następnie randomizowani do kontynuowania obecnej terapii lub do przejścia na terapię CAB LA + RPV LA.</p> <p>Celem badania <i>ATLAS-2M</i> była ocena efektywności długo działających postaci kabotegrawiru i rylipiwiryny podawanych na drodze iniekcji domięśniowych co 8 tyg. lub 4 tyg. u pacjentów z supresją wirusologiczną.</p> <p>Wyniki: W przypadku badania <i>FLAIR</i> wykazano, iż w 48. tygodniu leczenia skuteczność terapii CAB LA + RPV LA w schemacie dawkowania co 4 tygodnie jest nie gorsza od cART w zakresie punktów końcowych: HIV-1 RNA ≥ 50 kopii/ml oraz HIV-1 RNA <50 kopii/ml. W 96. tygodniu 9 (3,2%) pacjentów</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
	<p>Ocena wiarygodności (AMSTAR 2): Krytycznie niska</p>		<p>w każdej grupie osiągnęło poziom HIV-1 RNA ≥ 50 kopii/ml, co potwierdza hipotezę <i>non-inferiority</i> osiągniętą w 48. tygodniu. Również w badaniu ATLAS wykazano, iż w 48. tygodniu leczenia skuteczność terapii CAB LA + RPV LA w schemacie dawkowania co 4 tygodnie jest nie gorsza od cART w zakresie punktów końcowych: HIV-1 RNA ≥ 50 kopii/ml oraz HIV-1 RNA < 50 kopii/ml. W badaniu ATLAS-2M skorygowana różnica w odsetku pacjentów z HIV-1 RNA ≥ 50 kopii/ml w 48. tygodniu wynosiła 0,8% (95% CI: -0,6; 2,2). Skorygowana różnica w odsetku pacjentów z HIV-1 RNA < 50 kopii/ml wynosiła 0,8% (95% CI: -2,1; 3,7), co potwierdza, iż terapia CAB LA + RPV LA w schemacie dawkowania co 8 tygodni jest nie gorsza od podawania długo działających postaci kabotegawiru i rylpiwiryny co 4 tyg. Dane z 96. tygodnia potwierdziły, iż skuteczność CAB LA + RPV LA Q8W jest nie gorsza od CAB LA + RPV LA Q4W. Odnotowano tylko jedno potwierdzone niepowodzenie wirusologiczne, które wystąpiło między 48. a 96. tygodniem.</p> <p>Satysfakcję z leczenia oceniano za pomocą skali HIVTSQs. W badaniu FLAIR u pacjentów leczonych CAB+RPV LA Q4W w 96. tygodniu odnotowano zmienną poprawę w zakresie satysfakcji z leczenia w porównaniu z grupą pacjentów leczonych cART (2,3 [95% CI= 1,1; 3,5]). W badaniu ATLAS w grupie chorych leczonych LA w 48. tygodniu odnotowano wzrost liczby punktów w skali HIVTSQs względem wartości wyjściowej. W badaniu ATLAS-2M pacjenci bez wcześniejszej ekspozycji na terapię LA raportowali znaczące zwiększenie satysfakcji z leczenia w stosunku do wartości wyjściowych w obu ramionach. Pacjenci, którzy stosowali wcześniejsze leczenie LA, mieli wyjściowo wyższy poziom satysfakcji i utrzymywali go przez cały okres obserwacji.</p> <p>W badaniach FLAIR, ATLAS oraz ATLAS-2M zastosowane leczenie było bezpieczne a najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym były reakcje w miejscu wstrzyknięcia.</p> <p>Wnioski: 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 <i>non-inferiority</i> 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.</p>

Tabela 2 Skala AMSTAR 2 (Thoueille 2021 [1] oraz Piscaglia 2021 [2])

Domeny	Thoueille 2021	Piscaglia 2021
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierają komponenty schemat PICO?	NIE	NIE
2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody oceny były ustalone przed przeprowadzeniem przeglądu, a raport uzasadnia wszelkie znaczące odstępstwa z protokołu?	NIE	NIE
3. Czy autorzy przeglądu przedstawili kryteria włączenia rodzaju badań?	NIE	NIE
4. Czy autorzy przeglądu przeprowadzili kompleksową strategię wyszukiwania?	CZĘŚCIOWO TAK	CZĘŚCIOWO TAK
5. Czy autorzy przeglądu przeprowadzili selekcję badań dwuetapowo (wykonana przez przynajmniej 2 osoby)?	NIE	NIE
6. Czy autorzy przeglądu przeprowadzili ekstrakcję danych dwuetapowo (wykonana przez przynajmniej 2 osoby)?	NIE	NIE
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych wraz z powodami i ich wykluczenia?	NIE	NIE
8. Czy autorzy przeglądu szczegółowo opisali badania włączone do przeglądu?	CZĘŚCIOWO TAK	CZĘŚCIOWO TAK
9. Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach?	NIE	NIE
10. Czy autorzy raportowali źródła finansowania badań włączonych do opracowania?	NIE	NIE
11. Jeśli przeprowadzono metaanalizę to czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednie metody statystyczne do połączenia wyników?	NIE DOTYCZY*	NIE DOTYCZY*
12. Jeśli przeprowadzono metaanalizę, autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego z poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innej syntezy danych?	NIE DOTYCZY*	NIE DOTYCZY*
13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego z badań włączonych do przeglądu na etapie formułowania wniosków/dyskusji?	NIE	NIE
14. Czy autorzy dyskusji wyjaśnili i przedyskutowali heterogeniczność zaobserwowaną w wynikach przeglądu?	NIE	NIE
15. Czy w przypadku wykonania ilościowej syntezy danych poddano ocenie błąd publikacji oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki?	NIE DOTYCZY*	NIE DOTYCZY*
16. Czy autorzy przeglądu przedstawili źródło konfliktu interesów, włącznie z finansowaniem?	TAK	TAK
Jakość przeglądu systematycznego	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA

Kolorem czerwonym zaznaczono domeny krytyczne; * przegląd nie zawierał metaanalizy

1.2. Wyniki badania ATLAS-2M dla 96 tygodni na podstawie publikacji Jaeger 2021

Wyniki skuteczności oraz bezpieczeństwa długo działających postaci kabotegrawiru i ryłpiwiryny podawanych na drodze iniekcji domięśniowych co 8 tyg. (CAB LA 600 mg+ RPV LA 900 mg) lub 4 tyg. (CAB LA 400 mg + RPV LA 600 mg) dla 96 tygodni zostały zaprezentowane w publikacji Jaeger 2021 [3].

Pełną charakterystykę populacji włączonej do badania ATLAS-2M oraz opis metodyki badania wraz z przeprowadzoną oceną wiarygodności przedstawiono w AKL Wnioskodawcy.

Skuteczność kliniczna

Analiza skuteczności klinicznej została przeprowadzona na podstawie oceny najważniejszych, istotnych klinicznie punktów końcowych:

- HIV-1 RNA ≥ 50 kopii/ml (pierwszorzędowy punkt końcowy);
- Supresja wirusologiczna HIV-1 RNA < 50 kopii/ml;
- Potwierdzone niepowodzenie wirusologiczne;
- Brak danych wirusologicznych.

W badaniu ATLAS-2M 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, N=1045). Ponadto w przypadku punktów końcowych: HIV-1 RNA ≥ 50 kopii/ml oraz supresja wirusologiczna HIV-1 RNA < 50 kopii/ml, analizę skuteczności przeprowadzono dodatkowo dla populacji pacjentów bez wcześniejszej ekspozycji na CAB LA + RPV LA, jak również dla populacji pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na CAB LA + RPV LA. Analiza punktów końcowych: HIV-1 RNA ≥ 50 kopii/ml oraz supresja wirusologiczna HIV-1 RNA < 50 kopii/ml została przeprowadzona w populacji ITT (ang. *intention-to-treat*) oraz PP (ang. *per-protocol*). Analizę pozostałych punktów końcowych przeprowadzono dla populacji ITT.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki skuteczności klinicznej stosowania długo działających form kabotegrawiru LA (CAB LA) i ryłpiwiryny LA (RPV LA), stosowanych w postaci iniekcji domięśniowej podawanej jeden raz na 8 tygodni (Q8W) lub 4 tygodnie (Q4W) w leczeniu zakażenia HIV-1 u dorosłych pacjentów z supresją wirusologiczną dla 96 tygodni leczenia, w oparciu o badanie ATLAS-2M. Definicje omawianych punktów końcowych przedstawione zostały w AKL Wnioskodawcy.

Tabela 3. Skuteczność kliniczna dla porównania CAB LA + RPV LA Q8W vs. CAB LA + RPV LA Q4W dla 96 tygodni (ATLAS-2M)

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	Skorygowana różnica proporcji (95% CI)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*
Ogółem			CAB LA+RPV LA Q8W	522	11 (2)	1,0 (-0,6; 2,5)			
			CAB LA+RPV LA Q4W	523	6 (1)	Q8W is noninferior to Q4W (week 96) – przy 4% noninferior margin	1,85 (0,68; 5,05)	-	0,227
Dane w oknie czasowym, gdy miano wirusa nie wynosiło <50 kopii/ml			CAB LA+RPV LA Q8W	522	2 (<1)				
			CAB LA+RPV LA Q4W	523	2 (<1)		1,00 (0,14; 7,14)	-	0,998
Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności	ATLAS-2M	96 tyg.	CAB LA+RPV LA Q8W	522	8 (2)				
			CAB LA+RPV LA Q4W	523	3 (1)		2,70 (0,71; 10,23)	-	0,144
Przerwanie leczenia z innych przyczyn, gdy nie osiągnięto supresji			CAB LA+RPV LA Q8W	522	1 (<1)				
			CAB LA+RPV LA Q4W	523	1 (<1)		1,00 (0,06; 16,06)	-	0,999
Zmiana w terapii podstawowej			CAB LA+RPV LA Q8W	522	0				
			CAB LA+RPV LA Q4W	523	0				
Populacja PP			CAB LA+RPV LA Q8W	516	10 (2)				
			CAB LA+RPV LA Q4W	514	6 (1)		1,67 (0,60; 4,64)	-	0,322
Populacja pacjentów bez			CAB LA+RPV LA Q8W	327	8 (2)	0,9 (-1,4; 3,4)	1,62	-	0,405

<u>wcześniejszej ekspozycji na CAB+RPV</u>									(0,52; 4,99)
Populacja pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na CAB+RPV trwającą 1-24 tyg.	CAB LA+RPV LA Q4W	327	5 (2)						
	CAB LA+RPV LA Q8W	69	3 (4)	4,3	7,27				0,194
				(-1,3; 12,3)	(0,37; 144,82)				
Populacja pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na CAB+RPV trwającą >24 tyg.	CAB LA+RPV LA Q4W	128	1 (1)	-0,8	0,33				0,502
	CAB LA+RPV LA Q8W	126	0	(-4,4; 2,3)	(0,01; 8,31)				
Populacja ITT	CAB LA+RPV LA Q8W	522	475 (91)	0,8					
				(-2,8; 4,3)					
				Q8W is noninferior to Q4W (week 96)					0,679
				- przy -10% noninferior margin					
Supresja wirusologiczna HIV-1 RNA <50 kopii/ml ^h	CAB LA+RPV LA Q4W	516	474 (92)		1,11				0,642
	CAB LA+RPV LA Q8W	514	468 (91)		(0,72; 1,72)				
	CAB LA+RPV LA Q4W	327	294 (90)						
	CAB LA+RPV LA Q8W	327	288 (88)	1,8	1,21				0,454
				(-3,0; 6,8)	(0,74; 1,97)				
Populacja pacjentów z	CAB LA+RPV LA Q8W	69	63 (91)	-2,8	0,66				0,529
				(-12,9; 6,8)	(0,18; 2,44)				

Załącznik nr 1 do uzupełnienia analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Vocabria® w odpowiedzi na uwagi AOTMITT zawarte w piśmie OT.4721.49.2021.AKP.14

wcześniejszą ekspozycją na CAB+RPV trwającą 1-24 tyg.	CAB LA+RPV LA Q4W	68	64 (94)			
Populacja pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na CAB+RPV trwającą >24 tyg.	CAB LA+RPV LA Q8W	126	118 (94)			
	CAB LA+RPV LA Q4W	128	120 (94)	-0,1 (-6,6; 6,4)	0,98 (0,36; 2,71)	- 0,974
Pomiedzy 48 a 96 tygodniem	CAB LA+RPV LA Q8W	522	1 (<1)		3,01 (0,12; 73,93)	- 0,500
Do 96 tygodnia	CAB LA+RPV LA Q4W	523	0			
	CAB LA+RPV LA Q8W	522	9 (2)		4,57 (0,98; 21,26)	- 0,053
	CAB LA+RPV LA Q4W	523	2 (<1)			
Ogółem	CAB LA+RPV LA Q8W	522	36 (7)		0,79 (0,50; 1,24)	- 0,303
	CAB LA+RPV LA Q4W	523	45 (9)			
Przerwanie leczenia z powodu AEs lub zgonu [§]	CAB LA+RPV LA Q8W	522	19 (4)		0,95 (0,50; 1,80)	- 0,875
Przerwanie leczenia z innych przyczyn ^{&}	CAB LA+RPV LA Q8W	522	16 (3)		0,58 (0,31; 1,09)	- 0,091
Brak danych wirusologicznych	CAB LA+RPV LA Q4W	523	27 (5)			
Brakujące dane dla określonego poziomu w czasie badania [*]	CAB LA+RPV LA Q8W	522	3 (1)		3,02 (0,31; 29,10)	- 0,340
	CAB LA+RPV LA Q4W	523	1 (<1)			

* Obliczono na podstawie dostępnych danych; [^]Hipoteza *non-inferiority* została spełniona jeśli dolna granica 95% CI skorygowanej różnicy wynosiła powyżej -10%; ^{^^}Hipoteza *non-inferiority* została spełniona jeśli górna granica 95% CI skorygowanej różnicy wynosiła poniżej 4%; [§]W fazie *maintenance* wystąpiły dwa zgony (1 pacjent w każdej z grup), 37 pacjentów (18 w grupie CAB LA+RPV LA Q8W i 19 w grupie CAB LA+RPV LA Q4W) zgłosiło jedno lub więcej AEs prowadzących do przerwania leczenia; [&]Inne przyczyny przerwania leczenia: w grupie pacjentów otrzymujących CAB LA+RPV LA Q8W: wycofanie przez pacjenta (n=7), decyzja lekarza (n=5), ciąża (n=1), utrata z okresu *follow-up* (n=2); brak skuteczności (n=1), w grupie pacjentów otrzymujących CAB LA+RPV LA Q4W: wycofanie przez pacjenta (n=21), naruszenie protokołu (n=1), ciąża (n=3), decyzja lekarza (n=2); [§]Brakujące dane były związane z COVID-19

Przeprowadzona analiza statystyczna wyników zaczerpniętych z randomizowanego badania ATLAS-2M dla 96-tygodniowego okresu leczenia, z zakresu oceny skuteczności klinicznej stosowania CAB LA + RPV LA w populacji dorosłych pacjentów zakażonych HIV-1, u których występuje supresja wirusologiczna (RNA HIV-1 <50 kopii/ml), wykazała brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy schematem podawania leków co 8 tyg. (Q8W) i co 4 tyg. (Q4W) we wszystkich kluczowych punktach końcowych:

- a) HIV-1 RNA ≥ 50 kopii/ml (pierwszorzędowy punkt końcowy);
- b) Supresja wirusologiczna HIV-1 RNA <50 kopii/ml;
- c) Potwierdzone niepowodzenie wirusologiczne;
- d) Brak danych wirusologicznych.

Wykazano zatem, iż skuteczność terapii CAB LA + RPV LA w 96. tygodniu leczenia w schemacie dawkowania co 8 tygodni jest nie gorsza od podawania długo działających postaci kabotegrawiru i rylpiwiryiny co 4 tyg. w leczeniu dorosłych pacjentów zakażonych HIV-1, u których występuje supresja wirusologiczna (RNA HIV-1 <50 kopii/ml) i nie ma znanej lub podejrzewananej oporności na kabotegrawir lub rylpiwiryne.

Również w ocenie punktów końcowych: HIV-1 RNA ≥ 50 kopii/ml oraz supresja wirusologiczna HIV-1 RNA <50 kopii/ml w przypadku populacji pacjentów bez wcześniejszej ekspozycji na CAB + RPV oraz populacji pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na CAB + RPV trwającą 1-24 tyg. lub >24 tyg. nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią CAB LA + RPV LA w schemacie dawkowania co 8 tygodni a terapią CAB LA + RPV LA podawaną co 4 tygodnie.

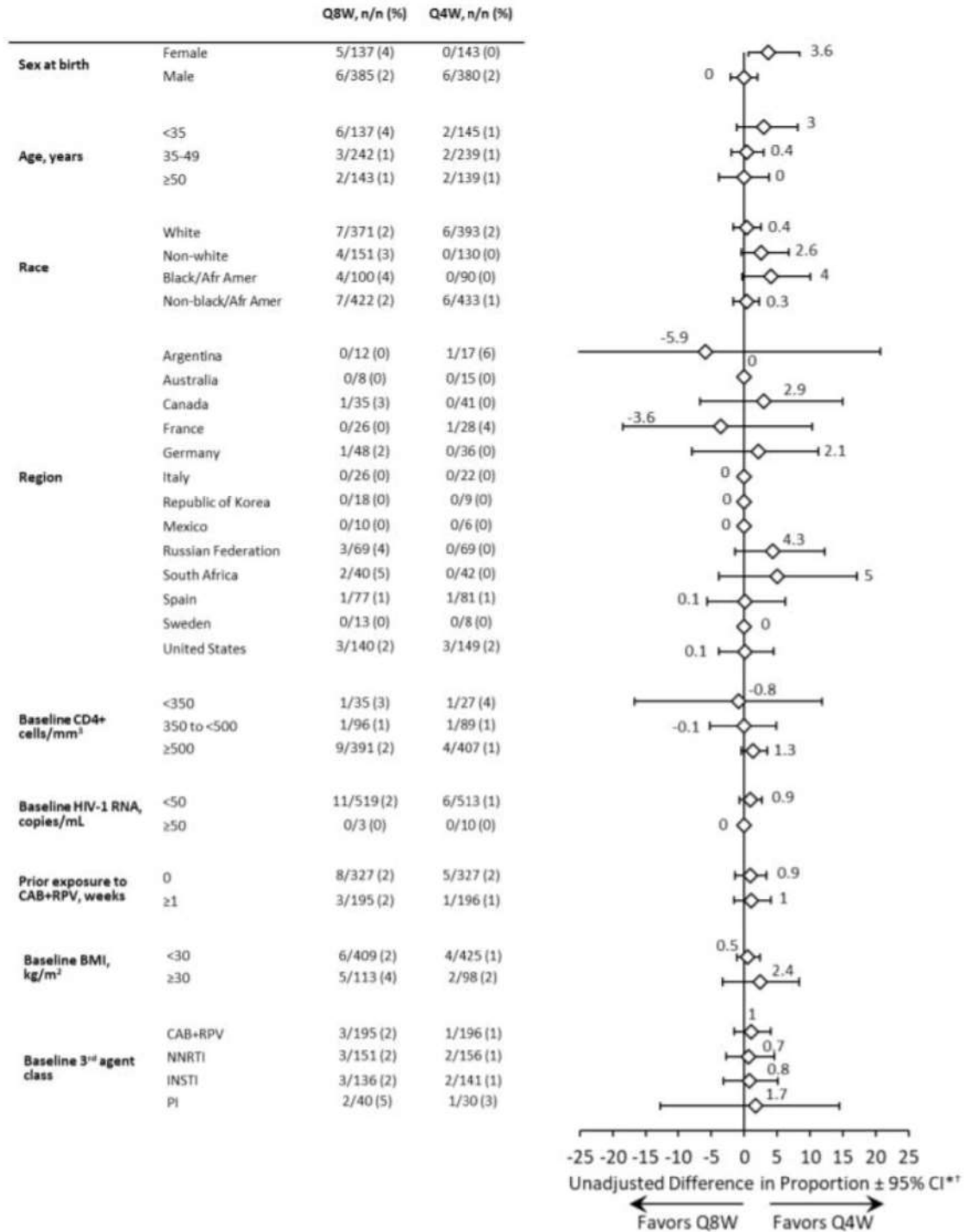
Od 48. tygodnia 1 dodatkowy pacjent w grupie leczonej CAB LA + RPV LA Q8W spełnił kryteria potwierdzonego niepowodzenia wirusologicznego. Odsetek pacjentów, u których do 96. tygodnia badania wystąpiło potwierdzone niepowodzenie wirusologiczne, wyniósł 2% w grupie chorych leczonych CAB LA + RPV LA Q8W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

Spośród 11 chorych z potwierdzonym niepowodzeniem wirusologicznym, które zdefiniowano jako poziom wirerii w dwóch kolejnych oznaczeniach ≥ 200 kopii/ml, 6 pacjentów (55%) posiadało dwa lub więcej czynniki związane ze zwiększonym ryzykiem potwierdzonego niepowodzenia wirusologicznego (obecności mutacji związanych z wytworzeniem oporności na rylpiwiryne, podtyp A6/A1 HIV-1 oraz BMI ≥ 30 kg/m²). Zatem odsetek potwierdzonych przypadków niepowodzenia wirusologicznego był zasadniczo niski (1% [11/1045]), a tylko jeden pacjent w grupie otrzymującej leczenie raz na 2 miesiące doświadczył niepowodzenia w drugim roku terapii. U tego pacjenta wytworzyła się mutacja powodująca oporność na rylpiwiryne, natomiast nie wykryto mutacji powodujących oporność na inhibitory transferu łańcucha integrazy (INSTI).

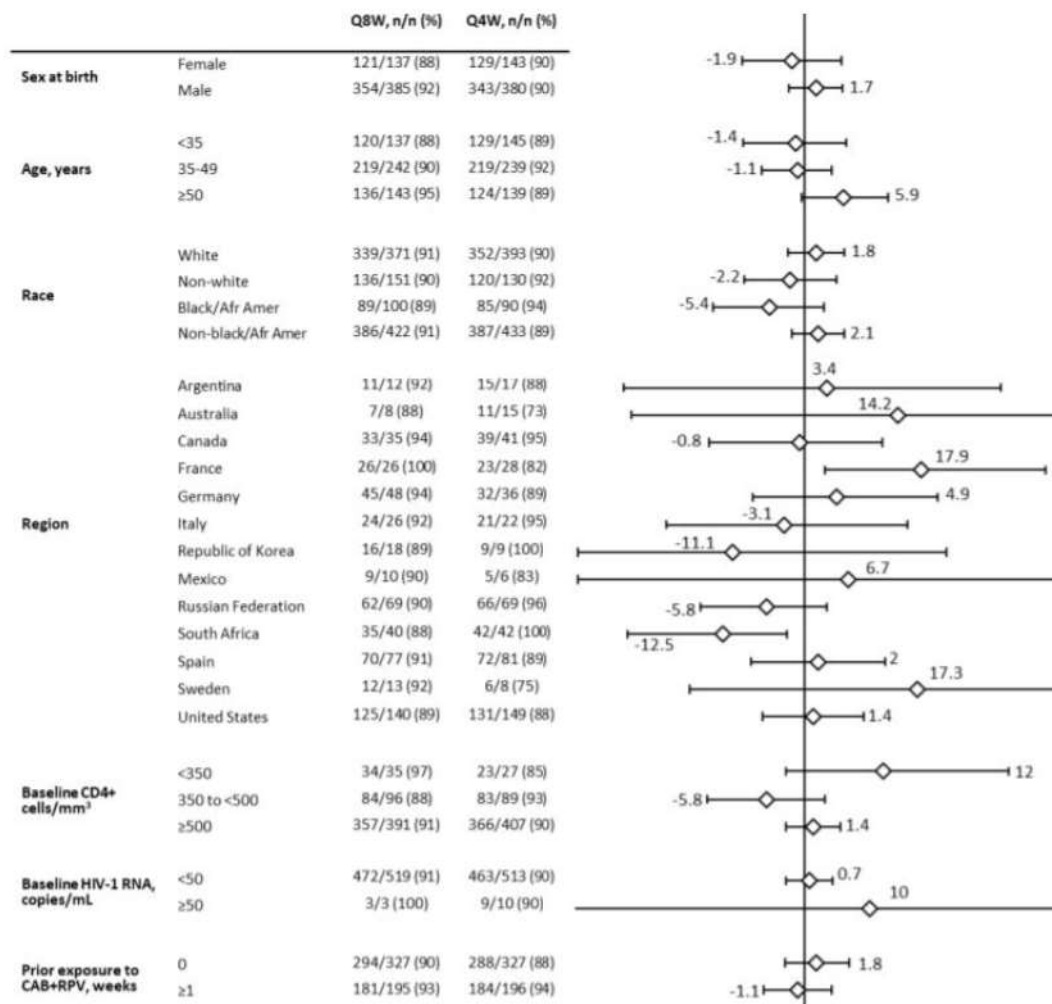
W ramach badania ATLAS-2M przeprowadzono również analizę punktów końcowych: HIV-1 RNA ≥ 50 kopii/ml oraz HIV-1 RNA <50 kopii/ml w predefiniowanych podgrupach wyodrębnionych ze względu na płeć, wiek, rasę, region, wyjściową wartość komórek CD4+, wyjściowy poziom HIV-1 RNA, wcześniejszą ekspozycję na CAB + RPV, wyjściową wartość BMI oraz wyjściowo stosowaną klasę trzeciego leku. Szczegółowe dane zamieszczono na poniższych wykresach.

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

Wykres 1. HIV-1 RNA ≥ 50 kopii/ml w podgrupach dla 96 tygodni (ATLAS-2M)



Wykres 2. . HIV-1 RNA <50 kopii/ml w podgrupach dla 96 tygodni (ATLAS-2M)



Nie odnotowano klinicznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami pacjentów dla punktów końcowych: brak odpowiedzi na leczenie (HIV-1 RNA ≥50 kopii/ml) oraz supresja wirusologiczna (HIV-1 RNA <50 kopii/ml) w predefiniowanych podgrupach wyodrębnionych ze względu na płeć, wiek, rasę, region, wyjściową wartość komórek CD4+, wyjściowy poziom HIV-1 RNA, wcześniejszą ekspozycję na CAB + RPV, wyjściową wartość BMI oraz wyjściowo stosowaną klasę trzeciego leku.

Bezpieczeństwo

Analizę profilu bezpieczeństwa dla 96 tygodni przeprowadzono w oparciu o ocenę istotnych klinicznie punktów końcowych:

- Zdarzenia niepożądane ogółem;
- AEs w stopniu nasilenia 2-5;
- AEs prowadzące do przerwania leczenia;
- Ciężkie AEs;
- Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem:
 - ✓ Zdarzenia niepożądane ogółem,
 - ✓ Zdarzenia niepożądane ogółem, z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia;
 - ✓ AEs w stopniu nasilenia 2-5;
 - ✓ AEs prowadzące do przerwania leczenia;
 - ✓ Ciężkie AEs;
 - ✓ AEs prowadzące do zgonu.
- Najczęstsze AEs występujące u $\geq 5\%$ pacjentów, z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia;
- Najczęstsze AEs związane z leczeniem występujące u $\geq 3\%$ pacjentów, z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia;
- Utrata pacjentów z badania/leczenia.

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). Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona w populacji ITT (ang. *intention-to-treat*).

Wyniki z zakresu analizy bezpieczeństwa stosowania długo działających form kabotegrawiru LA (CAB LA) i rylpiwiryny LA (RPV LA), stosowanych w postaci iniekcji domięśniowej podawanej jeden raz na 8 tygodni (Q8W) lub 4 tygodnie (Q4W) w leczeniu zakażenia HIV-1 u dorosłych pacjentów z supresją wirusologiczną, w oparciu o próbę kliniczną *ATLAS-2M* dla 96 tygodni, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4. Bezpieczeństwo dla porównania CAB LA+RPV LA Q8W vs. CAB LA+RPV LA Q4W dla 96 tygodniowego okresu leczenia (ATLAS-2M)

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Zdarzenia niepożądane ogółem			CAB LA+RPV LA Q8W	522	488 (93)	0,69	-	0,176
			CAB LA+RPV LA Q4W	523	499 (95)	(0,40; 1,18)	-	
AEs w stopniu nasilenia 2-5			CAB LA+RPV LA Q8W	522	325 (62)	0,94	-	0,637
			CAB LA+RPV LA Q4W	523	333 (64)	(0,73; 1,21)	-	
AEs prowadzące do przerwania leczenia	ATLAS-2M	96 tyg.	CAB LA+RPV LA Q8W	522	18 (3)^	0,95	-	0,872
			CAB LA+RPV LA Q4W	523	19 (4)	(0,49; 1,83)	-	
Ciężkie AEs			CAB LA+RPV LA Q8W	522	33 (6)	1,19	-	0,505
			CAB LA+RPV LA Q4W	523	28 (5)	(0,71; 2,00)	-	
Zgony			CAB LA+RPV LA Q8W	522	1 (<1)	1,00	-	0,999
			CAB LA+RPV LA Q4W	523	1 (<1)	(0,06; 16,06)	-	
Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem								
Zdarzenia niepożądane ogółem			CAB LA+RPV LA Q8W	522	415 (80)	1,03	-	0,831
			CAB LA+RPV LA Q4W	523	413 (79)	(0,77; 1,39)	-	
Zdarzenia niepożądane ogółem, z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia			CAB LA+RPV LA Q8W	522	122 (23)	0,79	-	0,093
			CAB LA+RPV LA Q4W	523	146 (28)	(0,60; 1,04)	-	
AEs w stopniu nasilenia 2-5	ATLAS-2M	96 tyg.	CAB LA+RPV LA Q8W	522	178 (34)	0,93	-	0,575
			CAB LA+RPV LA Q4W	523	187 (36)	(0,72; 1,20)	-	
AEs prowadzące do przerwania leczenia			CAB LA+RPV LA Q8W	522	12 (2)	0,80	-	0,563
			CAB LA+RPV LA Q4W	523	15 (3)	(0,37; 1,72)	-	
			CAB LA+RPV LA Q8W	522	4 (<1)	-	-	0,704

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

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Ciężkie AEs			CAB LA+RPV LA Q4W	523	3 (1)	1,34 (0,30; 6,01)		
Zgony			CAB LA+RPV LA Q8W	522	0			
			CAB LA+RPV LA Q4W	523	0			Brak zdarzeń. Brak różnic pomiędzy grupami
Utrata pacjentów z badania/leczenia								
Utrata pacjentów z badania ogółem			CAB LA+RPV LA Q8W	522	9 (2)*	0,25 (0,05; 1,17)		0,078
			CAB LA+RPV LA Q4W	523	8 (2)*			
Utrata pacjentów z badania z powodu braku skuteczności	ATLAS-2M	48-96 tyg.	CAB LA+RPV LA Q8W	522	1 (<1)*	3,01 (0,12; 73,93)		0,500
			CAB LA+RPV LA Q4W	523	0			
Utrata pacjentów z leczenia z powodu AEs			CAB LA+RPV LA Q8W	522	5 (<1)*	0,83 (0,25; 2,75)		0,765
			CAB LA+RPV LA Q4W	523	6 (1)*			
Najczęstsze AEs występujące u ≥5% pacjentów, z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia								
Zapalenie nosogardzieli			CAB LA+RPV LA Q8W	522	90 (17)	0,93 (0,67; 1,27)		0,638
			CAB LA+RPV LA Q4W	523	96 (18)			
Infekcja górnych dróg oddechowych			CAB LA+RPV LA Q8W	522	72 (14)	0,73 (0,52; 1,02)		0,065
			CAB LA+RPV LA Q4W	523	94 (18)			
Ból głowy	ATLAS-2M	96 tyg.	CAB LA+RPV LA Q8W	522	52 (10)	1,12 (0,74; 1,70)		0,591
			CAB LA+RPV LA Q4W	523	47 (9)			
Biegunka			CAB LA+RPV LA Q8W	522	44 (8)	0,82 (0,54; 1,24)		0,343
			CAB LA+RPV LA Q4W	523	53 (10)			
			CAB LA+RPV LA Q8W	522	45 (9)			0,752

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

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Ból pleców			CAB LA+RPV LA Q4W	523	48 (9)	0,93 (0,61; 1,43)		
Gorączka			CAB LA+RPV LA Q8W	522	38 (7)	0,80		0,314
			CAB LA+RPV LA Q4W	523	47 (9)	(0,51; 1,24)		
Najczęstsze AEs związane z leczeniem występujące u ≥3% pacjentów, z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia								
Gorączka	ATLAS-2M	96 tyg.	CAB LA+RPV LA Q8W	522	20 (4)	0,79		0,451
			CAB LA+RPV LA Q4W	523	25 (5)	(0,44; 1,45)		
Zmęczenia			CAB LA+RPV LA Q8W	522	11 (2)	0,51		0,078
			CAB LA+RPV LA Q4W	523	21 (4)	(0,25; 1,08)		

* Obliczono na podstawie dostępnych danych, ^U 18 pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia w fazie *maintenance*, jedynakże jeden (6%) spośród tych pacjentów przerwał leczenie dopiero po zakończeniu fazy *maintenance*

Na podstawie przeprowadzonej analizy dla 96 tygodni wykazano brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami (CAB LA + RPV LA Q8W vs. CAB LA + RPV LA Q4W) w przypadku wszystkich ocenianych punktów końcowych:

- Zdarzenia niepożądane ogółem (93% w grupie CAB LA + RPV LA Q8W oraz 95% w grupie CAB LA + RPV LA Q4W);
- AEs w stopniu nasilenia 2-5 (62% w grupie CAB LA + RPV LA Q8W oraz 64% w grupie CAB LA + RPV LA Q4W);
- AEs prowadzące do przerwania leczenia (3% w grupie CAB LA + RPV LA Q8W oraz 4% w grupie CAB LA + RPV LA Q4W);
- Ciężkie AEs (6% w grupie CAB LA + RPV LA Q8W oraz 5% w grupie CAB LA + RPV LA Q4W);
- Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem:
 - ✓ Zdarzenia niepożądane ogółem (80% w grupie CAB LA + RPV LA Q8W vs 79% w grupie CAB LA + RPV LA Q4W);
 - ✓ Zdarzenia niepożądane ogółem, z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia (23% w grupie CAB LA + RPV LA Q8W vs 28% w grupie CAB LA + RPV LA Q4W);
 - ✓ AEs w stopniu nasilenia 2-5 (34% w grupie CAB LA + RPV LA Q8W vs 36% w grupie CAB LA + RPV LA Q4W);
 - ✓ AEs prowadzące do przerwania leczenia (2% w grupie CAB LA + RPV LA Q8W vs 3% w grupie CAB LA + RPV LA Q4W);
 - ✓ Ciężkie AEs (<1% w grupie CAB LA + RPV LA Q8W vs 1% w grupie CAB LA + RPV LA Q4W);
- W przypadku AEs występujących u $\geq 5\%$ pacjentów, z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia;
- W przypadku AEs związanych z leczeniem występujących u $\geq 3\%$ pacjentów;
- Utrata pacjentów z badania ogółem (2% w grupie CAB LA + RPV LA Q8W vs 2% w grupie CAB LA + RPV LA Q4W), utrata pacjentów z badania z powodu braku skuteczności, utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych.

Najczęściej raportowanymi ($\geq 5\%$ pacjentów) zdarzeniami w badaniu ATLAS-2M podczas 96 tygodni leczenia były: zapalenie nosogardzieli (17% w grupie CAB LA + RPV LA Q8W vs 18% w grupie CAB LA + RPV LA Q4W), oraz infekcje górnych dróg oddechowych (14% w grupie CAB LA + RPV LA Q8W vs 18% w grupie CAB LA + RPV LA Q4W). Natomiast najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z zastosowanym leczeniem, innymi niż reakcje w miejscu wstrzyknięcia, były gorączka i zmęczenie.

A zatem, leczenie z zastosowaniem długo działających postaci kabotegrawiru i rylpiwiryny podawanych na drodze iniekcji domięśniowych co 8 tyg. lub 4 tyg. jest dobrze tolerowane, z porównywalnym profilem bezpieczeństwa określonym dla badanych grup.

W poniższej tabeli przedstawiono dodatkowo dane z zakresu bezpieczeństwa, które odnotowano do 48. tygodnia oraz w okresie od 48 do 96 tygodnia.

Tabela 5. Bezpieczeństwo dla porównania CAB LA+RPV LA Q8W vs. CAB LA+RPV LA Q4W do 48 tygodnia oraz w okresie od 48 do 96 tygodnia (ATLAS-2M)

Punkt końcowy	Do 48 tygodni		Od 48 do 96 tygodni		OR (95% CI), wartość p*	OR (95% CI), wartość p*
	CAB LA+RPV LA Q8W n=522	CAB LA+RPV LA Q4W N=523	CAB LA+RPV LA Q8W n=522	CAB LA+RPV LA Q4W N=52		
Zdarzenia niepożądane ogółem	473 (91)	482 (92)	15 (3)	17 (3)	0,82 (0,53; 1,27); p=0,373	0,88 (0,44; 1,78); p=0,724
Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem	400 (77)	399 (76)	15 (3)	14 (3)	1,02 (0,77; 1,36); p=0,898	1,08 (0,51; 2,25); p=0,847
Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem, z wyłączeniem ISRs	109 (31)	125 (24)	13 (2)	21 (4)	0,84 (0,63; 1,12); p=0,242	0,61 (0,30; 1,23); p=0,169
AEs w stopniu nasilenia 2-5	272 (52)	287 (55)	53 (10)	46 (9)	0,89 (0,70; 1,14); p=0,370	1,17 (0,77; 1,77); p=0,454
AEs w stopniu nasilenia 2-5 związane z leczeniem	156 (30)	164 (31)	22 (4)	23 (4)	0,93 (0,72; 1,21); p=0,606	0,96 (0,53; 1,74); p=0,884
AEs prowadzące do przerwania leczenia	12 (2)	13 (2)	6 (1)	6 (1)	0,92 (0,42; 2,04); p=0,843	1,00 (0,32; 3,13); p=0,997
AEs prowadzące do przerwania leczenia związane z leczeniem	8 (2)	11 (2)	4 (1)	4 (1)	0,72 (0,29; 1,82); p=0,492	1,00 (0,25; 4,03); p=0,998
Ciężkie AEs	27 (5)	19 (4)	6 (1)	9 (2)	1,45 (0,79; 2,64); p=0,227	0,66 (0,23; 1,88); p=0,441
Ciężkie AEs związane z leczeniem	3 (1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	3,02 (0,31; 29,10); p=0,340	0,50 (0,05; 5,53); p=0,572
Zgony	1 (<1)^	0	0	1 (1)**	3,01 (0,12; 73,93); p=0,500	0,33 (0,01; 8,20); p=0,501

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

Punkt końcowy	Do 48 tygodni		Od 48 do 96 tygodni	
	CAB LA+RPV LA Q8W n=522	CAB LA+RPV LA Q4W N=523	CAB LA+RPV LA Q8W n=522	CAB LA+RPV LA Q4W N=52
	Najczęstsze AEs występujące u ≥5% pacjentów, z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia			
Zapalenie nosogardzieli	71 (14)	74 (14)	19 (4)	22 (4)
	0,96 (0,67; 1,36); p=0,798		0,86 (0,46; 1,61); p=0,637	
Infekcja górnych dróg oddechowych	50 (10)	71 (14)	22 (4)	23 (4)
	0,67 (0,46; 0,99); p=0,044 NNT=26 (13; 937)		0,96 (0,53; 1,74); p=0,884	
Ból głowy	35 (7)	36 (7)	17 (3)	11 (2)
	0,97 (0,60; 1,57); p=0,909		1,57 (0,73; 3,38); p=0,252	
Biegunka	33 (6)	37 (7)	11 (2)	16 (3)
	0,89 (0,55; 1,44); p=0,627		0,68 (0,31; 1,48); p=0,335	
Ból pleców	28 (5)	29 (6)	17 (3)	19 (4)
	0,97 (0,57; 1,65); p=0,898		0,89 (0,46; 1,74); p=0,739	
Gorączka	28 (5)	44 (8)	10 (2)	3 (<1)
	0,62 (0,38; 1,01); p=0,054		3,39 (0,93; 12,37); p=0,065	
	Najczęstsze AEs związane z leczeniem występujące u ≥3% pacjentów, z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia			
Gorączka	19 (4)	25 (5)	1 (<1)	0
	0,75 (0,41; 1,38); p=0,360		3,01 (0,12; 73,93); p=0,500	
Zmęczenia	7 (1)	19 (4)	4 (1)	2 (<1)
	0,36 (0,15; 0,87); p=0,022; NNT=44 (23; 261)		2,01 (0,37; 11,03); p=0,421	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; ** Samobójstwo po 48 tygodniu, ^Sepsa w 48 tygodniu

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

Na podstawie danych zaprezentowanych w powyższej tabeli można stwierdzić, iż 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. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem dla 48 tygodnia leczenia wynosiła 91-92%, natomiast w okresie leczenia od 48 do 96 tygodnia wynosiła jedynie 3%. Na tej podstawie można stwierdzić, iż najwięcej zdarzeń niepożądanych występowało w okresie po wprowadzeniu leczenia, a następnie zmniejsza się wraz z czasem stosowania.

Od 48 tygodnia leczenia nie odnotowano klinicznie znamienych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie zapisów EKG, pomiarów dotyczących parametrów życiowych oraz następujących parametrów: aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej, bilirubiny oraz lipazy.

W związku z powyższym zastosowanie długo działających postaci kabotegawiru i rylpiwiryny podawanych na drodze iniekcji domięśniowych co 8 tyg. lub 4 tyg. jest bardzo bezpieczne w długim okresie leczenia.

W publikacji *Jaeger 2021* odnoszącej się do 96 tygodni badania **ATLAS-2M** autorzy przedstawili również dane dotyczące częstości występowania poszczególnych reakcji w miejscu wstrzyknięcia (ang. *injection site reactions, ISRs*). Dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 6. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ISRs) [ATLAS-2M]

Punkt końcowy		CAB LA+RPV LA Q8W	CAB LA+RPV LA Q4W
Pacjenci ze wstrzyknięciami, n (%)		516 (99)	517 (99)
Pacjenci, u których wystąpiły reakcje w miejscu wstrzyknięcia, n (%)		412 (80)	400 (77)
Liczba wstrzyknięć		12 832	23 855
Liczba reakcji w miejscu wstrzyknięcia		3400	4157
Ocena lub intensywność reakcji w miejscu wstrzyknięcia* [^]	I stopnia - łagodne	2745	3446
	II stopnia - umiarkowane	601	661
	III stopnia - poważne	54	50
Najczęściej występujące reakcje w miejscu wstrzyknięcia [n [^] /N (%)]	Ból	2662/12 832 (21)	3295/23 855 (14)
	Guzek	188/12 832 (1)	297/23 855 (1)
	Dyskomfort	134/12 832 (1)	148/23 855 (1)
Czas trwania reakcji w miejscu wstrzyknięcia, dni	1-7	2870/3400 (84)	3547/4157 (85)
	8-14	287/3400 (8)	318/4157 (8)
	>14	223/3400 (7)	277/4157 (7)
	Mediana (rozstęp międzykwartyłowy)	3 (2; 5)	3 (2; 5)
Pacjenci, którzy przegrali leczenie z powodów związanych ze wstrzyknięciami, n/N (%)		7/516 (1)	11/517 (2)

*W trakcie trwania badania ATLAS-2M nie odnotowano wystąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia 4 oraz 5 stopnia nasilenia ; ^Liczba zdarzeń

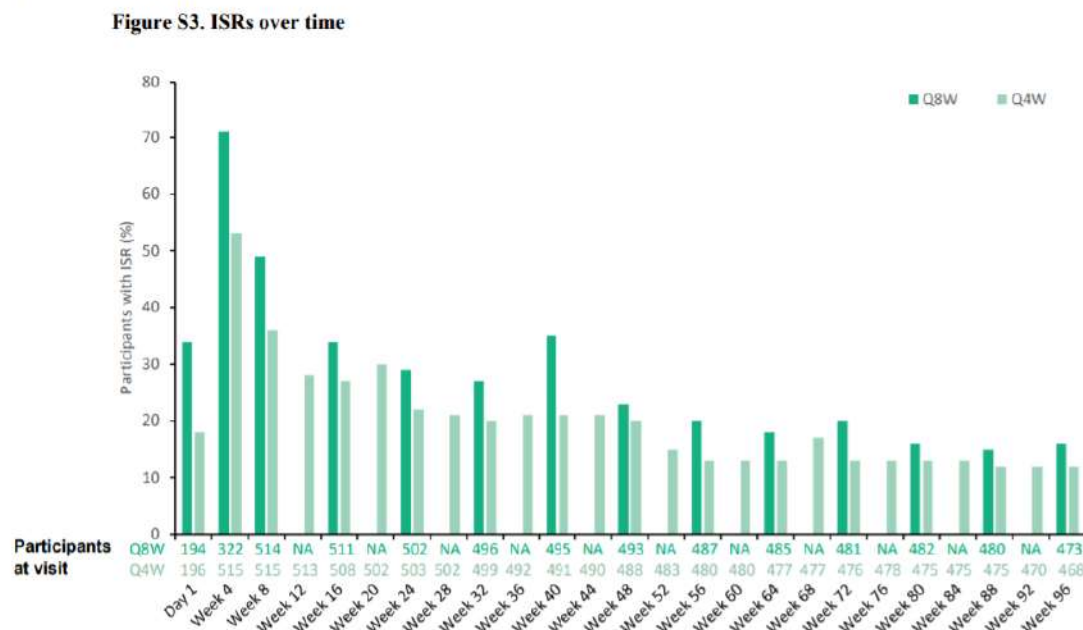
W grupie chorych otrzymujących CAB LA+RPV LA Q8W na 12832 wszystkich wstrzyknięciach odnotowano 3400 reakcji w miejscu wstrzyknięcia. Częstość występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia wynosiła 80% (412/N=516). Większość reakcji w miejscu wstrzyknięcia była 1 (2745 [81%]) lub 2 stopnia nasilenia [(601 [18%])].

Natomiast w przypadku pacjentów otrzymujących CAB LA+RPV LA Q4W na 23855 wszystkich wstrzyknięciach odnotowano 4157 reakcji w miejscu wstrzyknięcia. Częstość występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia w tej grupie chorych wynosiła 77% (400/N=517). Również w tej grupie chorych większość reakcji w miejscu wstrzyknięcia była 1 (3446 [83%]) lub 2 stopnia nasilenia [(661 [16%])]. W obu analizowanych grupach pacjentów nie odnotowano reakcji w miejscu wstrzyknięcia o 4 oraz 5 stopniu nasilenia.

Mediana czasu trwania reakcji w miejscu wstrzyknięcia w grupie leczonej CAB LA+RPV LA Q8W oraz w grupie poddanej terapii CAB LA+RPV LA Q4W wynosiła 3 dni. Odsetki pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodów związanych ze wstrzyknięciami wynosiły odpowiednio 1% w grupie CAB LA+RPV LA Q8W oraz 2% w grupie CAB LA+RPV LA Q4W. Natomiast tylko jeden pacjent z grupy otrzymującej terapię co 8 tyg. przerwał leczenie z powodu ISRs, z powodu bólu w miejscu wstrzyknięcia.

Na poniższych wykresach przedstawiono częstość występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia przez 96 tygodniowy okres leczenia w populacji ogółem, w populacji pacjentów bez wcześniejszej ekspozycji na CAB+RPV oraz w populacji pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na CAB+RPV.

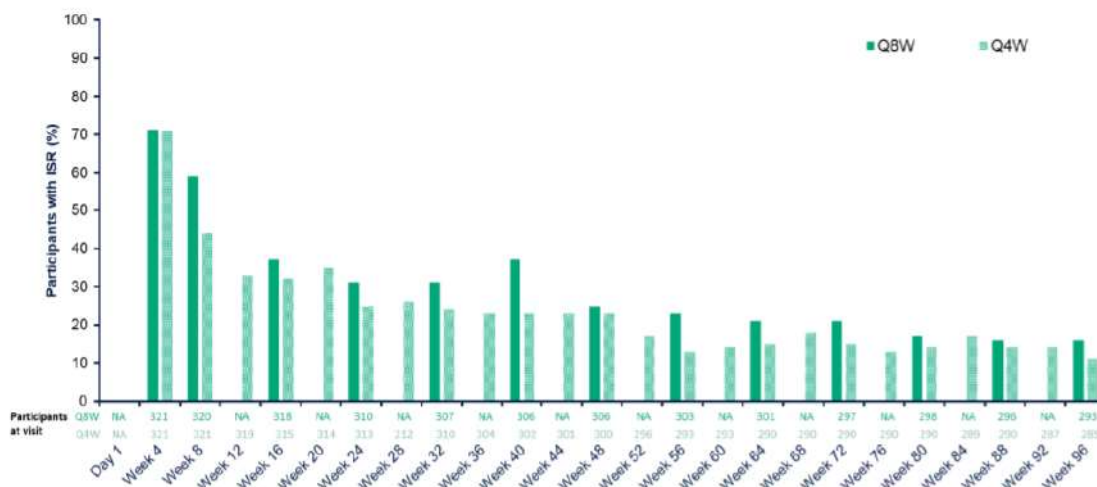
Wykres 3. Częstość występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia przez 96-tygodniowy okres leczenia w populacji ogółem (ATLAS-2M)



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

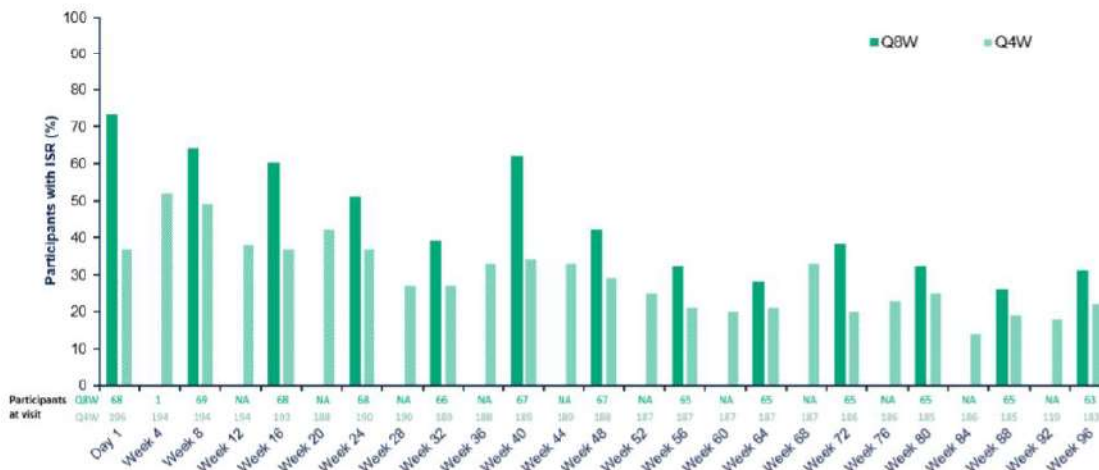
Wykres 4. Częstość występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia przez 96-tygodniowy okres leczenia w populacji pacjentów bez wcześniejszej ekspozycji na CAB+ RPV (ATLAS-2M)

a. ISRs over time in participants with no prior exposure to CAB+RPV



Wykres 5. Częstość występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia przez 96-tygodniowy okres leczenia w populacji pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na CAB+ RPV (ATLAS-2M)

b. ISRs over time in participants with prior exposure to CAB+RPV



Częstość występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia zmniejszała 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).

Wnioski

Przeprowadzona analiza statystyczna dla 96 tygodni leczenia na podstawie wyników badania ATLAS-2M wykazała brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy schematem podawania leków co 8 tyg. (Q8W) i co 4 tyg. (Q4W) we wszystkich kluczowych punktach końcowych: HIV-1 RNA ≥ 50 kopii/ml, supresja wirusologiczna HIV-

1 RNA <50 kopii/ml, potwierdzone niepowodzenie wirusologiczne oraz brak danych wirusologicznych co wskazuje, iż skuteczność terapii CAB LA + RPV LA w schemacie dawkowania co 8 tygodni jest nie gorsza od podawania długo działających postaci kabotegrawiru i ryłpiwiryny co 4 tyg. w leczeniu dorosłych pacjentów zakażonych HIV-1 z supresją wirusologiczną (HIV-1 RNA <50 kopii/ml), stosujących uprzednio 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. Również w ocenie punktów końcowych: HIV-1 RNA ≥ 50 kopii/ml oraz supresja wirusologiczna HIV-1 RNA <50 kopii/ml w przypadku populacji pacjentów bez wcześniejszej ekspozycji na CAB + RPV oraz populacji pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na CAB + RPV trwającą 1-24 tyg. lub >24 tyg. nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią CAB LA + RPV LA w schemacie dawkowania co 8 tygodni a terapią CAB LA + RPV LA podawaną co 4 tygodnie.

Dane uzyskane po 96 tygodniach potwierdzają oceniane w 48 tygodniu punkty końcowe (odsetek pacjentów z HIV-1 RNA ≥ 50 kopii/ml w osoczu oraz odsetek pacjentów z HIV-1 RNA <50 kopii/ml). Wskazuje to na skuteczność długoterminowego podawania ocenianego schematu zarówno raz na miesiąc, jak i raz na 2 miesiące u dorosłych pacjentów zakażonych HIV-1 z supresją wirerii.

Przedstawione długoterminowe dane potwierdzają, że podawanie długo działających postaci kabotegrawiru i ryłpiwiryny na drodze iniekcji domięśniowych co 8 tyg. jest co najmniej równoważne z podawaniem co 4 tyg., co oznacza, że osoby żyjące z wirusem HIV-1, u których osiągnięto supresję wirerii, pozwolą zmniejszyć liczbę dni przyjmowania leczenia do sześciu w ciągu roku. Zastosowanie długo działających postaci kabotegrawiru i ryłpiwiryny na drodze iniekcji domięśniowych w schemacie dawkowania co 8 tyg. pozwoli na wydłużenie odstępów pomiędzy kolejnymi dawkami.

Na podstawie przeprowadzonej analizy bezpieczeństwa dla 96 tygodni nie wykazano statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami (CAB LA + RPV LA Q8W vs. CAB LA + RPV LA Q4W) przypadku wszystkich analizowanych punktów końcowych. W okresie leczenia po 48 tygodniu nie zidentyfikowano przypadków nowych zdarzeń niepożądanych, które nie pojawiły się we wcześniejszym okresie leczenia. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była wyższa w okresie do 48 tygodni w porównaniu z okresem od 48 do 96 tygodni leczenia. Większość reakcji w miejscu wstrzyknięcia miała charakter łagodny lub umiarkowany i ustępowała samoistnie w czasie, którego mediana wynosiła 3 dni.

Przeprowadzona ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że leczenie długo działającymi postaciami kabotegrawiru i ryłpiwiryny w schemacie dawkowania co 8 tyg. zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1) u osób dorosłych, u których występuje supresja wirusologiczna (HIV-1 RNA <50 kopii/ml) jest bardzo dobrze tolerowane oraz bezpieczne.

1.3. Wyniki badania ATLAS-2M dla 48 tygodni oceniające PROs na podstawie publikacji Chounta 2021

Bezpośredni pomiar samopoczucia chorych i zakres ich funkcjonowania w życiu codziennym określane są jako punkty końcowe oceniane przez pacjenta (PRO- *patient reported outcome*). Stanowią punkt końcowy z pogranicza skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej opcji terapeutycznej.

Dane z badania ATLAS-2M do 48 tygodnia dotyczące oceny wyników zdrowotnych zorientowanych na pacjenta zostały przedstawione w publikacji Chounta 2021 [4Error! Reference source not found.].

Pełną charakterystykę populacji włączonej do badania ATLAS-2M oraz opis metodyki badania wraz z przeprowadzoną oceną wiarygodności przedstawiono w AKL Wnioskodawcy.

W ramach oceny efektów zdrowotnych zorientowanych na pacjenta analizowano:

- Akceptacja ISRs (*Perception of Injection Questionnaire*, PIN): skala oceniająca ból oraz reakcje w miejscu wstrzyknięcia. 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 ogólną satysfakcję ze sposobu podania leku. Kwestionariusz ten to zmodyfikowana forma *Vaccinees' Perception of Injection (VAPI) questionnaire*;

- Akceptacja leczenia ogółem (*Chronic Treatment Acceptance Questionnaire, ACCEPT*): 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;
- Ocena satysfakcji pacjentów z leczenia (*HIV Treatment Satisfaction Questionnaire status, HIVTSQs & wersja zmieniona HIVTSQc*): kwestionariusz HIVTSQs składa się z 12 pozycji. Pacjenci udzielają odpowiedzi za pomocą 6-punktowej skali Likerta, w której 6 oznacza „bardzo zadowolony”, 0 oznacza „bardzo niezadowolony”. W wersji HIVTSQc kwestionariusza znajdują się pytania dotyczące porównania terapii HIV, przed przystąpieniem do badania *ATLAS-2M*, z ich obecnym leczeniem (w skali od 3 „teraz bardziej zadowolony” do – 3 „teraz dużo mniej zadowolony”);
- Preferencja odnośnie leczenia HIV: pytania dotyczące preferencji leczenia oraz przyczyn preferencji;
- Przyczyny zmiany/kontynuacji leczenia (pojedyncze pytanie).

Ocena akceptacji leczenia ogółem, ocena satysfakcji pacjentów z leczenia za pomocą kwestionariusza HIVTSCs oraz ocena preferencji pacjentów z leczenia została przeprowadzona dla ogólnej populacji pacjentów, w populacji pacjentów uprzednio leczonych CAB LA + RPV LA oraz w populacji pacjentów bez wcześniejszej ekspozycji na CAB LA + RPV LA. Natomiast ocena akceptacji ISRs oraz ocena satysfakcji pacjentów z leczenia za pomocą kwestionariusza HIVTSCc została przeprowadzona w ogólnej populacji pacjentów. Natomiast ocenę w populacji pacjentów w zależności od wcześniejszej ekspozycji na CAB LA + RPV LA w przypadku tych skal przeprowadzono *post-hoc*.

Dane dla poszczególnych wskaźników przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Ocena wyników zdrowotnych zorientowanych na pacjenta przez 48 tygodni leczenia dla porównania CAB LA + RPV LA Q8W vs. CAB LA + RPV LA Q4W (ATLAS-2M)

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*
Ocena akceptacji reakcji miejscowych: całkowicie lub bardzo dobrze akceptowalne		8 tyg.	CAB LA+RPV LA Q8W	514	416* (81)	0,94	-	p=0,678
			CAB LA+RPV LA Q4W	515	422* (82)	(0,68; 1,28)	-	
			CAB LA+RPV LA Q8W	515	442* (86)	1,00	-	
			CAB LA+RPV LA Q4W	515	442* (86)	(0,70; 1,42)	-	
Akceptacja ISRs (Perception of Injection Questionnaire, PIN)		48 tyg.	CAB LA+RPV LA Q8W	515	439 (85)	1,08	-	p=0,665
			CAB LA+RPV LA Q4W	515	434 (84)	(0,77; 1,51)	-	
			CAB LA+RPV LA Q8W	514	344* (67)	0,91	-	
			CAB LA+RPV LA Q4W	515	355* (69)	(0,70; 1,19)	-	
Ocena akceptacji bólu: całkowicie lub bardzo dobrze akceptowalny		24 tyg.	CAB LA+RPV LA Q8W	515	391* (76)	0,94	-	p=0,659
			CAB LA+RPV LA Q4W	515	397* (77)	(0,70; 1,25)	-	
			CAB LA+RPV LA Q8W	515	399 (77)	1,01	-	
			CAB LA+RPV LA Q4W	515	398 (77)	(0,76; 1,35)	-	
Preferencje pacjentów z ramienia Q8W, którzy wcześniej stosowali ART (standard of care)	ATLAS-2M	48 tyg.	CAB LA+RPV LA Q8W	300 (98)				
			CAB + RPV (doustne)	306	3* (1)			Nie przeprowadzono kalkulacji (dane nieporównawcze)
			Brak preferencji		3* (1)			
Preferencje pacjentów z	CAB LA+RPV LA Q8W	191	179 (94)				Nie przeprowadzono kalkulacji (dane nieporównawcze)	

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

ramienia Q8W, którzy wcześniej stosowali Q4W w badaniu ATLAS	CAB LA+RPV LA Q4W				6 (3)			
	CAB + RPV (doustne)				4 (2)			
	Brak preferencji				2* (1)			
Preferencje pacjentów z ramienia Q4W	CAB LA+RPV LA Q4W			468 (94)				
	CAB + RPV (doustne)	CAB LA+RPV LA Q4W	497		15* (3)	Nie przeprowadzono kalkulacji (dane nieporównawcze)		
	Brak preferencji				15* (3)			
Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	Baseline, średnia (SD)	Wartość na koniec okresu obserwacji średnia (SD)	Różnica średnich zmian (95% CI); adjusted difference	Wartość p
Populacja ogółem		24 tyg.	CAB LA+RPV LA Q8W	514	8 tyg.: 1,91	1,78	0,01 (-0,07; 0,10) ^{^^}	0,768
			CAB LA+RPV LA Q4W	515	8 tyg.: 1,88	1,73		
		48 tyg.	CAB LA+RPV LA Q8W	515	8 tyg.: 1,91	1,76	-0,04 (-0,13; 0,05) ^{^^}	0,391
			CAB LA+RPV LA Q4W	515	8 tyg.: 1,88	1,75		
		24 tyg.	CAB LA+RPV LA Q8W	321	8 tyg.: 2,02	1,80		
			CAB LA+RPV LA Q4W	321	8 tyg.: 2,06	1,76		
Akceptacja ISRs (Perception of Injection Questionnaire, PIN)	Populacja pacjentów bez wcześniejszej ekspozycji na CAB+RPV	24 tyg.	CAB LA+RPV LA Q8W	321	8 tyg.: 2,02	1,81		
			CAB LA+RPV LA Q4W	321	8 tyg.: 2,06	1,81		
		8 tyg.	CAB LA+RPV LA Q8W	bd	8 tyg.: 1,72 (0,842)	1,76 (0,805)		
			CAB LA+RPV LA Q4W	bd	8 tyg.: 1,59 (0,741)	1,67 (0,740)		

Załącznik nr 1 do uzupełnienia analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Vocabria® w odpowiedzi na uwagi AOTMITT zawarte w piśmie OT.4221.49.2021.AKP.14

ekspozycją na CAB+RPV		8 tyg.: 1,72 (0,842)		1,68 (0,840)				
48 tyg.		8 tyg.: 1,59 (0,741)		1,65 (0,779)				
Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	Baseline, średnia (SD)	Średnia zmiana (95% CI); adjusted mean [^]	Różnica średnich zmian (95% CI); adjusted difference	Wartość p
Akceptacja leczenia ogółem (Chronic Treatment Acceptance Questionnaire, ACCEPT)	Populacja pacjentów bez wcześniejszej ekspozycji na CAB+RPV	24 tyg.	CAB LA+RPV LA Q8W	319	81,5 (25,23)	5,8 (3,2; 8,5)	1,7 (-2,1; 5,4)	p=0,379
			CAB LA+RPV LA Q4W	323	81,8 (25,98)	4,2 (1,5; 6,8)		
		48 tyg.	CAB LA+RPV LA Q8W	319	81,5 (25,23)	6,8 (4,3; 9,3)	1,1 (-2,4; 4,6)	P=0,525
			CAB LA+RPV LA Q4W	324	81,8 (25,98)	5,7 (3,2; 8,1)		
Populacja pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na CAB+RPV	2M	24 tyg.	CAB LA+RPV LA Q8W	192	89,3 (20,03)	-0,4 (-3,0; 2,2)	0,5 (-3,1; 4,2)	p=0,772
			CAB LA+RPV LA Q4W	194	91,2 (16,74)	-1,0 (-3,5; 1,6)		
		48 tyg.	CAB LA+RPV LA Q8W	192	89,3 (20,03)	-1,0 (-3,9; 2,0)	0,9 (-3,2; 5,1)	p=0,659
			CAB LA+RPV LA Q4W	194	91,2 (16,74)	-1,9 (-4,8; 1,1)		
Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*
Ocena satysfakcji pacjentów z leczenia (HIVTSOs)	Populacja ogółem – pacjenci usatysfakcjonowani lub bardzo usatysfakcjonowani z leczenia	48 tyg.	CAB LA+RPV LA Q8W	512	493 (96)	2,41 (1,39; 4,19)	21 (13; 54)	0,002
			CAB LA+RPV LA Q4W	518	474 (92)			

Załącznik nr 1 do uzupełnienia analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Vocabria® w odpowiedzi na uwagi AOTMIIT zawarte w piśmie OT.47221.49.2021.AKP.14

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	Baseline, średnia (SD)	Średnia zmiana (95% CI); adjusted mean [^]	Różnica średnich zmian (95% CI); adjusted difference	Wartość p
Ocena satysfakcji pacjentów z leczenia (HIVTSQs)	Populacja pacjentów bez wcześniejszej ekspozycji na CAB+RPV	24 tyg.	CAB LA+RPV LA Q8W	319	57,7 (9,21)	5,07 (4,36; 5,78)	1,07 (0,07; 2,07)	p=0,036
			CAB LA+RPV LA Q4W	323	56,7 (9,34)	4,00 (3,29; 4,70)		
	Populacja pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na CAB+RPV	48 tyg.	CAB LA+RPV LA Q8W	319	57,7 (9,21)	4,86 (4,02; 5,69)	1,74 (0,56; 2,91)	p=0,004
			CAB LA+RPV LA Q4W	323	56,7 (9,34)	3,12 (2,29; 3,95)		
Ocena satysfakcji z leczenia (HIVTSQc)	Populacja pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na CAB+RPV	24 tyg.	CAB LA+RPV LA Q8W	191	62,2 (5,41)	0,59 (-0,03; 1,21)	0,07 (-0,81; 0,95)	p=0,871
			CAB LA+RPV LA Q4W	193	62,0 (6,72)	0,52 (-0,10; 1,14)		
		48 tyg.	CAB LA+RPV LA Q8W	191	62,2 (5,41)	0,44 (-0,27; 1,15)	0,48 (-0,52; 1,48)	p=0,344
			CAB LA+RPV LA Q4W	194	62,0 (6,72)	-0,05 (-0,75; 0,66)		
Ocena satysfakcji z leczenia (HIVTSQc)	Populacja pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na CAB+RPV	48 tyg.	CAB LA+RPV LA Q8W	312	bd	28,9 (27,9; 29,9)	1,9 (0,5; 3,2)	p=0,008
			CAB LA+RPV LA Q4W	315	bd	27,1 (26,1; 28,0)		
	Populacja pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na CAB+RPV	48 tyg.	CAB LA+RPV LA Q8W	192	bd	28,9 (27,6; 30,3)	2,9 (1,0; 4,8)	p=0,004
			CAB LA+RPV LA Q4W	192	bd	26,1 (24,7; 27,4)		

* Obliczono na podstawie dostępnych danych; [^]Skorygowana średnia zmiana względem wartości wyjściowej w przypadku pacjentów bez wcześniejszej ekspozycji uwzględnia następujące zmienne: wartość wyjściową, płeć w momencie urodzenia (kobiety/mężczyźni), wiek (<50, ≥50 lat), rasę (biała, inna niż biała), natomiast w przypadku pacjentów z wcześniejszą ekspozycją uwzględnia następujące zmienne: wartość wyjściową, płeć w momencie urodzenia (kobiety/mężczyźni), wiek (<50, ≥50 lat), rasę (biała, inna niż biała) oraz wcześniejszą ekspozycję na CAB+RPV (1-24 tygodni, >24 tygodni); [^]Względem 8 tygodnia

Odsetki pacjentów, którzy w 48 tygodniu oceniali miejscowe reakcje jako całkowicie akceptowalne (*totally acceptable* wg PIN) lub bardzo akceptowalne (*very acceptable*) były bardzo wysokie i wynosiły odpowiednio 85% w grupie chorych leczonych długo działającymi postaciami kabotegrawiru i ryłpiwiryny podawanymi co 8 tyg. oraz 84% w grupie pacjentów poddanych terapii długo działającymi postaciami kabotegrawiru i ryłpiwiryny podawanymi co 4 tyg. W 48 tygodniu 77% pacjentów w obu analizowanych grupach oceniało odczuwalny ból (związany ze wstrzyknięciami CAB i RPV) jako całkowicie akceptowalny (*totally acceptable* wg PIN) lub bardzo akceptowalny (*very acceptable*). Przeprowadzona analiza statystyczna nie wykazała znamienności statystycznej różnic pomiędzy ocenianymi grupami pacjentów we wszystkich okresach (8 tyg., 24 tyg., 48 tyg.).

Nie odnotowano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w zakresie średniej zmiany liczby punktów uzyskanych wg kwestionariusza PIN dla „akceptacji ISRs” w 24 oraz 48 tygodniu leczenia względem 8 tygodnia. Obliczone przez autorów publikacji *Chounta 2021* różnice średniej zmiany w liczbie punktów wyniosły odpowiednio 0,01 (95% CI: -0,07; 0,10), $p=0,768$ w 24 tygodniu leczenia oraz -0,04 (95% CI: -0,13; 0,05), $p=0,391$ w 48 tygodniu leczenia.

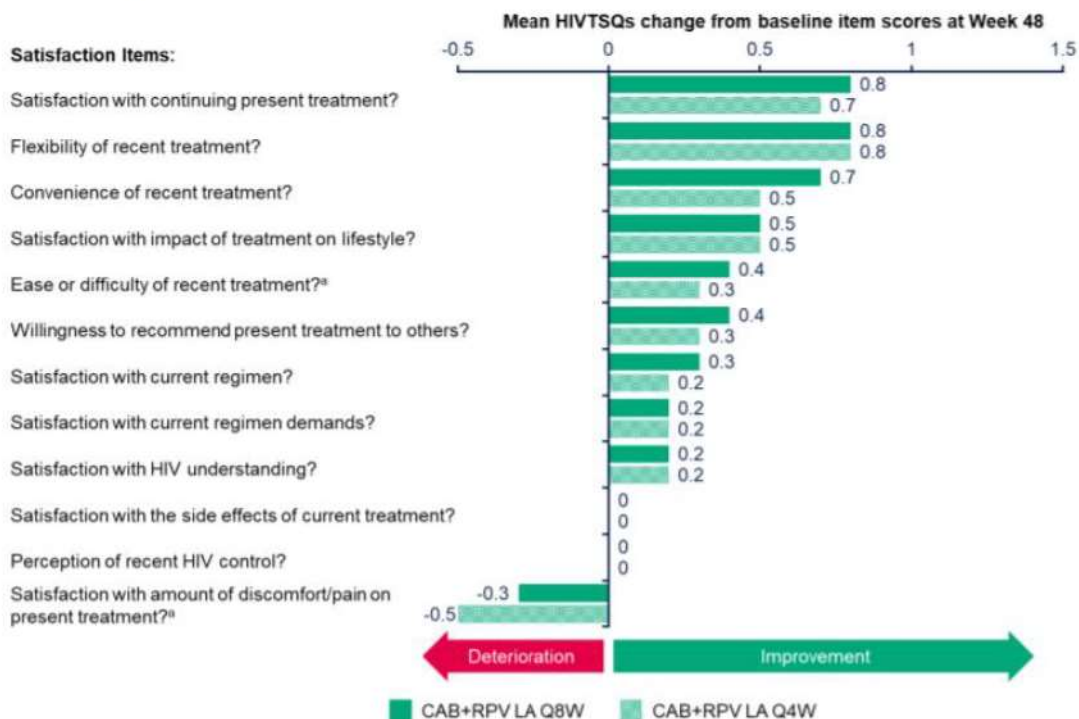
Mimo braku różnic pomiędzy grupami w zakresie średniej zmiany liczby punktów uzyskanych wg kwestionariusza PIN dla „akceptacji ISRs”, należy podkreślić, iż w ogólnej populacji pacjentów poprawa względem wartości wyjściowych (8 tydzień obserwacji) w obu grupach (Q8W i Q4W) była statystycznie istotna ($p=0,004$ dla Q8W i $0,002$ dla Q4W w 24 tyg. obserwacji oraz $p<0,001$ w obu grupach w 48 tyg.). Również w przypadku populacji pacjentów bez wcześniejszej ekspozycji na CAB+RPV poprawa względem wartości wyjściowych (8 tydzień obserwacji) w obu grupach (Q8W i Q4W) była statystycznie istotna ($p<0,001$ w obu grupach w 24 tyg. obserwacji oraz $p<0,001$ w obu grupach w 48 tyg.).

W przypadku akceptacji leczenia ogółem (*Chronic Treatment Acceptance Questionnaire*, ACCEPT), zarówno w populacji pacjentów bez wcześniejszej ekspozycji na CAB+RPV, jak i w populacji pacjentów z ekspozycją na CAB+RPV różnice średniej zmiany względem wartości wyjściowych w 24 oraz 48 tygodniu leczenia były nieistotne statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami (CAB LA + RPV LA Q8W vs CAB LA + RPV LA Q4W).

Statystycznie istotne różnice pomiędzy grupami (na korzyść schematu Q8W) zanotowano w przypadku oceny satysfakcji pacjentów z leczenia (HIVTSQs) w populacji pacjentów bez wcześniejszej ekspozycji na CAB+RPV (24 i 48 tyg.) Obliczone przez autorów publikacji *Chounta 2021* różnice średniej zmiany w ocenie HIVTSQs wyniosły odpowiednio 1,07 (95% CI: 0,07; 2,07), $p=0,036$ w 24 tygodniu leczenia oraz 1,74 (95% CI: 0,56; 2,91), $p=0,004$ w 48 tygodniu leczenia. Natomiast w populacji pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na CAB+RPV nie odnotowano znamiennych różnic pomiędzy grupami w analizowanych punktach czasowych.

Na poniższym wykresie przedstawiono średnie zmiany względem wartości wyjściowej w zakresie poszczególnych pytań w skali HIVTSQs u pacjentów bez wcześniejszej ekspozycji na CAB + RPV.

Wykres 6. Średnie zmiany względem wartości wyjściowej w zakresie poszczególnych pytań w skali HIVTSQs u pacjentów bez wcześniejszej ekspozycji na CAB + RPV



W 48 tygodniu odnotowano poprawę satysfakcji z leczenia w stosunku do wartości wyjściowej w 9 z 12 poszczególnych pozycji, przy czym punktacja była równa lub wyższa w grupie ze schematem dawkowania co 8 tygodni w porównaniu do grupy pacjentów ze schematem dawkowania co 4 tygodnie we wszystkich dziewięciu pozycjach.

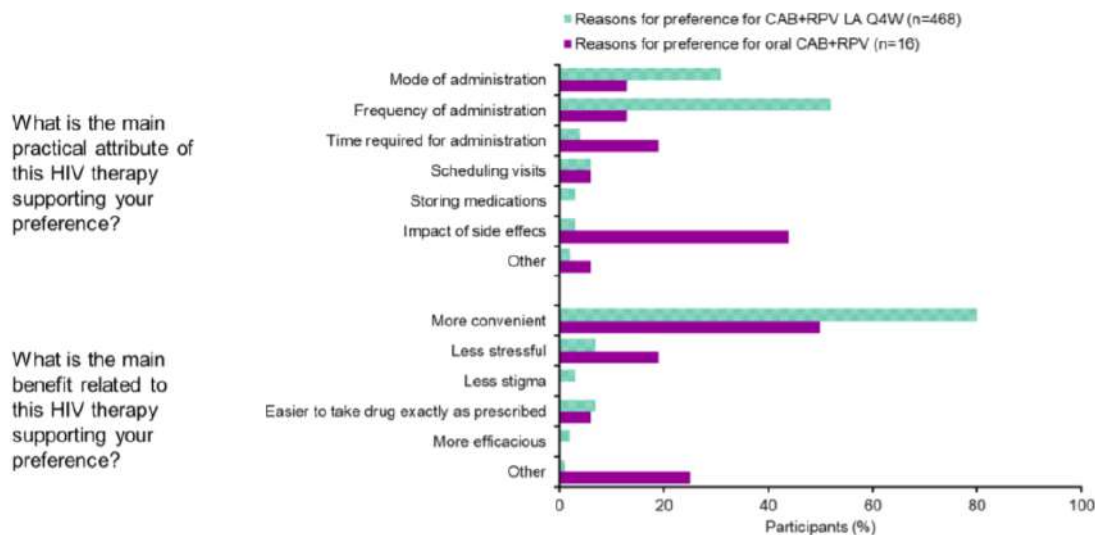
Również w przypadku oceny satysfakcji z leczenia za pomocą kwestionariusza HIVTSQc w 48 tygodniu odnotowano statystycznie istotne różnice pomiędzy grupami na korzyść kabotegawiru i ryłpiwiryny podawanych co 8 tygodni, niezależnie od wcześniejszej ekspozycji na CAB + RPV.

W analizie preferencji pacjentów co do zastosowanego leczenia, uzyskano rezultaty wskazujące, iż zdecydowana większość chorych z grupy CAB LA + RPV LA Q8W, którzy wcześniej stosowali standardową terapię antyretrowirusową wybierała kontynuację leczenia schematem Q8W (98%). W populacji pacjentów z grupy CAB LA + RPV LA Q8W, którzy wcześniej stosowali CAB LA + RPV LA Q4W, 94% pacjentów również preferowało kontynuację leczenia schematem Q8W. W przypadku pacjentów z grupy CAB LA + RPV LA Q4W 94% pacjentów wybierała kontynuację leczenia schematem Q4W.

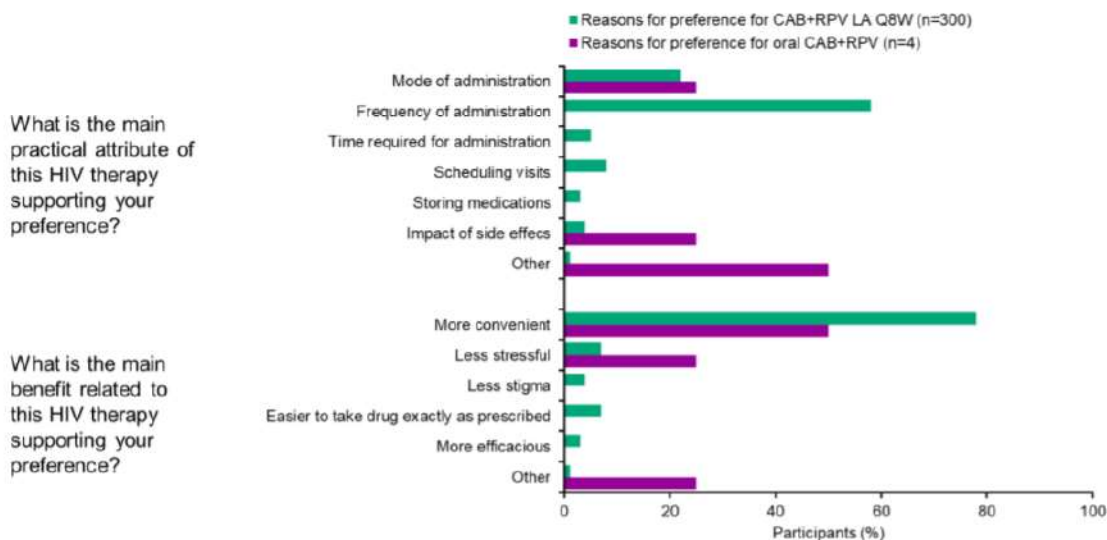
Do najczęściej wymienianych przez pacjentów przyczyn preferencji terapii długo działającej należały częstotliwość podawania oraz wygoda. Natomiast wśród powodów wyboru terapii doustnej wymieniano mniej skutków ubocznych oraz wygodę.

Na poniższych wykresach przedstawiono szczegółowe przyczyny wyboru terapii długo działających oraz doustnych.

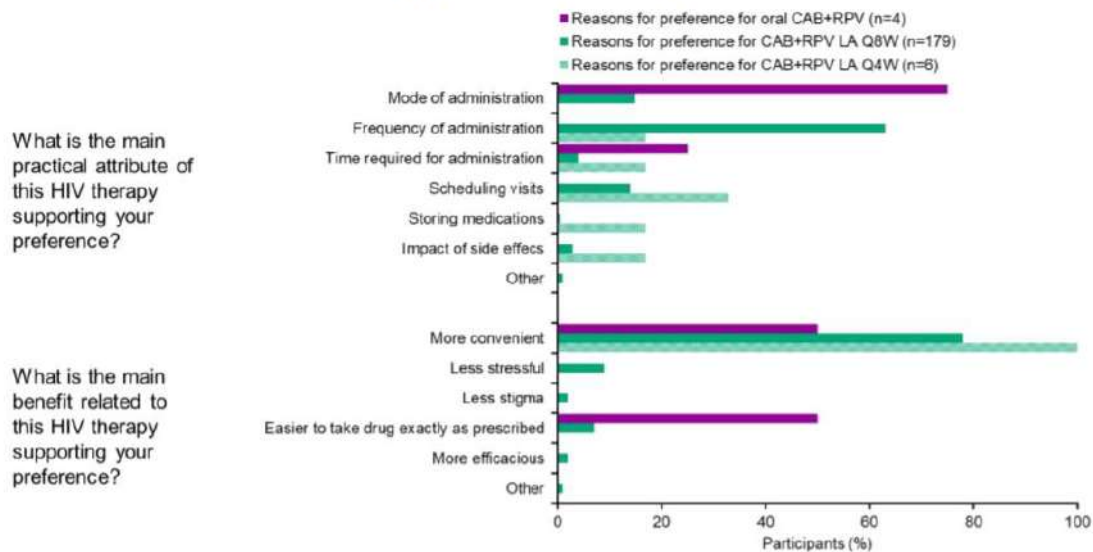
Wykres 7. Szczegółowe przyczyny preferencji terapii długo działających oraz doustnych w grupie pacjentów leczonych CAB LA + RPV LA Q4W (ATLAS-2M)



Wykres 8. Szczegółowe przyczyny preferencji terapii długo działających oraz doustnych w grupie pacjentów leczonych CAB LA + RPV LA Q8W bez wcześniejszej ekspozycji na CAB+RPV (ATLAS-2M)



Wykres 9. Szczegółowe przyczyny preferencji terapii długo działających oraz doustnych w grupie pacjentów leczonych CAB LA + RPV LA Q8W ze wcześniejszą ekspozycją na CAB+RPV (ATLAS-2M)



W przypadku pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do ramienia cART w badaniu ATLAS lub otrzymujących cART poza badaniem ATLAS do najczęściej przedstawianych powodów zmiany cART na terapię długo działającą należało zainteresowanie nowymi terapiami (85%, n=655/N=767). Z kolei dla pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do ramienia Q4W w badaniu ATLAS, jako najczęstszy powód wyboru kontynuacji leczenia CAB LA + RPV LA wymieniano wygodę związaną z terapią w postaci iniekcji (87%, n=220/N=253).

Wnioski

Ocena punktów końcowych ocenianych przez pacjentów (PROs) wykazała, iż leczenie długo działającymi postaciami CAB LA + RPV LA, niezależnie od schematu dawkowania, jest związane z wysokim wzrostem satysfakcji z leczenia oraz jest bardzo dobrze akceptowana przez pacjentów. Należy podkreślić, iż w przypadku oceny satysfakcji z leczenia za pomocą kwestionariusz HIVTSQs w 24 i 48 tygodniu odnotowano statystycznie istotne różnice pomiędzy grupami na korzyść schematu dawkowania co 8 tygodni w populacji pacjentów bez wcześniejszej ekspozycji na CAB + RPV. W ocenie satysfakcji leczenia za pomocą HIVTSQc w 48 tygodniu odnotowano statystycznie istotne różnice pomiędzy grupami na korzyść kabotegrawiru i rylpiwiryny podawanych co 8 tygodni, niezależnie od wcześniejszej ekspozycji na CAB + RPV. Ponadto większość uczestników preferuje dawkowanie co 8 tygodni, zarówno od schematu 4-tygodniowego, jak i poprzedniego cART.

1.4. Wyniki badania FLAIR dla 96 tygodni na podstawie publikacji Orkin 2021

Wyniki skuteczności oraz bezpieczeństwa długo działających postaci kabotegrawiru i rylpiwiryny podawanych na drodze iniekcji domięśniowych co 4 tyg. (CAB LA 400 mg + RPV LA 600 mg) w porównaniu do terapii antyretrowirusowej (cART) składającej się z kombinacji dolutegrawir/abakawir/lamiwudyna (DTG/ABC/3TC) podawanych doustnie jeden raz dziennie dla 96 tygodni zostały zaprezentowane w publikacji Orkin 2021 [5].

Pełną charakterystykę populacji włączonej do badania FLAIR oraz opis metodyki badania wraz z przeprowadzoną oceną wiarygodności przedstawiono w AKL Wnioskodawcy.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki skuteczności klinicznej stosowania terapii CAB LA + RPV LA Q4W w porównaniu ze standardową terapią antyretrowirusową dla 96 tygodni na podstawie badania FLAIR.

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

Skuteczność kliniczna

Analiza skuteczności klinicznej została przeprowadzona na podstawie oceny najważniejszych, istotnych klinicznie punktów końcowych:

- HIV-1 RNA ≥ 50 kopii/ml;
- Supresja wirusologiczna HIV-1 RNA < 50 kopii/ml;
- Potwierdzone niepowodzenie wirusologiczne;
- Brak danych wirusologicznych;
- Ocena satysfakcji z leczenia (HIVTSQs);
- Akceptacja ISRs (*Perception of Injection Questionnaire*, PIN);
- Akceptacja leczenia ogółem (*Chronic Treatment Acceptance Questionnaire*, ACCEPT);
- *Adherence* – zastosowanie się do planu terapeutycznego.

W przypadku punktów końcowych: HIV-1 RNA ≥ 50 kopii/ml oraz HIV-1 RNA < 50 kopii/ml autorzy badania FLAIR przeprowadzili analizę również dla subpopulacji pacjentów względem: wyjściowego poziomu HIV-1 RNA (< 100000 kopii/ml i ≥ 100000 kopii/ml) oraz płci.

Definicje ocenianych punktów końcowych przedstawiono w charakterystyce badania FLAIR w AKL Wnioskodawcy.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki skuteczności klinicznej stosowania terapii CAB LA + RPV LA Q4W w porównaniu z cART dla okresu obserwacji wynoszącego 96 tygodni.

Tabela 8. Skuteczność kliniczna dla porównania CAB LA + RPV LA Q4W vs. cART dla 96 tygodni (FLAIR)

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserw.	Interw.	N	n (%)	Różnica punktów procentow. (95% CI)	Skorygowana różnica punktów procentow. (95% CI)#	OR (95% CI)*	Wartość p*
Populacja ITT			CAB LA + RPV LA Q4W	283	245 (87)	-2,8	-2,8	0,76	p=0,302
			cART	283	253 (89)	(-8,2; 2,5)	(-8,2; 2,5)	(0,46; 1,27)	
Populacja PP			CAB LA + RPV LA Q4W	278	241 (87)	-3,0	-3,0	0,75	p=0,275
			cART	281	252 (90)	(-8,3; 2,4)	(-8,3; 2,4)	(0,45; 1,26)	
Supresja wirusologiczna HIV-1 RNA <50 kopii/ml	Płeć			63	52 (83)	-6,5	-6,5	0,58	p=0,296
	Kobiety			220	193 (88)	-1,8	-1,8	0,84	p=0,560
	Mężczyźni			227	200 (88)	-1,3	-1,3	0,88	p=0,656
Wyścicowy poziom HIV-1 RNA				56	45 (80)	-8,9	-8,9	0,49	p=0,194
HIV-1 RNA ≥50 kopii/ml	Populacja ITT		CAB LA + RPV LA Q4W	283	9 (3)	0,0	0,0	1,00	p=1,00
			cART	283	9 (3)	(-2,9; 2,9)	(-2,9; 2,9)	(0,39; 2,56)	

Załącznik nr 1 do uzupełnienia analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Vocabria® w odpowiedzi na uwagi AOTMIIT zawarte w piśmie OT.47221.49.2021.AKP.14

Dane w oknie czasowym gdy miano wirusa nie wynosiło <50 kopii/ml	CAB LA + RPV LA Q4W	283	3 (1)	-	1,51 (0,25; 9,08)	p=0,655
	cART	283	2 (<1)	-		
Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności	CAB LA + RPV LA Q4W	283	6 (2)	-	1,20 (0,36; 3,99)	p=0,761
	cART	283	5 (2)	-		
Przerwanie leczenia z innych przyczyn, gdy nie osiągnięto supresji	CAB LA + RPV LA Q4W	283	0	-	0,20 (0,01; 4,16)	p=0,297
	cART	283	2 (<1)^	-		
Populacja PP	CAB LA + RPV LA Q4W	278	9 (3)	0,0 (-2,9; 3,0)	0,1 (-2,9; 2,9)	p=0,982
	cART	281	9 (3)			
Płeć	CAB LA + RPV LA Q4W	63	4 (6)	1,7 (-7,9; 11,4)	1,38 (0,30; 6,42)	p=0,683
	cART	64	3 (5)			
Mężczyźni	CAB LA + RPV LA Q4W	220	5 (2)	-0,5 (-3,9; 2,9)	0,83 (0,25; 2,75)	p=0,755
	cART	219	6 (3)			
Wyściowy poziom HIV-1 RNA	CAB LA + RPV LA Q4W	227	5 (2)	-0,4 (-3,7; 2,8)	0,83 (0,25; 2,76)	p=0,761
	cART	227	6 (3)			
00	CAB LA + RPV LA Q4W	56	4 (7)	-		p=0,697
21000						
<100000						
kopii/ml						

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

	CART	56	3 (5)	1,8 (-8,7; 12,5)	1,36 (0,29; 6,37)	
Pomiędzy 48 a 96 tygodniem	CAB LA + RPV LA Q4W	283	0	-	0,33 (0,01; 8,19)	p=0,500
	CART	283	1 (<1) [#]	-		
Potwierdzone niepowodzenia wirusologiczne (CVF)	CAB LA + RPV LA Q4W	283	4 (1)	-	1,34 (0,30; 6,03)	p=0,705
	CART	283	3 (1)	-		
Całkowita oporność na leczenie	CAB LA + RPV LA Q4W	283	3 (1)	-	7,07 (0,36; 137,60)	p=0,196
	CART	283	0	-		
Ogółem	CAB LA + RPV LA Q4W	283	29 (10)	-	1,42 (0,79; 2,56)	0,238
	CART	283	21 (7)	-		
Przerwanie leczenia z powodu AEs lub zgonu**	CAB LA + RPV LA Q4W	283	12 (4)	-	3,09 (0,98; 9,69)	0,053
	CART	283	4 (1) [§]	-		
Brak danych wirusologicznych	CAB LA + RPV LA Q4W	283	16 (6) ^{^^}	-	0,94 (0,46; 1,89)	0,858
	CART	283	17 (6) ^{&}	-		
Brak danych w oknie czasowym, ale kontynuowanie udziału w badaniu	CAB LA + RPV LA Q4W	283	1 (<1)	-	0,57 (0,28; 1,16)	0,121
	CART	283	0	-		

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	Baseline, średnia (SD)	Średnia końcowa (SD)	Skorygowana średnia zmiana (95% CI)	Skorygowana różnica średnich zmian (95% CI)*	Wartość p
Ocena satysfakcji z leczenia (HIVTSQs)			CAB LA + RPV LA Q4W	bd	-	-	0,9 (1,8; 2,6)	2,3 (1,1; 3,5)	p<0,001
			cART	bd	-	-	-1,4 (-0,5; 0,4)		
Akceptacja ISRs (<i>Perception of Injection Questionnaire</i> , PIN)	FLAIR	96 tyg.	CAB LA + RPV LA Q4W	bd	5 tyg. 2,08 (1,04)	1,71 (0,85)	-	-	p<0,001 względem 5 tyg.
			CAB LA + RPV LA Q4W	bd	86,0 (21,27)	-	1,9 (-1,0 ; 4,9)	-	p=0,37
Akceptacja leczenia ogółem (<i>Chronic Treatment Acceptance Questionnaire</i> , ACCEPT)			cART	bd	83,4 (23,68)	-	0,0 (-2,8 ; 2,9)	-	

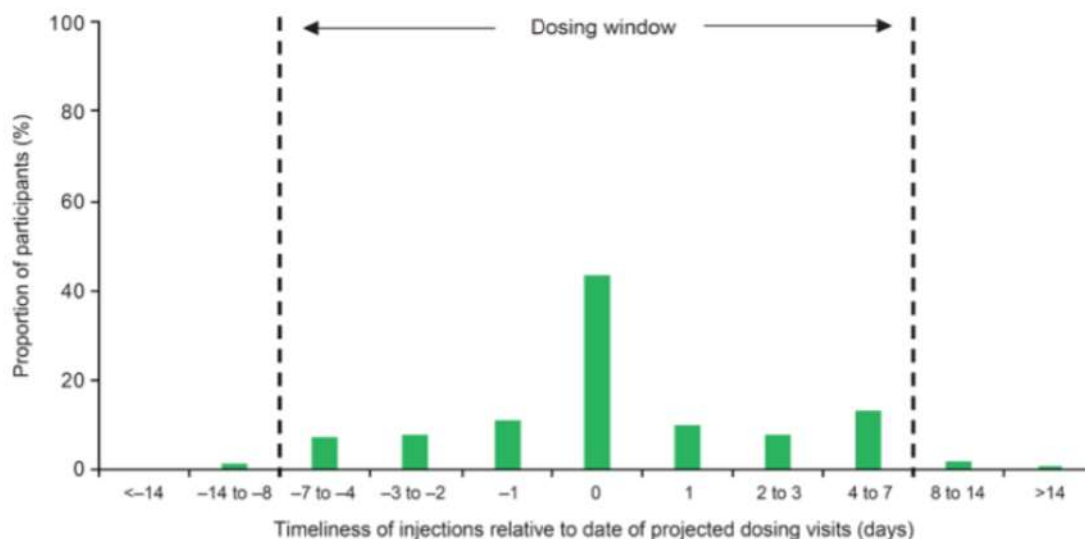
*Obliczono na podstawie dostępnych danych, ^1 pacjent: relokacja, 1 pacjent: utrata z okresu obserwacji; **Podczas fazy *maintenance* nie odnotowano zgonu; ^W grupie CAB LA + RPV LA Q4W 16 pacjentów przerwało leczenie z przyczyn innych niż AEs (3 pacjentów: relokacja, 2 pacjentki: planowanie ciąży, 2 pacjentów: tolerancja iniekcji, 2 pacjentów: utrata z okresu obserwacji; 1 pacjent: konieczność przyjmowania niedozwolonych leków, 1 pacjent: pobyt w więzieniu, 1 pacjentka: ciąża, 1 pacjent: częstotliwość wizyt [zbyt dużo wizyt w trakcie badania], 1 pacjent: brak możliwości dojazdu do kliniki, 1 pacjent: zmiana pracy, 1 pacjent: regularne zmienianie terminu wizyt; ^W grupie cART: 17 pacjentów przerwało leczenie z przyczyn innych niż AEs (4 pacjentów: częstotliwość wizyt [zbyt dużo wizyt w trakcie badania], 3 pacjentów: nie zastosowanie się do leczenia oraz procedur protokołu, 2 pacjentów: relokacja, 1 pacjent: decyzja o przerwaniu leczenia, 1 pacjent: spóźnienie się na wizytę, 1 pacjent: utrata z okresu obserwacji, 1 pacjentka: ciąża, 1 pacjent: brak możliwości dojazdu do kliniki, 1 pacjent: stosowania substancji, 1 pacjent: decyzja Komitetu ds. Bezpieczeństwa i Oznakowania HIV, 1 pacjent: nieokreślona przyczyna), "Potwierdzone niepowodzenie wirusologiczne wystąpiło przy obecnej terapii antyretrowirusowej w 64 tygodniu; ^U jednej pacjentki przenawo doustne podawanie kabotagwiru i rylipiwiryny z powodu fałszywie dodatniego testu ciążowego, po ponownym rozpoczęciu stosowania terapii doustnej wystąpiło podejrzenie potwierdzonego niepowodzenia wirusologicznego

Przeprowadzona analiza statystyczna wyników zaczerpniętych z badania *FLAIR* dla 96 tygodni leczenia wykazała brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy terapią CAB LA + RPV LA a standardową złożoną terapią antyretrowirusową (cART) w analizowanych punktach końcowych: HIV-1 RNA ≥ 50 kopii/ml, supresja wirusologiczna HIV-1 RNA < 50 kopii/ml, potwierdzone niepowodzenie wirusologiczne oraz brak danych wirusologicznych. A zatem, skuteczność terapii CAB LA + RPV LA dla 48 tygodni leczenia w schemacie dawkowania co 4 tygodnie jest nie gorsza od standardowej złożonej terapii antyretrowirusowej (cART).

W 96 tygodniu badania w przypadku pacjentów w grupie otrzymującej terapię długodziałającą CAB + RPV odnotowano znamienne poprawę w zakresie satysfakcji z leczenia względem wartości wyjściowej w porównaniu do grupy leczonej cART. Przedstawiona przez autorów badania *FLAIR* różnica średnich zmian wynosiła 2,3 (95% CI: 1,1; 3,5), $p < 0,001$. W 96 tygodniu badania odnotowano również poprawę średniej wartości względem 5 tygodnia leczenia w zakresie oceny akceptowalności ISRs ($p < 0,0001$). W grupie chorych poddanych terapii LA 237 pacjentów (85%) uznało miejscowe reakcje oraz ból za „całkowicie akceptowalny”, natomiast 227 pacjentów (82%) uznało miejscowe reakcje oraz ból za „bardzo dobrze akceptowalne”. W przypadku oceny akceptacji stosowanego leczenia za pomocą kwestionariusza ACCEPT w obu analizowanych grupach odnotowano wysokie wyniki na początku leczenia, które następnie utrzymywały się przez cały okres trwania badania. W 96 tygodniu badania odnotowano wyłącznie numeryczną poprawę w zakresie oceny akceptacji stosowanego leczenia za pomocą kwestionariusza ACCEPT, na korzyść terapii długodziałającej (1,9 vs 0,0).

Dodatkowo na poniższym wykresie przedstawiono wyniki dotyczące adhezencji czyli stosowania się pacjentów do sprecyzowanego planu terapeutycznego przez 96 tygodni.

Wykres 10. Wyniki dotyczące adhezencji przez 96 tygodni (*FLAIR*)



Bezpieczeństwo

Analizę profilu bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o ocenę istotnych klinicznie punktów końcowych:

- Zdarzenia niepożądane ogółem oraz zdarzenia niepożądane ogółem, z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia;
- Zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia nasilenia, zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia nasilenia, z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia oraz zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia nasilenia, związane z leczeniem, z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia;
- Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem oraz zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia;

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

- Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE, ang. *serious adverse event*) oraz ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;
- Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- Utrata pacjentów z badania/leczenia;
- Zgony;
- Najczęstsze AEs występujące u $\geq 10\%$ pacjentów w jednym z ramion, z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia;
- Najczęstsze AEs związane z leczeniem występujące u $\geq 3\%$ pacjentów w jednym z ramion, z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia.

W badaniu *FLAIR* dla 96-tygodniowego okresu obserwacji w ocenie bezpieczeństwa została zachowana analiza ITT.

Wyniki z zakresu analizy bezpieczeństwa stosowania CAB LA + RPV LA Q4W w porównaniu z cART w oparciu o badanie *FLAIR* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Bezpieczeństwo dla porównania CAB LA RPV LA Q4W vs. cART dla 96 tygodni (FLAIR)

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Zdarzenia niepożądane ogółem			CAB LA + RPV LA Q4W	283	274 (97)	5,16 (2,46; 10,83)	9 (7; 15)	p<0,001
			cART	283	242 (86)			
Zdarzenia niepożądane ogółem, z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia			CAB LA + RPV LA Q4W	283	264 (93)	2,35 (1,33; 4,17)	13 (8; 37)	p=0,003
			cART	283	242 (86)			
AEs 3-4 stopnia nasilenia			CAB LA + RPV LA Q4W	283	40 (14)	2,75 (1,50; 5,03)	12 (8; 28)	p=0,001
			cART	283	16 (6)			
AEs 3-4 stopnia nasilenia, z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia	FLAIR	96 tyg.	CAB LA + RPV LA Q4W	283	29 (10)	1,91 (1,01; 3,59)	22 (11; 1016)	p=0,046
			cART	283	16 (6)			
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem			CAB LA + RPV LA Q4W	283	246 (87)	50,37 (30,51; 83,15)	2 (2; 2)	p<0,001
			cART	283	33 (12)			
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia			CAB LA + RPV LA Q4W	283	95 (34)	3,83 (2,47; 5,94)	5 (4; 7)	<0,001
			cART	283	33 (12)			
AEs 3-4 stopnia nasilenia związane z leczeniem, z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia			CAB LA + RPV LA Q4W	283	16 (6)	34,97 (2,09; 585,87)	18 (12; 32)	p=0,013
			cART	283	0			
Ciężkie AEs			CAB LA + RPV LA Q4W	283	24 (8)		-	p=0,758

Załącznik nr 1 do uzupełnienia analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Vocabria® w odpowiedzi na uwagi AOTMITT zawarte w piśmie OT.4221.49.2021.AKP.14

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
			cART	283	22 (8)	1,10 (0,60; 2,01)		
Ciężkie AEs związane z leczeniem			CAB LA + RPV LA QAW	283	1 (<1)	3,01 (0,12; 74,22)	-	p=0,500
			cART	283	0			
AEs prowadzące do przerwania leczenia			CAB LA + RPV LA QAW	283	15 (5)**	3,90 (1,28; 11,91)	26 (14; 112)	p=0,017
			cART	283	4 (1)^^^			
Zgony			CAB LA + RPV LA QAW	283	0	-	-	-
			cART	283	0			
Utrata pacjentów z badania/leczenia								
Utrata pacjentów z badania ogółem			CAB LA + RPV LA QAW	283	39 (14)*	1,35 (0,81; 2,24)	-	p=0,249
			cART	283	30 (11)*			
Utrata pacjentów z badania z powodu braku skuteczności	FLAIR	96 tyg.	CAB LA + RPV LA QAW	283	6 [§] (2)*	1,20 (0,36; 3,99)	-	p=0,761
			cART	283	5 ^{§§} (2)*			
Utrata pacjentów z leczenia z powodu AEs			CAB LA + RPV LA QAW	283	14** (5)*	3,63 (1,18; 11,17)	29 (15; 167)	p=0,025
			cART	283	4^^ (1)*			

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Najczęstsze AEs występujące u ≥10% pacjentów w jednym z ramion, z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia								
Zapalenie nosogardzieli	CAB LA + RPV LA Q4W			283	78 (28)	1,33		p=0,145
	cART			283	63 (22)	(0,91; 1,95)		
Infekcja górnych dróg oddechowych	CAB LA + RPV LA Q4W			283	47 (17)	1,18		p=0,487
	cART			283	41 (14)	(0,75; 1,85)		
Ból głowy	CAB LA + RPV LA Q4W			283	50 (18)	1,63	17 (9; 626)	p=0,045
	cART			283	33 (12)	(1,01; 2,61)		
Biegunka	CAB LA + RPV LA Q4W	FLAIR		283	43 (15)	1,16		p=0,549
	cART	96 tyg.		283	38 (13)	(0,72; 1,85)		
Grypa	CAB LA + RPV LA Q4W			283	37 (13)	1,32		p=0,296
	cART			283	29 (10)	(0,79; 2,21)		
Ból pleców	CAB LA + RPV LA Q4W			283	34 (12)	2,01	18 (10; 115)	p=0,022
	cART			283	18 (6)	(1,11; 3,65)		
Gorączka	CAB LA + RPV LA Q4W			283	30 (11)	4,68	13 (9; 25)	p<0,001
	cART			283	7 (2)	(2,02; 10,83)		

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

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Najczęstsze AEs związane z leczeniem występujące u ≥3% pacjentów w jednym z ramion, z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia								
Gorączka [^]	CAB LA + RPV LA Q4W			283	17 (6)	37,23	17 (11; 30)	p=0,012
	cART			283	0	(2,23; 622,24)		
Ból głowy	CAB LA + RPV LA Q4W			283	15 (5)	3,90	26 (14; 112)	p=0,017
	cART			283	4 (1)	(1,28; 11,91)		
Astenia	CAB LA + RPV LA Q4W	96 tyg.		283	8 (3)	3,90	26 (14; 112)	p=0,017
	cART			283	0	(1,28; 11,91)		
Wzrost temperatury ciała [^]	CAB LA + RPV LA Q4W			283	8 (3)	3,90	26 (14; 112)	p=0,017
	cART			283	0	(1,28; 11,91)		

[^]Obliczono na podstawie dostępnych danych; ^{**}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, kifa wtórna, dyskomfort, biegunka, wymioty, zwiększona aktywność aminotransferazy i gruczołakorak okężnicy (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, dyzatrji, niewydolność nerek (pacjent mógł mieć więcej niż jeden powód przerwania leczenia); [^]Gorączka oraz wzrost temperatury ciała były raportowane przez badacza, gorączka była subiektywnie raportowana przez pacjentów; [^]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

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

W przypadku badania FLAIR na podstawie wykonanych obliczeń statystycznych dla 96 tygodni leczenia wykazano, iż statystycznie istotne różnice pomiędzy porównywanymi grupami (CAB LA + RPV LA Q4W vs. cART) na niekorzyść CAB LA + RPV LA Q4W wystąpiły w przypadku następujących punktów z zakresu oceny profilu bezpieczeństwa: AEs ogółem, AEs ogółem z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia, AEs 3-4 stopnia nasilenia, AEs 3-4 stopnia nasilenia, z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia, AEs 3-4 stopnia nasilenia związane z leczeniem, z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia, AEs prowadzące do przerwania leczenia, utrata pacjentów z leczenia z powodu AEs, ból głowy, ból pleców, gorączka, gorączka związana z leczeniem, ból głowy związany z leczeniem, astenia związana z leczeniem, oraz wzrost temperatury ciała związany z leczeniem.

W badaniu Orkin 2021 odnoszącym się do 96 tygodni badania FLAIR autorzy przedstawili również dane dotyczące częstości występowania poszczególnych reakcji w miejscu wstrzyknięcia (ang. *injection site reactions*, ISRs). Dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 10. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ISRs) [FLAIR]

Punkt końcowy		CAB LA+RPV LA Q4W
N		283 [^]
Liczba wstrzyknięć		12552
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (n*/%)	Ogółem	3100 (25)
	I stopnia - łagodne	2730 (22)
	II stopnia - umiarkowane	352 (3)
	III stopnia - poważne	18 (<1)
Najczęściej występujące reakcje w miejscu wstrzyknięcia (n*/%)	Ból	2613 (21)
	Guzek	132 (1)
	Stwardnienie	119 (<1)
	Uczucie ciepła	59 (<1)
	Świąd	56 (<1)
	Obrzęk	45 (<1)
Czas trwania reakcji w miejscu wstrzyknięcia, dni (mediana)		3
Pacjenci, którzy przegrali leczenie z powodów związanych ze wstrzyknięciami, n (%)	Ogółem	6 (2)
	ISRs prowadzące do przerwania leczenia	3 (1)
	Wycofanie zgody z powodu nietolerancji wstrzyknięć	3 (1)

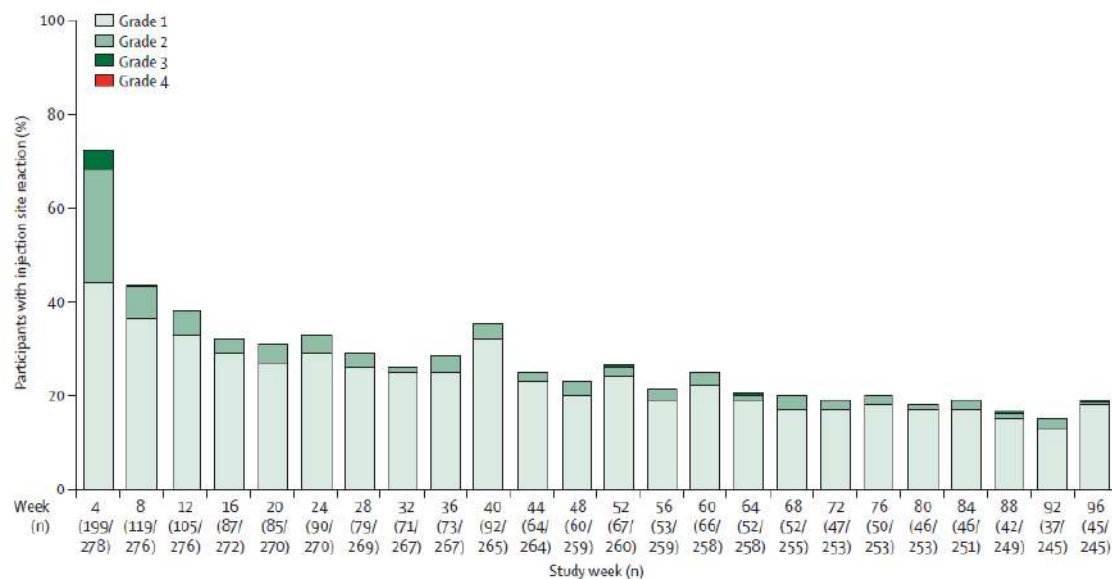
*Liczba zdarzeń; [^]278 pacjentów otrzymało co najmniej jedną iniekcję

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

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.

Na poniższym wykresie przedstawiono częstość występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia w trakcie 96-tygodniowego okresu leczenia w populacji pacjentów stosujących CAB LA + RPV LA w schemacie dawkowania co 4 tygodnie.

Tabela 11. Częstość występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia przez 96-tygodniowy okres leczenia w populacji pacjentów stosujących CAB LA + RPV LA Q4W (FLAIR)



Wnioski

W badaniu *FLAIR* wyniki uzyskane w 96 tygodniu leczenia pozostały zgodne z wynikami z 48 tygodnia leczenia. Odsetki pacjentów z mianem HIV-1 RNA w osoczu ≥ 50 kopii/ml w grupie stosujących kabotegawir w skojarzeniu z rylpiwiryną oraz cART wynosiły odpowiednio 3% (skorygowana różnica między analizowanymi grupami: 0,0 [95% CI: -2,9; 2,9]). W 96 tygodniu badania wykazano, że 245 pacjentów (87%) otrzymujących terapię długodziałającą miało wiramię HIV-1 RNA < 50 kopii/ml, a w grupie stosującej cART u 253 chorych (89%) utrzymywała się supresja wirusologiczna HIV-1 RNA < 50 kopii/ml (-2,8 [95% CI: -8,2; 2,5]). W odniesieniu do danych pomiędzy 48 a 96 tygodniem badania w grupie CAB LA + RPV LA Q4W został utrzymany poziom supresji, natomiast u 1 pacjenta z grupy cART odnotowano wystąpienie potwierdzonego niepowodzenia wirusologicznego. Leczenie z zastosowaniem terapii LA było ogólnie dobrze tolerowane. Zatem wyniki badania *FLAIR* w 96 tygodniu obserwacji wskazują, że leczenie kabotegawirem stosowanym w skojarzeniu z rylpiwiryną w postaci iniekcji domięśniowych co 4 tyg. zachowuje skuteczność, jest dobrze tolerowana i może stanowić alternatywę dla codziennej terapii doustnej.

1.5. Wyniki porównania pośredniego

W niniejszym rozdziale zaprezentowane zostaną wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego na podstawie danych uzyskanych w 96 tygodniu leczenia.

Porównanie pośrednie CAB LA+RPV LA Q8W vs. cART zostanie przeprowadzone w oparciu o wyniki 2 randomizowanych badań klinicznych, które umożliwiły wykonanie takiego porównania, w tym 1 badanie

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

dotyczące wnioskowanej interwencji (CAB LA+RPV LA Q8W): ATLAS-2M oraz 1 badanie dotyczące złożonej terapii antyretrowirusowej: FLAIR.

Ocenę homogenności badań dla interwencji ocenianej i komparatora przedstawiono w AKL Wnioskodawcy.

Należy podkreślić, iż w przypadku badania ATLAS-2M w porównaniu pośrednim uwzględniono wyłącznie pacjentów bez wcześniejszej ekspozycji na CAB + RPV (N=654). 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 jest ograniczona.

Przeprowadzona analiza punktów końcowych wskazała na możliwość wykonania porównania pośredniego dla następujących punktów końcowych:

- HIV-1 RNA ≥ 50 kopii/ml w 96 tygodniu leczenia;
- Supresja wirusologiczna HIV-1 RNA < 50 kopii/ml w 96 tygodniu leczenia.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki porównania pośredniego skuteczności CAB LA+RPV LA Q8W z cART dla 96 tygodnia leczenia dla punktów końcowych: HIV-1 RNA ≥ 50 kopii/ml oraz supresja wirusologiczna HIV-1 RNA < 50 kopii/ml.

Tabela 12. Wyniki analizy skuteczności na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego; CAB LA+RPV LA Q8W vs. cART

Punkt końcowy	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
	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI) [^] , wartość p [^]
HIV-1 RNA ≥ 50 kopii/ml	1,62 (0,52; 4,99)	1,00 (0,39; 2,56) [^]	1,615 (0,372; 7,008) p=0,522
Supresja wirusologiczna HIV-1 RNA < 50 kopii/ml	1,21 (0,74; 1,97)	1,31 (0,79; 2,18) [^]	0,922 (0,454; 1,872) p=0,823

[^]Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego CAB LA+RPV LA Q8W z cART dla 96 tygodniowego okresu w populacji dorosłych pacjentów z zakażeniem HIV-1 z supresją wirusologiczną (HIV-1 RNA < 50 kopii/ml) uprzednio leczonych doustną, standardową terapią antyretrowirusową nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla analizowanych punktów z zakresu skuteczności, tj.: HIV-1 RNA ≥ 50 kopii/ml oraz supresja wirusologiczna HIV-1 RNA < 50 kopii/ml.

Wnioskować, zatem należy, iż skuteczność leczenia kabotegrawirem w dawce wynoszącej 600 mg oraz rylpiwiryną w dawce 900 mg podawanych w postaci iniekcji domięśniowych co 8 tygodni dla 96 tygodniowego okresu leczenia w populacji dorosłych pacjentów z zakażeniem HIV-1 z supresją wirusologiczną (HIV-1 RNA < 50 kopii/ml) uprzednio leczonych doustną, standardową terapią antyretrowirusową, jest porównywalna (nie gorsza) względem standardowej, złożonej terapii antyretrowirusowej podawanej w postaci doustnej w zakresie punktów końcowych oceniających skuteczność kliniczną.

Na podstawie dostępnych danych nie było możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego w przypadku punktów końcowych związanych z oceną bezpieczeństwa (brak danych dla populacji bez wcześniejszej ekspozycji na CAB + RPV w badaniu ATLAS-2M).

1.6. Wyniki badania FLAIR dla 124 tygodni (faza extension) na podstawie publikacji Orkin 2021b

W publikacji Orkin 2021 [6] przedstawiono dane z badania FLAIR po 124 tygodniach. Po 124 tygodniach badania FLAIR 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 ryłpiwiryny. 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 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.

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa dotycząca fazy extension została przedstawiona przez autorów publikacji Orkin 2021 w sposób jakościowy.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę pacjentów włączonych do fazy extension badania FLAIR.

Tabela 13. Charakterystyka pacjentów włączonych do fazy extension (FLAIR)

Charakterystyka wyjściowa pacjentów			
Cecha populacji/parametr	DTI	OLI	CAB LA + RPV LA Q4W
Liczebność populacji, N	111	121	283
Wiek w latach, mediana (rozstęp międzykwartylowy)	36 (30; 45)	38 (31; 46)	34 (29; 42)
Pacjenci w wieku ≥50 lat, n (%)	16 (14)	17 (14)	33 (12)
Pacjenci w wieku <35 lat, n (%)	49 (44)	43 (36)	143 (51)
Płeć żeńska (w momencie narodzin), n (%)	24 (22)	27 (22)	63 (22)
Płeć męska (w momencie narodzin), n (%)	87 (78)	94 (78)	220 (78)
Płeć żeńska (zgłaszana przez osoby), n (%)	24 (22)	27 (22)	65 (23)
Płeć żeńska (zgłaszana przez osoby), n (%)	87 (78)	94 (78)	218 (77)
Wskaźnik BMI (kg/m ²), mediana (rozstęp międzykwartylowy)	26 (23; 28)	25 (23; 27)	24 (22; 27)
Rasa, n (%)	Biała	77 (69)	94 (78)
	Czarna lub Afroamerykanie	23 (21)	21 (17)
	Inna	11 (10)	6 (5)

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

CD4 (komórki/mm ³), mediana (rozstęp międzykwartyłowy)	752 (590; 988)	718 (595; 852)	624 (473; 839)
--	----------------	----------------	----------------

Skuteczność kliniczna

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. Analizę skuteczności przeprowadzono dla najważniejszych, istotnych punktów końcowych. Odstąpiono od przeprowadzenia obliczeń statystycznych (faza *extension*).

Dane dotyczące analizy skuteczności zaprezentowane w badaniu *FLAIR* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14. Analiza skuteczności; DTI vs. OLI vs CAB LA + RPV LA Q4W (*FLAIR*)

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%); (95% CI)
Supresja wirusologiczna HIV-1 RNA <50 kopii/ml			DTI*	111	110 (99,1%) (97; 100)
			OLI*	121	113 (93,4%) (89; 98)
			CAB LA + RPV LA Q4W	283	227 (80%) (76; 85)
Ogółem			DTI*	111	1 (1) (0; 3)
			OLI*	121	1 (1) (0; 2)
			CAB LA + RPV LA Q4W	283	14 (5) (2; 8)
HIV-1 RNA ≥50 kopii/ml	<i>FLAIR</i>	124 tyg.	DTI*	111	0
			OLI*	121	1 (1) [^]
			CAB LA + RPV LA Q4W	283	5 (2)
			DTI*	111	1 (1) ^{**}
			OLI*	121	0
			CAB LA + RPV LA Q4W	283	8 (3)
			DTI*	111	0
			OLI*	121	0
			CAB LA + RPV LA Q4W	283	1 (<1)
			DTI*	111	0
			OLI*	121	0
			CAB LA + RPV LA Q4W	283	0
Ogółem			DTI*	111	0

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

Brak danych wirusologicznych	Przerwanie badania z powodu AEs	OLI*	121	7 (5,8)
		CAB LA + RPV LA Q4W	283	42 (15)
		DTI*	111	0
	Przerwanie badania z innych powodów	OLI*	121	2 (2)^^
		CAB LA + RPV LA Q4W	283	15 (5)
		DTI*	111	0
	Brak danych w oknie czasowym, ale kontynuowanie udziału w badaniu	OLI*	121	5 (4) [§]
		CAB LA + RPV LA Q4W	283	26 (9)
		DTI*	111	0
Potwierdzone niepowodzenie wirusologiczne	OLI*	121	0	
	CAB LA + RPV LA Q4W	283	1 (<1)	
	DTI*	111	1 (1)	
		OLI*	121	0
		CAB LA + RPV LA Q4W	283	5 (2)

*Po 24 tygodniach stosowania CAB+RPV; ^Pacjent z HIV-1 RNA wynoszącym 57 kopii/ml w 124 tygodniu badania; **Pacjent spełnił kryteria potwierdzonego niepowodzenia wirusologicznego w 112 tygodniu badania; ^^Przyczyny przerwania leczenia: ból w miejscu wstrzyknięcia (1 pacjent) oraz wzrost masy ciała (1 pacjent); §Przyczyny przerwania leczenia: obciążenie podróżą, stosowanie niedozwolonych leków, relokacja uczestnika, obciążenie procedurami, nietolerancja wstrzyknięć, cięża

Po 24 tygodniach trwania fazy *extension*, odsetek pacjentów z mianem HIV-1 RNA ≥ 50 kopii/ml wyniósł 1% zarówno w grupie pacjentów z doustnym leczeniem wprowadzającym, jak i w grupie chorych otrzymujących leczenie z bezpośrednim zastosowaniem wstrzyknięć. 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 wyniósł 5%.

Wartości odsetka supresji wirusologicznej (miano HIV-1 RNA < 50 kopii/ml) były podobne w grupie DTI (99%) i w grupie DTI (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 wyniósł 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.

Bezpieczeństwo

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. Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono dla najważniejszych, istotnych punktów końcowych. Odstąpiono od przeprowadzenia obliczeń statystycznych (faza *extension*).

Dokładne dane zamieszczono w poniższej tabeli.

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

Tabela 15. Bezpieczeństwo: DTI vs. OLI vs CAB LA + RPV LA Q4W (FLAIR)

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)
Zdarzenia niepożądane ogółem	FLAIR	124 tyg.	DTI*	111	102 (92)
			OLI*	121	100 (83)
			CAB LA + RPV LA Q4W	283	276 (98)
Zdarzenia niepożądane ogółem, z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia			DTI*	111	88 (79)
			OLI*	121	85 (70)
			CAB LA + RPV LA Q4W	283	271 (96)
AEs 3-4 stopnia nasilenia			DTI*	111	5 (5)
			OLI*	121	9 (7)
			CAB LA + RPV LA Q4W	283	49 (17)
AEs 3-4 stopnia nasilenia, z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia			DTI*	111	4 (4)
			OLI*	121	5 (4)
			CAB LA + RPV LA Q4W	283	38 (13)
AEs 3-4 stopnia nasilenia związane z leczeniem			DTI*	111	2 (2)
			OLI*	121	4 (3)
			CAB LA + RPV LA Q4W	283	17 (6)
AEs 3-4 stopnia nasilenia, związane z leczeniem, z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia	DTI*	111	1 (1)^		
	OLI*	121	0		
	CAB LA + RPV LA Q4W	283	5 (2)		
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	DTI*	111	86 (77)		
	OLI*	121	79 (65)		
	CAB LA + RPV LA Q4W	283	248 (88)		
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia	DTI*	111	22 (20)		
	OLI*	121	23 (19)		
	CAB LA + RPV LA Q4W	283	102 (36)		
AEs prowadzące do przerwania leczenia	DTI*	111	1 (1)^		
	OLI*	121	2 (2)**		
	CAB LA + RPV LA Q4W	283	15 (5)		
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	DTI*	111	4 (4)		
	OLI*	121	5 (4)		
	CAB LA + RPV LA Q4W	283	33 (12)		
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	DTI*	111	1 (1)^		
	OLI*	121	0		
	CAB LA + RPV LA Q4W	283	1 (<1)^^^		

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

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)
Zgony			DTI*	111	0
			OLI*	121	0
			CAB LA + RPV LA Q4W	283	0
Poszczególne zdarzenia niepożądane (wyłączając reakcje w miejscu wstrzyknięcia) występujące z częstością ≥5% u pacjentów, którzy zmienili leczenie w fazie <i>extension</i> oraz z częstością ≥10% u pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej terapię LA					
Zapalenie nosogardzieli			DTI*	111	20 (18)
			OLI*	121	13 (11)
			CAB LA + RPV LA Q4W	283	98 (35)
Ból głowy			DTI*	111	7 (6)
			OLI*	121	3 (2)
			CAB LA + RPV LA Q4W	283	55 (19)
Infekcja górnych dróg oddechowych			DTI*	111	10 (9)
			OLI*	121	7 (6)
			CAB LA + RPV LA Q4W	283	53 (19)
Biegunka			DTI*	111	2 (2)
			OLI*	121	10 (8)
			CAB LA + RPV LA Q4W	283	49 (17)
Ból pleców			DTI*	111	3 (3)
			OLI*	121	3 (2)
			CAB LA + RPV LA Q4W	283	47 (17)
Grypa	FLAIR	124 tyg.	DTI*	111	3 (3)
			OLI*	121	3 (2)
			CAB LA + RPV LA Q4W	283	42 (15)
Gorączka			DTI*	111	9 (8)
			OLI*	121	4 (3)
			CAB LA + RPV LA Q4W	283	35 (12)
Nieżyt żołądka i jelit			DTI*	111	7 (6)
			OLI*	121	3 (2)
			CAB LA + RPV LA Q4W	283	29 (10)
Kiła			DTI*	111	4 (4)
			OLI*	121	6 (5)
			CAB LA + RPV LA Q4W	283	29 (10)
Zawroty głowy			DTI*	111	8 (7)
			OLI*	121	4 (3)

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

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)
			CAB LA + RPV LA Q4W	283	20 (7)
Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (wyłączając reakcje w miejscu wstrzyknięcia) występujące z częstością ≥3% w każdej z analizowanych grup					
Gorączka	FLAIR	124 tyg.	DTI*	111	6 (5)
			OLI*	121	2 (2)
			CAB LA + RPV LA Q4W	283	18 (6)
Zmęczenie			DTI*	111	0
			OLI*	121	2 (2)
			CAB LA + RPV LA Q4W	283	10 (4)
Ból głowy			DTI*	111	1 (1)
			OLI*	121	1 (1)
			CAB LA + RPV LA Q4W	283	15 (5)
Zawroty głowy	DTI*	111	3 (3)		
	OLI*	121	2 (2)		
	CAB LA + RPV LA Q4W	283	6 (2)		

*Po 24 tygodniach stosowania CAB+RPV; ^Ciężkie zdarzenie niepożądane o 4 stopniu nasilenia, związane z leczeniem (chłoniak Hodgkina) był przyczyną przerwania leczenia u pacjenta z grupy DTI; **Przyczyny przerwania leczenia: ból w miejscu wstrzyknięcia (1 pacjent) oraz wzrost masy ciała (1 pacjent); ^^Zapalenie jednostawowe prawego kolana

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych wynosiła 92% w grupie DTI oraz 83% w grupie OLI. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały reakcje w miejscu wstrzyknięcia, które wystąpiły odpowiednio u 76% oraz 61% w grupie DTI oraz OLI. Zapalenie nosogardzieli było najczęściej występującym zdarzeniem niepożądany (wyłączając ISRs). Odsetek pacjentów, u których wystąpiło to zdarzenie niepożądane wynosił 18% w grupie DTI oraz 11% w grupie OLI. W przypadku pacjentów zrandomizowanych do CAB LA + RPV LA Q4W przez 124 tygodni zdarzenia niepożądane odnotowano u 276 pacjentów (98%), z czego u 2 pacjentów wystąpiły one po 96 tygodniu leczenia. Większość zdarzeń niepożądanych (włączając reakcje w miejscu wstrzyknięcia) w tej grupie chorych nadal była o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. U 49 pacjentów (17%) do 124 tygodnia odnotowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych o 3-4 stopniu nasilenia.

Autorzy badania *Orkin 2021* odnoszącym się do 124 tygodni badania przedstawili również dane dotyczące częstości występowania poszczególnych reakcji w miejscu wstrzyknięcia (ang. *injection site reactions*, ISRs). Dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 16. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ISRs) [FLAIR]

Punkt końcowy	DTI*	OLI**	CAB LA + RPV LA Q4W [®]
N	111	121	283
Liczba wstrzyknięć	2314	2128	17392
Liczba reakcji w miejscu wstrzyknięcia	576	338	3732
Ból, n (% wszystkich iniekcji) [^]	508 (22)	295 (14)	3131 (18)

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

Guzek, n (% wszystkich iniekcji) [^]	21 (<1)	13 (<1)	162 (<1)
Stwardnienie, n (% wszystkich iniekcji) [^]	22 (<1)	16 (<1)	158 (<1)
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia ogółem 3 stopnia nasilenia ^{^5}	1	5	18
Czas trwania reakcji w miejscu wstrzyknięcia w dniach, mediana (rozstęp międzykwartyłowy)	3 (2; 4)	3 (2; 5)	3**
Czas trwania ISRs ≤7 dni, n (%) [^]	516 (90)	290 (86)	3305 (89)
Przerwanie leczenia z powodu reakcji w miejscu wstrzyknięcia, n (% pacjentów)	1 (<1)	3 (2)	7 (2)

*Po 24 tygodniach stosowania CAB+RPV; [^]Liczba zdarzeń; ^{^5}Włącznie z ≥4-tygodniowym okresem OLI; [^]Nie odnotowano zdarzeń o 4 oraz 5 stopniu nasilenia; **Rozstęp międzykwartyłowy w przypadku grupy zrandomizowanej do terapii LA jest niedostępny. Rozstęp międzykwartyłowy dla 96 tygodni wynosił 2-4

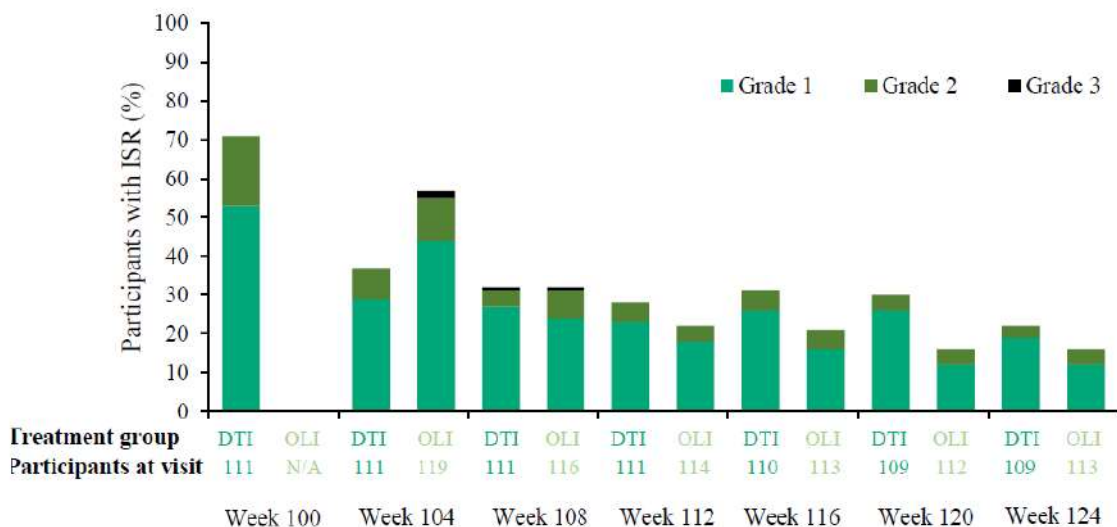
Wyższą częstość reakcji w miejscu wstrzyknięcia odnotowano w grupie pacjentów otrzymujących DTI w porównaniu do grupy OLI. W grupie DTI na 2314 wszystkich wstrzyknięciach odnotowano 576 reakcji w miejscu wstrzyknięcia. Natomiast w grupie OLI na 2128 wszystkich iniekcjach wystąpiło 338 reakcji w miejscu wstrzyknięcia. Charakter reakcji w miejscu wstrzyknięcia był zbliżony pomiędzy grupą DTI oraz grupą OLI. Większość reakcji w miejscu wstrzyknięcia (908/914, >99%) 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 grupie pacjentów zrandomizowanych do CAB LA + RPV LA Q4W częstość reakcji w miejscu wstrzyknięcia w fazie *extension* była zbliżona z częstością ich występowania w fazie *maintenance*. Do 124 tygodnia trwania badania nie zgłoszono reakcji w miejscu wstrzyknięcia 4 lub 5 stopnia nasilenia. Od 96 tygodnia analizy nie odnotowano ciężkich reakcji w miejscu wstrzyknięcia oraz reakcji w miejscu wstrzyknięcia 3 stopnia nasilenia.

Na poniższym wykresie przedstawiono częstość występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia od 100 do 124 tygodni analizy w grupie pacjentów otrzymujących DTI oraz w grupie chorych leczonych OLI.

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

Wykres 11. Częstość występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia od 100 do 124 tygodni analizy w grupie pacjentów otrzymujących DTI oraz w grupie chorych leczonych OLI (FLAIR)



Częstość występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia zmniejszała się z czasem trwania badania, głównie z powodu malejącej liczby pacjentów zgłaszających ból w miejscu wstrzyknięcia.

Wnioski

Wyniki uzyskane po 24 tygodniach, wśród pacjentów, którzy w 100 tygodniu przeszli na terapię LA z lub bez doustnej fazy wprowadzającej, wykazują podobną skuteczność, bezpieczeństwo oraz tolerancję jaką uzyskano po 124 tygodniach w grupie pacjentów zrandomizowanych pierwotnie do leczenia przy zastosowaniu długo działających postaci kabotegawiru i ryłpiwiryny podawanych w postaci iniekcji domięśniowych co 4 tygodnie.

Przedstawione wyniki pokazały, że długo działający schemat utrzymywał supresję wirusologiczną u 80% pacjentów i że ta forma jest trwałą, dobrze tolerowaną, skuteczną terapią podtrzymującą dla osób żyjących z HIV-1, którzy otrzymywali schemat leczenia przez 124 tygodnie. Od 48 tygodnia w grupie CAB LA + RPV LA QW4 wystąpiło jedno zdefiniowane w protokole niepowodzenie wirusologiczne. Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym związanym z iniekcją były reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

1.7. Wyniki badania ATLAS dla 96 tygodni (faza *extension*) na podstawie publikacji Swindells 2022

Do badania ATLAS zostali włączeni pacjenci z supresją wirusologiczną HIV-1 RNA < 50 kopii/ml przez ≥ 6 miesięcy bez niepowodzenia wirusologicznego w czasie terapii 2 NRTI + 1 INSTI, NNRTI lub PI (grupa cART), którzy byli następnie randomizowani do kontynuowania obecnej terapii lub do przejścia na terapię CAB LA + RPV LA.

Czas trwania fazy *maintenance* w badaniu ATLAS wynosił 52 tygodnie. Po zakończeniu fazy *maintenance* pacjenci mogli przerwać leczenie, przejść do badania ATLAS-2M lub pozostać w przedłużonej fazie badania ATLAS trwającej do 96 tygodni. Ponadto, chorzy, w przypadku uzyskania zgody, mieli możliwość przejścia do badania ATLAS-2M podczas trwania fazy *extension*. Z grupy pacjentów zrandomizowanych do CAB LA + RPV LA QW4 do badania ATLAS-2M przeszło łącznie 253 chorych (po zakończeniu fazy *maintenance* oraz w trakcie trwania fazy *extension*). Natomiast z grupy pacjentów zrandomizowanych do cART, którzy w fazie *extension* przeszli na leczenie LA, do badania ATLAS-2M przeszło łącznie 249 chorych (po zakończeniu fazy *maintenance* oraz w trakcie trwania fazy *extension*).

Pacjenci włączeni do fazy *extension* 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.

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

Na dzień przygotowywania niniejszego opracowania dostępna była pełnotekstowa publikacja Swindells 2022 [7], w której opisane zostały wyniki fazy *extension* z badania ATLAS.

W publikacji Swindells 2022 przedstawiono również wyniki z zakresu bezpieczeństwa dla fazy *mainenance*, które zostały zaprezentowane w AKL Wnioskodawcy.

Szczegółowy opis metodyki badania ATLAS, charakterystyka pacjentów oraz opis interwencji został przedstawiony w AKL Wnioskodawcy.

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa dotycząca fazy *extension* została przedstawiona przez autorów publikacji Swindells 2022 w sposób jakościowy.

Skuteczność kliniczna

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]).

Dane dotyczące analizy skuteczności zaprezentowane w badaniu ATLAS dla fazy *extension* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17. Skuteczność kliniczna: CAB LA + RPV LA QW4 RAND vs CAB LA + RPV LA QW4 SWITCH (ATLAS)

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	
Supresja wirusologiczna HIV-1 RNA <50 kopii/ml	ATLAS	96 tyg.	CAB LA + RPV LA QW4 RAND	23	23 (100)	
		52-96 tyg.	CAB LA + RPV LA QW4 SWITCH	29	28 (96,6)	
96 tyg.		CAB LA + RPV LA QW4 RAND	23	0		
52-96 tyg.		CAB LA + RPV LA QW4 SWITCH	29	1 (3,4)		
HIV-1 RNA ≥50 kopii/ml						
Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	Średnia zmiana (SD)	
Zmiana liczby limfocytów CD4+ względem wartości wyjściowej (komórki/μl)	ATLAS	96 tyg.	CAB LA + RPV LA QW4 RAND	23	-5,7 (167,6)*	
		52-96 tyg.	CAB LA + RPV LA QW4 SWITCH	29	-33,6 (145,3)^	
Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	Wartość baseline ^{&}	Średnia końcowa ^{&}
Ocena satysfakcji z leczenia (HIVTSQs)	ATLAS	96 tyg.	CAB LA + RPV LA QW4 RAND	27	55,25 (9,14)^^	61,33 (8,06)
		52-96 tyg.	CAB LA + RPV LA QW4 SWITCH	35	54,66 (10,72)**	59,20 (12,77)

*Względem wartości wyjściowej; ^Względem 52 tygodnia; [&]Średnia (SD); **Dla N=174 w *baseline extension*; ^^Dla N=302 *baseline* na początku fazy *maintenance*

W 96 tygodniu badania zastosowanie długo działającego kabotegrawiru w połączeniu z długo działającą ryłpiwiryną w schemacie dawkowania co 4 tygodnie pozwoliło na utrzymanie supresji wirusologicznej (HIV-1 RNA <50 kopii/ml) u większości pacjentów w obu ramionach terapeutycznych. Wartość odsetka supresji wirusologicznej w grupie pacjentów zrandomizowanych pierwotnie do CAB LA + RPV LA QW4 wynosiła 100%,

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

natomiast w grupie pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do ramienia cART, otrzymujących w fazie *extension* CAB LA + RPV LA QW4 wynosiła 97%. Po 96 tygodniach badania odsetek pacjentów z mianem HIV-1 RNA ≥ 50 kopii/ml wynosił 0% i 3,4% odpowiednio dla grupy CAB LA + RPV LA QW4 RAND oraz grupy CAB LA + RPV LA QW4 SWITCH. W analizowanym okresie u żadnego pacjenta nie wystąpiło potwierdzone niepowodzenie wirusologiczne (CVF). W 96 tygodniu badania w grupie pacjentów zrandomizowanych pierwotnie do CAB LA + RPV LA QW4 wyniki w ocenie satysfakcji pacjentów z leczenia za pomocą kwestionariusza HIVTSQs pozostawały wysokie, jak również były porównywalne z wynikami uzyskanymi w 24 oraz 44 tygodniu leczenia. W grupie pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do ramienia cART, otrzymujących w fazie *extension* CAB LA + RPV LA QW4 również obserwowano poprawę w zakresie oceny satysfakcji pacjentów z leczenia. W 96 tygodniu badania 100% pacjentów (n=27/27) z grupy RPV LA QW4 SWITCH, którzy odpowiedzieli na ocenę satysfakcji z leczenia, wybierali terapię długodziałającą CAB + RPV jako preferowaną opcję terapeutyczną w porównaniu z codzienną terapią antyretrowirusową, którą otrzymywali podczas fazy *maintenance*.

Bezpieczeństwo

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w fazie *extension* dla 52-96 tygodni w przypadku obu ramion terapeutycznych.

Dane dotyczące oceny bezpieczeństwa zaprezentowane w badaniu *ATLAS* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18. Bezpieczeństwo: CAB LA + RPV LA QW4 RAND vs CAB LA + RPV LA QW4 SWITCH (*ATLAS*)

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	n*
Zdarzenia niepożądane ogółem	<i>ATLAS</i>	52-96 tyg.	CAB LA + RPV LA QW4 RAND [#]	NR [^]	1
			CAB LA + RPV LA QW4 SWITCH	NR [§]	105
Zdarzenia niepożądane ogółem, z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia			CAB LA + RPV LA QW4 RAND [#]	NR [^]	3
			CAB LA + RPV LA QW4 SWITCH	NR [§]	76
AEs 3-4 stopnia nasilenia			CAB LA + RPV LA QW4 RAND [#]	NR [^]	2
			CAB LA + RPV LA QW4 SWITCH	NR [§]	7
AEs 3-4 stopnia nasilenia, z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia			CAB LA + RPV LA QW4 RAND [#]	NR [^]	2
			CAB LA + RPV LA QW4 SWITCH	NR [§]	5
AEs związane z leczeniem			CAB LA + RPV LA QW4 RAND [#]	NR [^]	0
			CAB LA + RPV LA QW4 SWITCH	NR [§]	79
AEs 3-4 stopnia nasilenia związane z leczeniem	CAB LA + RPV LA QW4 RAND [#]	NR [^]	0		
	CAB LA + RPV LA QW4 SWITCH	NR [§]	4 ^{^^}		
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem**	CAB LA + RPV LA QW4 RAND [#]	NR [^]	2		
	CAB LA + RPV LA QW4 SWITCH	NR [§]	2		
Zgony	CAB LA + RPV LA QW4 RAND [#]	NR [^]	0		
	CAB LA + RPV LA QW4 SWITCH	NR [§]	0		
AEs prowadzące do przerwania leczenia	CAB LA + RPV LA QW4 RAND [#]	NR [^]	2 ^g		
	CAB LA + RPV LA QW4 SWITCH	NR [§]	1 ^z		

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

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	n*
Poszczególne zdarzenia niepożądane z częstością ≥5% u pacjentów (N=148 oraz N=174 zostały przyjęte jako wartości odniesienia)					
Zapalenie nosogardzieli	ATLAS	52-96 tyg.	CAB LA + RPV LA QW4 RAND [#]	NR [^]	7
			CAB LA + RPV LA QW4 SWITCH	NR ⁵	10
Ból głowy			CAB LA + RPV LA QW4 RAND [#]	NR [^]	1
			CAB LA + RPV LA QW4 SWITCH	NR ⁵	4
Infekcja górnych dróg oddechowych			CAB LA + RPV LA QW4 RAND [#]	NR [^]	4
			CAB LA + RPV LA QW4 SWITCH	NR ⁵	2
Biegunka			CAB LA + RPV LA QW4 RAND [#]	NR [^]	2
			CAB LA + RPV LA QW4 SWITCH	NR ⁵	6
Zmęczenie			CAB LA + RPV LA QW4 RAND [#]	NR [^]	1
			CAB LA + RPV LA QW4 SWITCH	NR ⁵	5
Gorączka			CAB LA + RPV LA QW4 RAND [#]	NR [^]	0
			CAB LA + RPV LA QW4 SWITCH	NR ⁵	6
Grypa			CAB LA + RPV LA QW4 RAND [#]	NR [^]	1
			CAB LA + RPV LA QW4 SWITCH	NR ⁵	8
Ból pleców			CAB LA + RPV LA QW4 RAND [#]	NR [^]	2
			CAB LA + RPV LA QW4 SWITCH	NR ⁵	2
Kaszel			CAB LA + RPV LA QW4 RAND [#]	NR [^]	2
			CAB LA + RPV LA QW4 SWITCH	NR ⁵	4
Bezsenność			CAB LA + RPV LA QW4 RAND [#]	NR [^]	1
			CAB LA + RPV LA QW4 SWITCH	NR ⁵	0
Wirusowa infekcja dróg oddechowych	CAB LA + RPV LA QW4 RAND [#]	NR [^]	3		
	CAB LA + RPV LA QW4 SWITCH	NR ⁵	4		
Maksymalnie pojawiająca się toksyczność chemiczna					
≥1 stopnia nasilenia	ATLAS	52-96 tyg.	CAB LA + RPV LA QW4 RAND [#]	NR [^]	3
			CAB LA + RPV LA QW4 SWITCH	NR ⁵	87
≥2 stopnia nasilenia			CAB LA + RPV LA QW4 RAND [#]	NR [^]	6
			CAB LA + RPV LA QW4 SWITCH	NR ⁵	55
≥3 stopnia nasilenia			CAB LA + RPV LA QW4 RAND [#]	NR [^]	6
			CAB LA + RPV LA QW4 SWITCH	NR ⁵	9

*W fazie *extension* nie zostały obliczone odsetki pacjentów ze względu na zmniejszającą się populację z upływem czasu; [^]148 pacjentów weszło do fazy *extension*, jednakże liczba pacjentów ulegała zmniejszeniu w trakcie badania, ostatecznie 23 pacjentów pozostało do 96 tygodnia badania; ⁵174 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*; [^]Ból w miejscu wstrzyknięcia 3 stopnia (3 pacjentów) i zwiększona aktywność lipazy 4 stopnia (1 pacjent); ^{**}Żadne ciężkie zdarzenia niepożądane nie zostały sklasyfikowane jako związane z CAB + RPV, ^oostre zapalenie wątroby typu B oraz łęk; ^{*}Ból w miejscu wstrzyknięcia

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

Dane dotyczące bezpieczeństwa odnotowane podczas fazy *extension* dla obu analizowanych grup terapeutycznych były porównywalne z danymi uzyskanymi podczas fazy *maintenance* w odniesieniu zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia oraz poszczególnych zdarzeń niepożądanych innych niż ciężkie. 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. W trakcie trwania fazy *extension* u żadnego pacjenta z grupy CAB LA + RPV LA QW4 RAND nie wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. W żadnej z analizowanych grup nie odnotowano wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz zgonu.

Autorzy badania *Swindells 2022* odnoszącym się 52-96 tygodni fazy *extension* przedstawili również dane dotyczące częstości występowania poszczególnych reakcji w miejscu wstrzyknięcia (ang. *injection site reactions, ISRs*). Dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 19. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ISRs), od 52 do 96 tygodnia (ATLAS)

Punkt końcowy	CAB LA + RPV LA QW4 RAND	CAB LA + RPV LA QW4 SWITCH
N	NR ^A	NR ^S
Liczba wstrzyknięć	1363	1264
Liczba reakcji w miejscu wstrzyknięcia	154	238
Ból, n (% wszystkich iniekcji)	120 (8,8)	207 (16,4)
Stwardnienie, n (% wszystkich iniekcji)	8 (<1)	14 (1,1)
Guzek, n (% wszystkich iniekcji)	7 (<1)	3 (<1)
Obrzęk, n (% wszystkich iniekcji)	2 (<1)	4 (<1)
Rumień, n (% wszystkich iniekcji)	2 (<1)	0
Świąd	14 (1,0)	3 (<1)
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia ogółem ≥ 3 stopnia nasilenia*	0	3
Czas trwania reakcji w miejscu wstrzyknięcia w dniach, mediana	3	3
Przerwanie leczenia z powodu reakcji w miejscu wstrzyknięcia lub nietolerancji wstrzyknięć, n pacjentów	0	2

^A148 pacjentów weszło do fazy *extension*, jednakże liczba pacjentów ulegała zmniejszeniu w trakcie badania, ostatecznie 23 pacjentów pozostało do 96 tygodnia badania; ^S174 pacjentów weszło do fazy *extension*, jednakże liczba pacjentów ulegała zmniejszeniu w trakcie badania, ostatecznie 29 pacjentów pozostało do 96 tygodnia badania; *Nie odnotowano ISRs o 4 lub 5 stopniu nasilenia

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 (100% [n=154/154] w grupie CAB LA + RPV LA QW4

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

RAND oraz 99% [n=235/238] w grupie CAB LA + RPV LA QW4 SWITCH). Odnotowano jedynie 3 ISRs ≥ 3 stopnia nasilenia, przy czym żadne z nich nie zostało uznane przez badaczy za ciężkie. Do najczęściej występujących ISRs należał ból w miejscu wstrzyknięcia.

Wnioski

W analizowanej populacji pacjentów włączonych do fazy *extension* badania ATLAS w 96 tygodniu u 98% (n=51/52) pacjentów utrzymana została supresja wirusologiczna (HIV-1 RNA <50 kopii/ml) dzięki zastosowaniu terapii długo działającej CAB + RPV. Uzyskane wyniki dotyczące skuteczności, preferencji oraz bezpieczeństwa pacjentów wspierają terapeutyczny potencjał terapii długo działającej CAB + RPV w leczeniu zakażenia HIV-1 u pacjentów z supresją wirusologiczną.

1.8. Wyniki badania LATTE-2 dla 256 tygodni na podstawie publikacji Smith 2021

Poniżej przedstawiono charakterystykę badania LATTE-2 na podstawie danych zamieszczonych w publikacji Smith 2021 [9]. Należy podkreślić, iż szczegółowa charakterystyka badania LATTE-2 wraz z oceną wiarygodności została przedstawiona w AKL Wnioskodawcy. W poniżej tabeli przedstawiono skróconą charakterystykę badania LATTE-2 odnoszącą się do 256-tygodniowego okresu leczenia.

Tabela 20. Charakterystyka badania LATTE-2

Badanie	LATTE-2
Ocena wg skali Cochrane	Średnie ryzyko błędu (umiarkowana wiarygodność) ^A
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe: 50 ośrodków w Kanadzie, Stanach Zjednoczonych, Hiszpanii, Francji i Niemczech
Metodyka	Typ badania Badanie fazy IIb, randomizowane, w układzie grup równoległych, typu <i>open-label</i> , w toku (<i>podtyp II A</i>). W jego skład wchodzi: 20-tygodniowy okres indukcji, 96-tyg okres leczenia podtrzymującego, faza wydłużona (<i>extension period</i>) do 256 tygodnia
	Opis randomizacji Celem losowego przypisania pacjentów do grup wykorzystano wygenerowaną komputerowo sekwencję alokacji utworzoną przy pomocy zwalidowanego oprogramowania RandALL (wersja 2.10; GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC, USA). Randomizację stratyfikowano względem początkowego miana wirerii w osoczu, HIV-1 RNA kopii/ml (<50 kopii na ml: tak/nie) 8 tygodni wcześniej (tj. w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia w okresie indukcyjnym). Centralną randomizację, z blokami współdzielonymi między ośrodkami, zastosowano w celu ukrycia harmonogramu alokacji i zapobieganiu błędowi selekcji (<i>selection bias</i>).
	Zaślepienie Brak zaślepienia. Badanie zaprojektowano jako <i>open-label</i> , ponieważ użycie podwójnego zaślepienia czy maskowania prowadziłoby do: obciążania pacjentów dodatkową ilością tabletek, koniecznością podawania wstrzyknięć pozorowanych, podwyższonego ryzyka nieprzestrzegania doustnej ART u pacjentów z porównawczą grupą doustną otrzymujących pozorowane zastrzyki, ograniczenia dotyczące oceny preferencji zgłaszanych przez pacjentów porównujących ART w postaci doustnych vs. iniekcje, a także znacznej złożoności projektu próby.
	Hipoteza badawcza <i>Non-inferiority</i> . W pierwotnej analizie zastosowano podejście bayesowskie do oceny hipotezy zakładającej, iż odsetek pacjentów utrzymujących supresję wirusologiczną na skutek leczenia schematem długo działającym CAB+RPV (podawanym co 4 lub 8 tyg.) nie jest gorszy niż odsetek uzyskiwany w grupie otrzymującej schemat doustny, o więcej niż 10% (oznaczony jako porównywalny). Ponadto oceniano skuteczność i bezpieczeństwo długo działającego kabotegrawiru i ryłpiwiryny, podawanych we wstrzyknięciach domięśniowych co 4 tygodnie lub co 8 tygodni, w porównaniu z doustnym kabotegrawirem i abakawirem/lamiwudyną, jako terapią podtrzymującą dla osób, u których osiągnięto skuteczną supresję wirusa HIV-1 z doustnymi kabotegrawirem +

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

	abakawir/lamiwudyna.
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • supresja wirusologiczna (< 50 kopii/ml); • brak odpowiedzi wirusologicznej; • brak danych wirusologicznych; • ocena wyników zdrowotnych zorientowanych na pacjenta (PRO – <i>patient-reported outcomes</i>): kwestionariusz HIVTSQs (HIV Treatment Satisfaction Questionnaire). <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane ogółem (AE) oraz poszczególne AEs; • ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE, ang. <i>serious adverse event</i>); • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; • zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia; • przerwanie udziału w badaniu; • zgony.
Analiza ITT	<p>Zachowana w ocenie skuteczności klinicznej i analizie bezpieczeństwa.</p> <p>Autorzy badania w dostępnych źródłach, grupę pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku w okresie indukcyjnym [tydzień –20 do dnia 1], określali jako <i>intention-to-treat exposed population</i>.</p>
Utrata pacjentów z badania*	<p>Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania/leczenia:</p> <p><u>W okresie 256 tyg.</u></p> <p><u>w grupie pacjentów zrandomizowanych do CAB LA + RPV LA Q8W (N=107):</u> 6 pacjentów (5,6%) → ogółem; 3 pacjentów (2,8%) → wycofanie zgody przez pacjenta; 1 pacjent (0,9%) → zdarzenia niepożądane; 1 pacjent (0,9%) → decyzja lekarza; 1 pacjent (0,9%) → naruszenie protokołu</p> <p><u>w grupie pacjentów zrandomizowanych do CAB LA + RPV LA Q4W (N=101):</u> 17 pacjentów (16,8%) → ogółem; 4 pacjentów (4%) → wycofanie zgody przez pacjenta; 10 pacjentów (9,9%) → zdarzenia niepożądane; 1 pacjent (<1%*) → decyzja lekarza; 1 pacjent (<1%*) → naruszenie protokołu; 1 pacjent (<1%*) → utrata z okresu obserwacji <u>w grupie pacjentów zrandomizowanych do CAB + ABC/3TC otrzymujących obecnie CAB LA + RPV LA Q8W (N=34):</u> 2 pacjentów (5,9%*) → ogółem; 1 pacjent (2,9%*) → zdarzenia niepożądane; 1 pacjent (2,9%*) → brak skuteczności</p> <p><u>w grupie pacjentów zrandomizowanych do CAB + ABC/3TC otrzymujących obecnie CAB LA + RPV LA Q4W (N=10):</u> 1 pacjent (10%*) → ogółem; 1 pacjent (10%*) → zdarzenia niepożądane</p>
Źródła finansowania	<i>ViiV Healthcare and Janssen Research and Development</i>
Publikacje do badania	<i>Smith 2021 [8]</i>
Identyfikatory badania	NCT02120352
Kryteria włączenia	
<ul style="list-style-type: none"> • Dorośli pacjenci (≥18 r.ż.); • Potwierdzone zakażenie HIV-1 z wiramią w osoczu na poziomie HIV-1 RNA ≥1000 kopii/ml; • Liczba komórek T CD4+ ≥200/mm³; • ≤10 dni leczenia terapią antyretrowirusową. 	
Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> • Obecność jakiegokolwiek poważnej mutacji związanej z opornością przeciwretrowirusową; • Umiarkowane lub ciężkie zaburzenie czynności wątroby; • Klinicznie istotne zapalenie wątroby; • Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B; • Marskość wątroby w przeszłości; • Wyniki badań laboratoryjnych budzące obawy kliniczne; 	

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

- Klirens kreatyniny <50 ml/min;
- Odchylenia od normy w wynikach badań laboratoryjnych lub EEG;
- Konieczność przewlekłego stosowania leków przeciwzakrzepowych;
- Obecność HLA-B*5701 oraz niezdolność do stosowania abakawiru

Charakterystyka wyjściowa pacjentów					
Cecha populacji/parametr	CAB LA+RPV LA Q8W	CAB LA+RPV LA Q4W	CAB LA+RPV LA Q8W	CAB LA+RPV LA Q4W	
Liczebność populacji, N	115	115	34	10	
Płeć, n (%)	Kobiety	8 (7)	6 (18)	2 (20)	
	Mężczyźni	107 (93)	109 (95)	8 (80)	
Wiek, mediana (zakres) [lata]	34 (20; 64)	36 (19; 62)	36 (19–56)	41 (21–56)	
BMI, mediana (zakres) [kg/m ²]	24 (19–35)	24 (17–37)	24 (20–62)	24 (19–30)	
Rasa, n (%)	Biała	93 (81)	94 (82)	6 (60)	
	Czarna lub Afroamerykanie	17 (15)	12 (10)	3 (30)	
	Indianie Ameryki Północnej/Pochodzący z Alaski	0	8 (7)	0	1 (10)
	Inna	5 (4)	1 (<1)	0	0
Początkowa liczba komórek CD4+, n komórek/mm ³ , mediana (IQR)	449 (343; 618) ^{^^}	499 (359; 624) ^{^^}	988 (747; 1093) ^{**}	754 (644; 962) ^{**}	
Początkowy poziom wirusa HIV-1 RNA log ₁₀ , kopii/ml, mediana (IQR)	4,42 (4,05; 4,80) ^{^^}	4,46 (4,00–4,97) ^{^^}	1,59 (1,59; 1,59) ^{***}	1,59 (1,59; 1,59) ^{***}	

*Oszacowano na podstawie dostępnych danych; ^Ocenę wiarygodności badania LATTE-2 przeprowadzono w AKL Wnioskodawcy; ^^Dla 20 tygodnia; **Dla 100 tygodnia; * Wyjściowo podczas rozpoczęcia fazy *extension* u wszystkich pacjentów poziom HIV-1 RNA <50 kopii/ml

Charakterystyka interwencji				
	CAB LA+RPV LA Q4W	CAB LA+RPV LA Q8W	CAB + ABC/3TC	
Dawkowanie	faza <i>induction</i>	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 (tydzień –4 [tydzień 16 okresu indukcyjnego]) i kontynuowano do pierwszej wizyty wstrzyknięcia (dzień 1). Pacjenci z HIV-1 RNA <50 kopii/ml w 4 tygodni, którzy tolerowali zastosowane leczenie zostali zrandomizowani do: CAB LA+RPV LA Q8W, CAB LA+RPV LA Q4W lub kontynuowali doustne leczenie CAB + ABC/3TC.		
	faza <i>maintenance</i>	Długo działający kabotegrawir + ryłpiwiryna (400 mg CAB+ 600 mg RPV co 4 tyg. (w iniekcjach domięśniowych) przez 96 tyg.	Długo działający 600 mg CAB+ 900 mg RPV co 8 tyg. (N=115) (w iniekcjach domięśniowych) przez 96 tyg.	Kontynuacja 30 mg CAB + ABC/3TC (doustnie, raz dziennie) przez 96 tyg.

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

		Zarówno 4-tygodniowy, jak i 8-tygodniowy schemat dawkowania rozpoczynał się od początkowej dawki nasycającej kabotegrawiru 800 mg (dwa wstrzyknięcia po 2 ml)	nd
Sposób podawania leku	faza <i>induction</i>	doustnie	
	faza <i>maintenance</i>	Długo działające preparaty do wstrzykiwań zawierały 200 mg na ml kabotegrawiru i 300 mg na ml ryłpiwiryny do podawania jako dwa oddzielne wstrzyknięcia domięśniowe (mięsień pośladkowy) podczas każdej wizyty	nd
Okres leczenia		20 tygodni fazy indukcji + 96 tygodni leczenia indukcyjnego. Po 96 tygodniu pacjenci zrandomizowani do terapii LA kontynuowali leczenie, które przyjmowali podczas fazy <i>maintenance</i> w fazie <i>extension</i> . Pacjenci, którzy zostali zrandomizowani do leczenia doustnego w fazie <i>maintenance</i> , po 96 tygodniu przechodzili na leczenie CAB LA + RPV LA Q8W lub CAB LA + RPV LA Q4W w fazie <i>extension</i> . Pacjenci z tej grupy rozpoczynali przyjmowanie leczenia LA od dawki wprowadzającej (kabotegrawir w dawce 600 mg + ryłpiwiryna w dawce 900 mg) w tygodniu 100, a następnie kontynuowali terapię LA przez 156 tygodni do tygodnia 256. W wyjątkowych okolicznościach dozwolony był doustny kabotegrawir w dawce 30 mg + ryłpiwiryna w dawce 25 mg do krótkotrwałej tymczasowej terapii doustnej w celu pokrycia planowanych przerw w dawkowaniu iniekcji za zgodą monitora medycznego.	
Okres obserwacji		20 tygodni fazy indukcji + 96 tygodni obserwacji podczas leczenia podtrzymującego. Po 96 tygodniu pacjenci zrandomizowani do terapii LA kontynuowali leczenie, które przyjmowali podczas fazy <i>maintenance</i> w fazie <i>extension</i> . Pacjenci, którzy zostali zrandomizowani do leczenia doustnego w fazie <i>maintenance</i> , po 96 tygodniu przechodzili na leczenie CAB LA + RPV LA Q8W lub CAB LA + RPV LA Q4W w fazie <i>extension</i> . Pacjenci z tej grupy rozpoczynali przyjmowanie leczenia LA od dawki wprowadzającej (kabotegrawir w dawce 600 mg + ryłpiwiryna w dawce 900 mg) w tygodniu 100, a następnie kontynuowali terapię LA przez 156 tygodni do tygodnia 256.	
Interwencje w przedłużonej fazie badania		CAB LA 600 mg + RPV LA 900 mg Q8W (pacjenci zrandomizowani do leczenia CAB LA + RPV LA Q8W): 107 pacjentów CAB LA 400 mg + RPV LA 600 mg Q4W (pacjenci zrandomizowani do leczenia CAB LA + RPV LA Q4W): 101 pacjentów CAB LA 600 mg + RPV LA 900 mg Q8W (pacjenci zrandomizowani do leczenia doustnego CAB + ABC/3TC): 34 pacjentów [dawka wprowadzająca w 100 tyg.] CAB LA 400 mg + RPV LA 600 mg Q4W (pacjenci zrandomizowani do leczenia doustnego CAB + ABC/3TC): 10 pacjentów [dawka wprowadzająca w 100 tyg.]	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych			
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie	
Wiremia w osoczu na poziomie HIV-1 RNA <50 kopii/ml (HIV-1 RNA <50 kopii/ml)	Liczba i odsetek pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku podczas fazy <i>maintenance</i> z wiremią w osoczu na poziomie poniżej 50 kopii/ml w 32 tygodniu zmierzona przy zastosowaniu algorytmu oceny stanu chwilowego (FDA). Pierwszorzędowy punkt końcowy.	n (%)	

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

Brak odpowiedzi wirusologicznej	Liczby i odsetki pacjentów z wiremią w osoczu na poziomie ≥ 50 kopii/ml	n (%)
Potwierdzone niepowodzenie wirusologiczne (ang. <i>confirmed virological failure</i>)	Liczba i odsetek pacjentów ze zdefiniowanym przez protokół niepowodzeniem wirusologicznym (co najmniej 200 kopii RNA HIV-1 w dwóch kolejnych pomiarach).	n (%)
Brak odpowiedzi wirusologicznej	Brak odpowiedzi wirusologicznej zdefiniowano jako zmniejszenie liczby kopii RNA HIV-1 w osoczu o mniej niż $1,0 \log_{10}/\text{ml}$ 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.	n (%)
Bezpieczeństwo	W ramach bezpieczeństwa oceniano liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły: AEs, zdarzenia niepożądane \geq stopnia, ciężkie zdarzenia niepożądane, poszczególne zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.	n (%)

Skuteczność kliniczna

Należy podkreślić, iż analiza skuteczności klinicznej została przeprowadzona na podstawie oceny najważniejszych, istotnych klinicznie punktów końcowych:

- Supresja wirusologiczna (HIV-1 RNA <50 kopii/ml);
- Brak odpowiedzi wirusologicznej (HIV-1 RNA ≥ 50 kopii/ml);
- Brak danych wirusologicznych;
- Zmiana liczby limfocytów T CD4+;
- Adherencja – zastosowanie się do planu terapeutycznego.

W przypadku wyników z badania LATTE-2 dla 256 tygodni odstąpiono od przeprowadzenia obliczeń statystycznych (faza *extension*).

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 21. Skuteczność kliniczna (LATTE-2)

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)
Supresja wirusologiczna (HIV-1 RNA <50 kopii/ml)	LATTE-2	256 tyg.	CAB LA+RPV LA Q8W [^]	115	101 (88)
			CAB LA+RPV LA Q4W [^]	115	85 (74)
			CAB LA+RPV LA Q8W ^{^^}	34	32 (94)
			CAB LA+RPV LA Q4W ^{^^}	10	9 (90)
Brak odpowiedzi wirusologicznej (HIV-1 RNA ≥ 50 kopii/ml)			CAB LA+RPV LA Q8W [^]	115	4 (3)
			CAB LA+RPV LA Q4W [^]	115	0
			CAB LA+RPV LA Q8W ^{^^}	34	1 (3)
			CAB LA+RPV LA Q4W ^{^^}	10	0
Przerwanie leczenia z	CAB LA+RPV LA Q8W [^]	115	1 (<1)		
	CAB LA+RPV LA Q4W [^]	115	0		

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

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)				
powodu braku skuteczności			CAB LA+RPV LA Q8W ^{^^}	34	1 (3)				
			CAB LA+RPV LA Q4W ^{^^}	10	0				
			CAB LA+RPV LA Q8W [^]	115	3 (3)*				
			CAB LA+RPV LA Q4W [^]	115	0				
			CAB LA+RPV LA Q8W ^{^^}	34	-				
			CAB LA+RPV LA Q4W ^{^^}	10	-				
Przerwanie leczenia z innych powodów			CAB LA+RPV LA Q8W [^]	115	10 (9)				
			CAB LA+RPV LA Q4W [^]	115	30 (26)				
			CAB LA+RPV LA Q8W [^]	34	1 (3)				
			CAB LA+RPV LA Q4W ^{^^}	10	1 (10)				
			CAB LA+RPV LA Q8W [^]	115	2 (2) [‡]				
			CAB LA+RPV LA Q4W [^]	115	18 (16) ^{‡‡&}				
Brak danych wirusologicznych	Ogółem		CAB LA+RPV LA Q8W ^{^^}	34	1 (3) [§]				
			CAB LA+RPV LA Q4W ^{^^}	10	1 (10) [#]				
			CAB LA+RPV LA Q8W [^]	115	8 (7)				
			CAB LA+RPV LA Q4W [^]	115	11 (10)				
			CAB LA+RPV LA Q8W ^{^^}	34	-				
			CAB LA+RPV LA Q4W ^{^^}	10	-				
	Przerwanie badania z powodu AEs lub zgonu ^{^^^}			CAB LA+RPV LA Q8W [^]	115	0			
				CAB LA+RPV LA Q4W [^]	115	1 (<1)			
				CAB LA+RPV LA Q8W ^{^^}	34	-			
				CAB LA+RPV LA Q4W ^{^^}	10	-			
				Przerwanie badania z innych przyczyn			CAB LA+RPV LA Q8W [^]	115	0
							CAB LA+RPV LA Q4W [^]	115	1 (<1)
CAB LA+RPV LA Q8W ^{^^}	34	-							
CAB LA+RPV LA Q4W ^{^^}	10	-							
Brak danych w oknie czasowym, ale kontynuowanie udziału w badaniu			CAB LA+RPV LA Q8W [^]				115	0	
			CAB LA+RPV LA Q4W [^]				115	1 (<1)	
			CAB LA+RPV LA Q8W ^{^^}	34	-				
			CAB LA+RPV LA Q4W ^{^^}	10	-				
			Wzrost liczby limfocytów CD4+ [komórki/ μ L]	LATTE-2	256 tyg.	CAB LA+RPV LA Q8W [^]	102	326 (218)	
						CAB LA+RPV LA Q4W [^]	85	396 (294)	
CAB LA+RPV LA Q8W [^]	32	-14 (319)							
CAB LA+RPV LA Q4W ^{^^}	9	211 (318)							

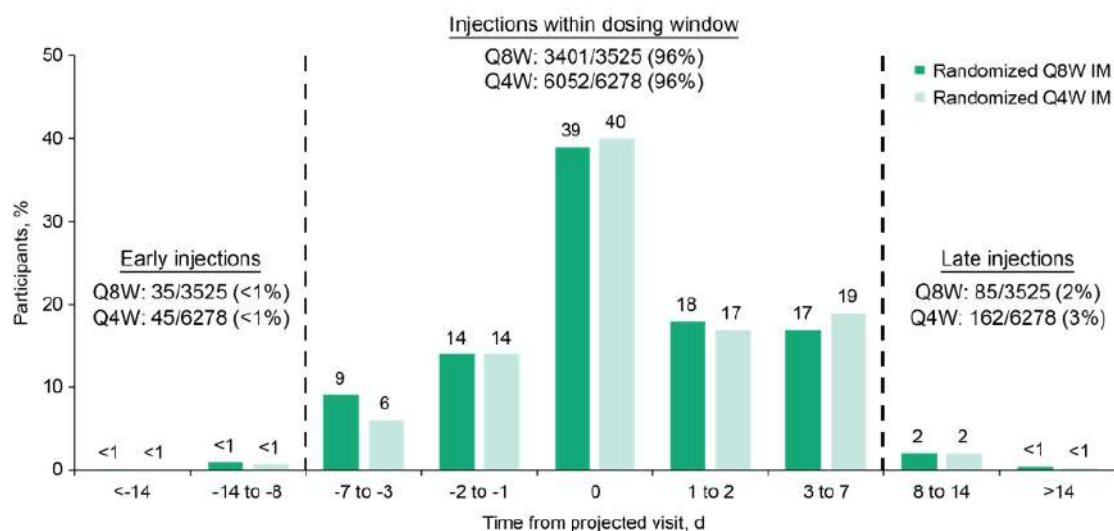
[^]Pacjenci zrandomizowani do terapii LA; ^{^^}Pacjenci zrandomizowani do terapii doustnej CAB +ABC/3TC; ^{*}Obejmuje wycofanie zgody z powodu nietolerancji wstrzyknięcia; [‡]Dreszcze, ból w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia i ból (1 pacjent); zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C (1 pacjent); ^{‡‡}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); [&]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; [§]Ból pleców, przekrwienie spojówek, rumień i pokrzywka grudkowa; [#]Ból w miejscu wstrzyknięcia; ^{^^^}Pacjenci ≥ 1 AE prowadzącym do wycofania.

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

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 lecznej 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 (przejęcie z terapii doustnej cART). Brak odpowiedzi na leczenia (HIV-1 RNA ≥ 50 kopii/ml) odnotowano ogółem u 5 pacjentów, u 4 zrandomizowanych do grupy lecznej CAB LA + RPV LA Q8W oraz u 1 pacjenta, który przeszedł na leczenie CAB LA + RPV LA Q8W. 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%). U żadnego z pacjentów po 48 tygodniu leczenia nie wystąpiło zdefiniowane protokołem niepowodzenie wirusologiczne.

Dodatkowo na poniższym wykresie przedstawiono wyniki dotyczące adhezencji czyli stosowania się pacjentów do sprecyzowanego planu terapeutycznego przez 256 tygodni.

Wykres 12. Dane dotyczące adhezencji terapeutycznej przez 256 tygodni; CAB LA + RPV LA Q8W oraz CAB LA + RPV LA Q4W (LATTE-2)



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 adhezencji $\geq 90\%$ w stosunku do wizyt iniekcyjnych, które odbyły się w czasie +/- 7 dni od planowanej wizyty odnotowano u 203 pacjentów (90%), natomiast wskaźnik adhezencji wynoszący 100% zareportowano u 125 pacjentów (54%). Wysokie wskaźniki adhezencji potwierdzają, że sposób podania analizowanej interwencji jest łatwy do zastosowania i przestrzegania w ramach planu terapeutycznego.

Bezpieczeństwo

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono dla najważniejszych, istotnych punktów końcowych. Odstąpiono od przeprowadzenia obliczeń statystycznych (faza extension).

Dokładne dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 22. Bezpieczeństwo (LATTE-2)

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)
Zdarzenia niepożądane ogółem	LATTE-2	256 tyg.	CAB LA+RPV LA Q8W [^]	115	115 (100)

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

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)
			CAB LA+RPV LA Q4W [^]	115	115 (100)
			CAB LA+RPV LA Q8W ^{^^}	34	34 (100)
			CAB LA+RPV LA Q4W ^{^^}	10	10 (100)
Zdarzenia niepożądane ≥3 stopnia			CAB LA+RPV LA Q8W [^]	115	39 (34)
			CAB LA+RPV LA Q4W [^]	115	38 (33)
			CAB LA+RPV LA Q8W ^{^^}	34	7 (21)
			CAB LA+RPV LA Q4W ^{^^}	10	3 (30)
Zdarzenia niepożądane ≥3 stopnia, wyłączając ISRs			CAB LA+RPV LA Q8W [^]	115	31 (27)
			CAB LA+RPV LA Q4W [^]	115	35 (30)
			CAB LA+RPV LA Q8W ^{^^}	34	4 (12)
			CAB LA+RPV LA Q4W ^{^^}	10	2 (20)
Zdarzenia niepożądane ≥3 stopnia związane z leczeniem, wyłączając ISRs			CAB LA+RPV LA Q8W [^]	115	4 (3)
			CAB LA+RPV LA Q4W [^]	115	7 (6)
			CAB LA+RPV LA Q8W ^{^^}	34	0
			CAB LA+RPV LA Q4W ^{^^}	10	0
Ciężkie zdarzenia niepożądane			CAB LA+RPV LA Q8W [^]	115	25 (22)
			CAB LA+RPV LA Q4W [^]	115	27 (23)
			CAB LA+RPV LA Q8W ^{^^}	34	6 (18)
			CAB LA+RPV LA Q4W ^{^^}	10	1 (10)
Ciężkie zdarzenia niepożądane, wyłączając ISRs			CAB LA+RPV LA Q8W [^]	115	25 (22)
			CAB LA+RPV LA Q4W [^]	115	27 (23)
			CAB LA+RPV LA Q8W ^{^^}	34	6 (18)
			CAB LA+RPV LA Q4W ^{^^}	10	1 (10)
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem			CAB LA+RPV LA Q8W [^]	115	1 (<1) [§]
			CAB LA+RPV LA Q4W [^]	115	2 (2)*
			CAB LA+RPV LA Q8W ^{^^}	34	0
			CAB LA+RPV LA Q4W ^{^^}	10	0
Zgony			CAB LA+RPV LA Q8W [^]	115	0
			CAB LA+RPV LA Q4W [^]	115	3 (3)**
			CAB LA+RPV LA Q8W ^{^^}	34	0
			CAB LA+RPV LA Q4W ^{^^}	10	0
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia			CAB LA+RPV LA Q8W [^]	115	3 (3)
			CAB LA+RPV LA Q4W [^]	115	20 (17)
			CAB LA+RPV LA Q8W ^{^^}	34	1 (3)

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

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, wyłączając ISRs			CAB LA+RPV LA Q4W ^{AA}	10	1 (10)
			CAB LA+RPV LA Q8W ^A	115	2 (2) ^S
			CAB LA+RPV LA Q4W ^A	115	18 (16) ^{SS}
			CAB LA+RPV LA Q8W ^{AA}	34	1 (3) ^z
			CAB LA+RPV LA Q4W ^{AA}	10	0
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia			CAB LA+RPV LA Q8W ^A	115	2 (2)
			CAB LA+RPV LA Q4W ^A	115	8 (7)
			CAB LA+RPV LA Q8W ^{AA}	34	1 (3)
			CAB LA+RPV LA Q4W ^{AA}	10	1 (10) ^{***}
Utrata pacjentów z badania					
Utrata pacjentów z badania ogółem			CAB LA+RPV LA Q8W ^A	107	6 (5,6) ^Y
			CAB LA+RPV LA Q4W ^A	101	17 (16,8) ^Y
			CAB LA+RPV LA Q8W ^{AA}	34	2 (5,9) ^Y
			CAB LA+RPV LA Q4W ^{AA}	10	1 (10) ^Y
Utrata pacjentów z badania z powodu AEs	LATTE-2	256 tyg.	CAB LA+RPV LA Q8W ^A	107	1 (0,9) ^Y
			CAB LA+RPV LA Q4W ^A	101	10 (9,9) ^Y
			CAB LA+RPV LA Q8W ^{AA}	34	1 (2,9) ^Y
			CAB LA+RPV LA Q4W ^{AA}	10	1 (10) ^Y
Utrata pacjentów z badania z powodu braku skuteczności			CAB LA+RPV LA Q8W ^A	107	0 (0) ^Y
			CAB LA+RPV LA Q4W ^A	101	0 (0) ^Y
			CAB LA+RPV LA Q8W ^{AA}	34	1 (2,9) ^Y
			CAB LA+RPV LA Q4W ^{AA}	10	0 (0) ^Y
Poszczególne zdarzenia niepożądane wyłączając ISRs					
Zapalenie nosogardzieli			CAB LA+RPV LA Q8W ^A	115	50 (43)
			CAB LA+RPV LA Q4W ^A	115	53 (46)
			CAB LA+RPV LA Q8W ^{AA}	34	6 (18)
			CAB LA+RPV LA Q4W ^{AA}	10	5 (50)
Biegunka	LATTE-2	256 tyg.	CAB LA+RPV LA Q8W ^A	115	35 (30)
			CAB LA+RPV LA Q4W ^A	115	30 (26)
			CAB LA+RPV LA Q8W ^{AA}	34	3 (9)
Ból głowy			CAB LA+RPV LA Q4W ^{AA}	10	2 (20)
			CAB LA+RPV LA Q8W ^A	115	29 (25)
			CAB LA+RPV LA Q4W ^A	115	26 (23)
			CAB LA+RPV LA Q8W ^{AA}	34	3 (9)

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

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)
Grypa			CAB LA+RPV LA Q4W ^{^^}	10	0
			CAB LA+RPV LA Q8W [^]	115	20 (17)
			CAB LA+RPV LA Q4W [^]	115	26 (23)
			CAB LA+RPV LA Q8W ^{^^}	34	7 (21)
			CAB LA+RPV LA Q4W ^{^^}	10	3 (30)
Ból pleców			CAB LA+RPV LA Q8W [^]	115	20 (17)
			CAB LA+RPV LA Q4W [^]	115	26 (23)
			CAB LA+RPV LA Q8W ^{^^}	34	5 (15)
			CAB LA+RPV LA Q4W ^{^^}	10	3 (30)
Kiła			CAB LA+RPV LA Q8W [^]	115	32 (28)
			CAB LA+RPV LA Q4W [^]	115	22 (19)
			CAB LA+RPV LA Q8W ^{^^}	34	2 (6)
			CAB LA+RPV LA Q4W ^{^^}	10	2 (20)
Zakażenie górnych dróg oddechowych			CAB LA+RPV LA Q8W [^]	115	28 (24)
			CAB LA+RPV LA Q4W [^]	115	26 (23)
			CAB LA+RPV LA Q8W ^{^^}	34	5 (15)
			CAB LA+RPV LA Q4W ^{^^}	10	1 (10)
Nieżyt żołądka i jelit			CAB LA+RPV LA Q8W [^]	115	26 (23)
			CAB LA+RPV LA Q4W [^]	115	22 (19)
			CAB LA+RPV LA Q8W ^{^^}	34	7 (21)
			CAB LA+RPV LA Q4W ^{^^}	10	0

[^]Pacjenci zrandomizowani do terapii LA; ^{^^}Pacjenci zrandomizowani do terapii doustnej CAB +ABC/3TC; [®]Urojenia i depresja; *Ból w klatce piersiowej i ból brzucha, duszność, uderzenia gorąca i zawał mięśnia sercowego; **Do przyczyn zgonu należały: toksyczność (niezwiązana z badanym lekiem), padaczka (niezwiązana z badanym lekiem) i zawał mięśnia sercowego (związana z lekiem); ⁵Dreszcze (związane z zastosowanym leczeniem), zakażenie wirusowym zapaleniem wątroby typu C i ból (związane z zastosowanym leczeniem); ⁵⁵Ostre 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, rabdomioliza, 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 psychiatryczne, wysypka i częstoskurcz zatokowy (wszystkie związane z zastosowanym leczeniem); [‡]Ból pleców, przekrwienie spojówek, rumień i pokrzywka grudkowa (wszystkie związane z zastosowanym leczeniem); ^{***}Ból w miejscu wstrzyknięcia; [†]Obliczono na podstawie dostępnych danych

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

W badaniu LATTE-2 dla okresu wynoszącego 256 tygodni 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).

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

Autorzy badania *Smith 2021* odnoszącym się do 256 tygodni badania przedstawili również dane dotyczące częstości występowania poszczególnych reakcji w miejscu wstrzyknięcia (ang. *injection site reactions, ISRs*). Dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 23. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ISRs) [LATTE-2]

Punkt końcowy	CAB LA+RPV LA Q8W [^]	CAB LA+RPV LA Q4W [^]	CAB LA+RPV LA Q8W ^{^^}	CAB LA+RPV LA Q4W ^{^^}
N	115	115	34	10
Liczba wstrzyknięć	7673	13506	1503	816
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia*	3373	4702	429	182
ISRs 1 stopnia nasilenia* (%)	2772 (82)	4151 (88)	358 (83)	143 (79)
ISRs 2 stopnia nasilenia* (%)	571 (17)	527 (11)	64 (15)	36 (20)
ISRs 3 stopnia nasilenia* (%)	24 (<1)	22 (<1)	7 (2)	3 (2)
Ból (%)*	2265 (67)	2936 (62)	368 (86)	166 (91)
Guzek (%)*	238 (7)	557 (12)	26 (6)	13 (7)
Dyskomfort (%)*	230 (7)	222 (5)	8 (2)	0
Obrzęk (%)*	200 (6)	248 (5)	9 (2)	2 (1)
Czas trwania ISRs	≤7 dni	2964 (88)	3992 (85)	399 (93)
	8-14 dni	263 (8)	300 (6)	12 (3)
	≥15 dni	137 (4)	398 (8)	17 (4)

Punkt końcowy	CAB LA+RPV LA Q8W [^]	CAB LA+RPV LA Q4W [^]	CAB LA+RPV LA Q8W ^{^^}	CAB LA+RPV LA Q4W ^{^^}
Mediana czasu trwania ISRS, dni	3,0	3,0	3,0	2,0
Przerwanie leczenia z powodów związanych ze wstrzyknięciami, n (%)**	2 (2) [‡]	2 (2)	0	1 (10)

*Liczba zdarzeń; **Liczba pacjentów; [^]Pacjenci zrandomizowani do terapii LA; ^{^^}Pacjenci zrandomizowani do terapii doustnej CAB +ABC/3TC

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia były częstymi zdarzeniami niepożądanymi, które wystąpiły w trakcie trwania badania *LATTE-2*. 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.

Wnioski

Na podstawie długoterminowego badania *LATTE-2* wykazano, iż terapia CAB LA + RPV LA w schemacie dawkowania co 4 oraz co 8 tygodni u pacjentów z supresją wirusologiczną zrandomizowanych do terapii długo działającej cechuje się trwałą aktywnością przeciwwirusową przez 5 lat trwania leczenia. W 256 tygodniu 81% uczestników zrandomizowanych do leczenia LA w pierwszym dniu oraz 93% uczestników, którzy przeszli z leczenia doustnego, utrzymało supresję wirusologiczną (HIV-1 RNA <50 kopii/ml). U żadnego z pacjentów po 48 tygodniu leczenia nie wystąpiło zdefiniowane protokołem niepowodzenie wirusologiczne.

W badaniu *LATTE-2* przeprowadzona długoterminowa ocena bezpieczeństwa (256 tyg.) wykazała, że terapia CAB LA + RPV LA w obu schematach dawkowania jest terapią dobrze tolerowaną przez okres 5 lat. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była wysoka, jednakże miały one przeważnie łagodne i umiarkowane nasilenie i ustępowały w ciągu średnio 2-3 dni.

Biorąc pod uwagę powyższe dane można stwierdzić, że terapia długo działająca CAB LA + RPV LA stanowi potencjalną terapeutyczną alternatywę dla codziennej terapii doustnej, która może pomóc sprostać wyzwaniom, takim jak stygmatyzacja, interakcje lek/żywność, obciążenie pigułkami i przestrzeganie zaleceń.

1.9. Wyniki badania *CUSTOMIZE* na podstawie materiałów konferencyjnych *Sinclair 2021* oraz *Czarnogórski 2021*

Celem badania *CUSTOMIZE* była ocena wpływu strategii wdrożeniowych na stopień akceptowalności, stosowności i wykonalności wdrożenia przez ośrodki zdrowia schematu leczenia długodziałającego polegającego na podawaniu kwalifikującym się osobom zakażonym wirusem HIV-1 kabotegrawiru i ryłpiwiryny we wstrzyknięciach raz w miesiącu. W badaniu przedstawiono również dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania terapii CAB LA+RPV LA. W badaniu *CUSTOMIZE* uczestniczyło 115 osób żyjących z HIV-1 oraz 24 świadczeniodawców medycznych w USA. Personel medyczny w każdym z ośrodków (lekarze, personel pielęgniarski/personel podający leki, administrator/kierownik placówki) uczestniczył w badaniu, wypełniając ankiety i uczestnicząc w wywiadach na początku badania, a następnie w 4 oraz 12 miesiącu. Również pacjenci wypełniali ankiety wyjściowo, a następnie w 4 oraz 12 miesiącu. W wywiadach, które przeprowadzano na początku badania oraz w 12 miesiącu, uczestniczyła natomiast podgrupa pacjentów.

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

Wyniki z zakresu oceny skuteczności i bezpieczeństwa z badania *CUSTOMIZE* przedstawiono w doniesieniu konferencyjnym *Sinclair 2021* [16]. Natomiast dane z zakresu oceny procesu wdrażania terapii CAB LA+RPV LA przedstawiono w posterze konferencyjnym *Czarnogórski 2021* [15]. Odnaleziono również dane w źródłach nieopublikowanych: w rejestrze *ClinicalTrials.gov* [14].

Poniżej przedstawiono szczegółową charakterystykę badania *CUSTOMIZE*.

Tabela 24. Charakterystyka badania *CUSTOMIZE*

Badanie	<i>CUSTOMIZE</i>
Metodyka	Badanie dotyczące rzeczywistej praktyki klinicznej, jednoramienne, wieloośrodkowe (8 ośrodków w Stanach Zjednoczonych), fazy IIIB, dotyczące efektywności praktycznej, podtyp IID wg klasyfikacji AOTMiT, ocena wg skali NICE: nie oceniono (brak opracowania pełnotekstowego).
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana odsetka odpowiedzi w ankietach dla ośrodków na pytania dotyczące akceptowalności, stosowności i wykonalności wdrożenia po 12 miesiącach względem oceny początkowej. <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> poziom wirusa HIV-1 RNA <50 kopii/ml; poziom wirusa HIV-1 RNA ≥50 kopii/ml; brak danych wirusologicznych; zdarzenia niepożądane; reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ISRs); całkowity czas spędzony w klinice od przyjazdu do wyjazdu.
Utrata pacjentów z badania	6 pacjentów przerwało leczenie przed rozpoczęciem przyjmowania iniekcji CAB LA+RPV LA z następujących powodów: naruszenie protokołu badania (3 pacjentów), zdarzenia niepożądane (1 pacjent), decyzja lekarza (1 pacjent), wycofanie zgody (1 pacjent).
Źródła finansowania	<i>ViiV Healthcare</i> *
Publikacje do badania/inne źródła	<i>Czarnogórski 2021</i> [15], <i>Sinclair 2021</i> [16]
Identyfikatory badania	NCT04001803 [14]
Kryteria włączenia (najważniejsze)*	<ul style="list-style-type: none"> Dorośli pacjenci w wieku ≥18 lat z wirusem HIV-1, z supresją wirusologiczną; Wcześniejsze leczenie przy zastosowaniu wysoce aktywnej terapii antyretrowirusowej (2 lub 3 leki) przez 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 ≥200 kopii/ml); Pacjenci stosujący przed skринingiem akceptowalne schematy antyretrowirusowe uwzględniające dwa nukleozydowe/nukleotydydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTIs) oraz jeden z następujących leków: INI (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).

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

Kryteria wykluczenia (najważniejsze)*

- Poziom HIV-1 RNA ≥ 50 kopii/ml w ciągu 6 miesięcy przed skriningiem;
- Potwierdzony poziom HIV-1 RNA ≥ 200 kopii/ml w ciągu wcześniejszych 12 miesięcy;
- Kobiety w ciąży, karmiące lub planujące ciążę lub karmienie piersią podczas trwania badania;
- Jakiegokolwiek dowody zebrane podczas skriningu na obecność chorób w stadium 3 zaawansowania stwierdzone przez ośrodek CDC (ang. Centers for Disease and Prevention Control), z wyjątkiem skórnej postaci mięsaka Kaposiego niewymagającego leczenia systemowego lub obecnej w przeszłości bądź aktualnie liczby limfocytów CD4+ < 200 komórek/mm³;
- Wszelkie istniejące wcześniej schorzenia fizyczne lub psychiczne (uwzględniając zaburzenia związane z nadużywaniem substancji odurzających), które w opinii badacza mogą wpływać na zdolność pacjentów do przestrzegania harmonogramu dawkowania i/lub oceny protokołu lub mogą wpływać na bezpieczeństwo uczestników.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Cecha populacji/parametr	CAB LA + RPV LA Q1M	
Liczebność populacji, N	115	
Wiek w latach, średnia (zakres)	39 (20; 65)	
Pacjenci w wieku ≥ 50 lat, n (%)	27 (23)	
Płeć męska, n (%)	99 (86)	
Wskaźnik (BMI kg/m ²), mediana (zakres)	27 (17; 55)	
Rasa, n (%)	Biała	66 (57)
	Czarna lub Afroamerykanie	42 (37)
	Hiszpanie lub Latynosi	30 (26)

Charakterystyka interwencji

Dawkowanie oraz sposób podania	Doustna postać kabotegrawiru (30 mg) i ryłpiwiryny (25 mg) przez okres 1 miesiąca (faza wprowadzająca <i>lead in</i>) w celu ustalenia indywidualnej tolerancji przed przejściem na długo działający CAB w dawce 600 mg oraz RPV w dawce 900 mg podawanych raz w miesiącu w iniekcjach domięśniowych
Okres trwania badania	12 miesięcy

*Dane zaczerpnięte ze strony ClinicalTrials.gov

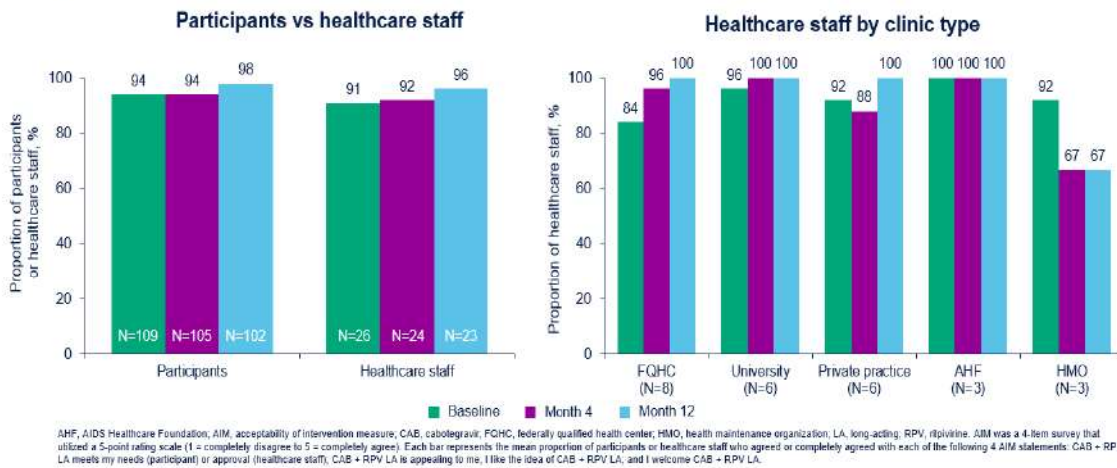
Ocena procesu wdrażania

W badaniu *CUSTOMIZE* uczestniczyły osoby z wirusem HIV-1 oraz przedstawiciele personelu medycznego. Badanie było prowadzone w różnych typach placówek: certyfikowanych federalnych ośrodkach medycznych, poradniach uniwersyteckich, praktykach prywatnych oraz w zintegrowanych systemach opieki zdrowotnej.

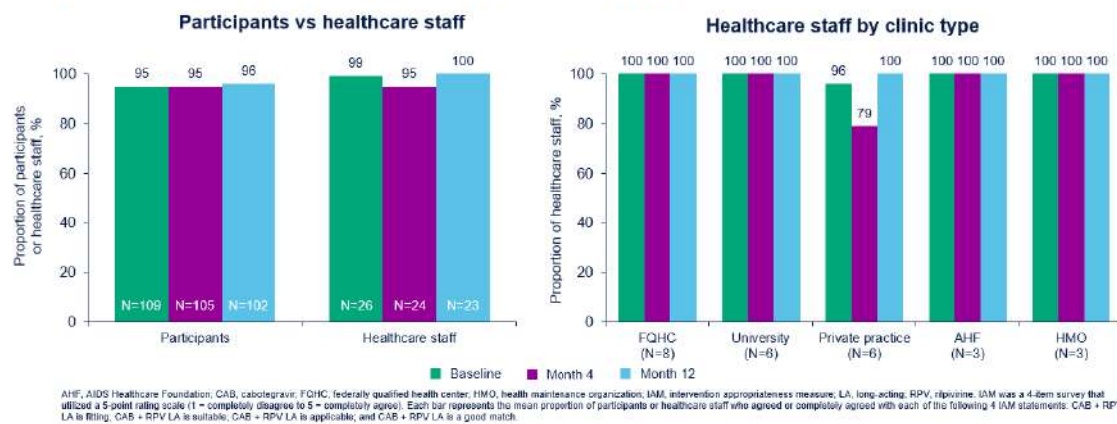
Na poniższych wykresach przedstawiono ocenę akceptowalności, stosowności oraz wykonalności wdrożenia terapii CAB LA+RPV LA w schemacie dawkowania raz na miesiąc wśród pacjentów z HIV-1 oraz przedstawicieli personelu medycznego.

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

Wykres 13. Ocena akceptowalności (acceptability) wdrożenia terapii CAB LA+RPV LA w schemacie dawkowania raz na miesiąc wśród pacjentów z HIV-1 oraz przedstawicieli personelu medycznego (CUSTOMIZE)

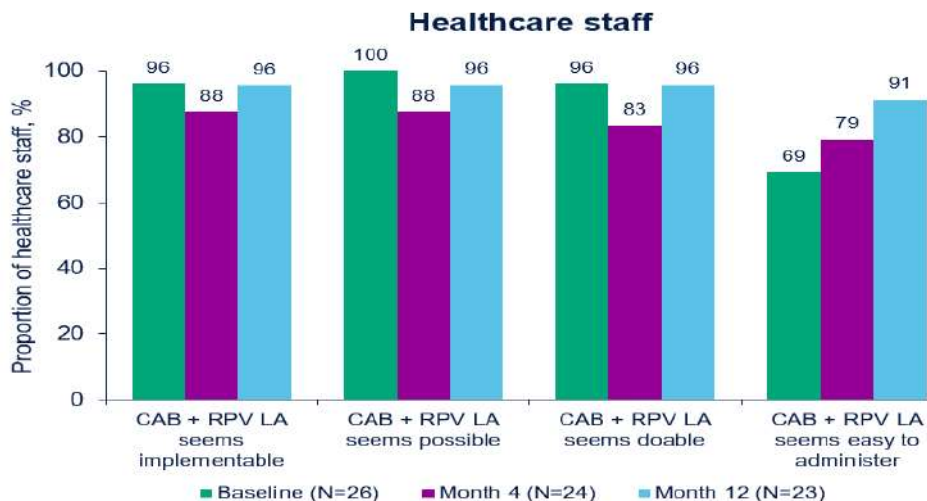


Wykres 14. Ocena stosowności (appropriateness) wdrożenia terapii CAB LA+RPV LA w schemacie dawkowania raz na miesiąc wśród pacjentów z HIV-1 oraz przedstawicieli personelu medycznego (CUSTOMIZE)



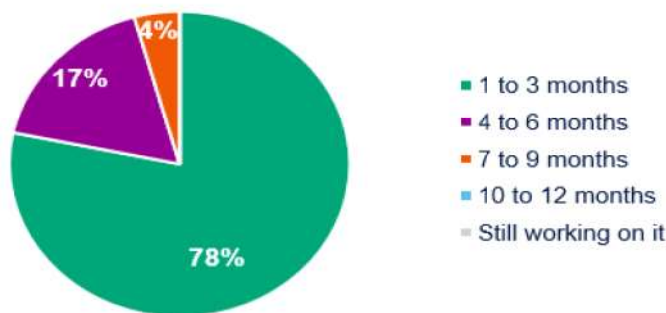
Załącznik nr 1 do uzupełnienia analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Vocabria® w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4221.49.2021.AKP.14

Wykres 15. Ocena wykonalności (*feasibility*) wdrożenia terapii CAB LA+RPV LA w schemacie dawkowania raz na miesiąc wśród przedstawicieli personelu medycznego (*CUSTOMIZE*)



Wykres 16. Ocena czasu potrzebnego do wdrożenia leczenia CAB LA+RPV LA (*CUSTOMIZE*)

Month 12: How many months did it take to implement CAB + RPV LA optimally in your clinic/practice?^a



W 12 miesiącu 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%).

Skuteczność kliniczna

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki z zakresu skuteczności klinicznej.

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

Tabela 25. Skuteczność kliniczna (CUSTOMIZE)

Punkt końcowy, n (%)	Badanie	Okres obserwacji	CAB LA+RPV LA Q1M N=115
Supresja wirusologiczna HIV-1 RNA <50 kopii/ml	CUSTOMIZE	12 miesięcy	101 (88)
HIV-1 RNA ≥50 kopii/ml			0
Ogółem			14 (12)
Przerwanie badania z powodu AEs lub zgonu			5 (4)*
Przerwanie badania z innych powodów			8 (7)^
Brak danych wirusologicznych			1 (1)**

*Jeden pacjent zmarł z powodu kwasicy ketonowej (cukrzycowej) oraz nadużywania narkotyków (zdarzenia zostały określone na niezwiązane z zastosowanym leczeniem); ^Przyczyny wykluczenia: wycofanie zgody (4 pacjentów), naruszenie protokołu badania (3 pacjentów), decyzja lekarza (1 pacjent); **Z powodu COVID-19

W 12 miesiącu badania CUSTOMIZE u 88% pacjentów leczonych CAB LA + RPV LA w schemacie dawkowania co miesiąc uzyskano wiremę na poziomie <50 kopii/ml. U żadnego pacjenta nie odnotowano wystąpienia wiremii na poziomie ≥50 kopii/ml. 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).

Mediana (rozstęp międzykwartyłowy) całkowitego czasu spędzonego w klinice (czas oczekiwania oraz czas w pokoju badań) podczas przyjęcia pierwszej iniekcji w pierwszym miesiącu wynosiła 57 minut (47; 70). Kolejne wizyty wyłącznie w celu wykonania wstrzyknięcia były krótsze, a mediana (rozstęp międzykwartyłowy) całkowitego czasu spędzonego w klinice wynosiła 35 minut (25; 49) 5 miesiącu oraz 34 minuty (27; 44) w 11 miesiącu. Mediana (rozstęp międzykwartyłowy) czasu w sali badań zmniejszyła się z 51 minut (42; 65) w 1 pierwszym miesiącu do 32 minut (26; 41) w 11 miesiącu.

Bezpieczeństwo

Dane dotyczące bezpieczeństwa zaprezentowane w badaniu CUSTOMIZE przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26. Bezpieczeństwo (CUSTOMIZE)

Punkt końcowy, n (%)	Badanie	Okres obserwacji	CAB LA+RPV LA Q1M N=115
Zdarzenia niepożądane ogółem	CUSTOMIZE	12 miesięcy	104 (90)
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ISRs)			78/109 (72)^
Zdarzenia niepożądane ogółem ≥3 stopnia nasilenia			17 (15)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem			68 (59)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ≥3 stopnia nasilenia*			3 (3) [§]

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

Punkt końcowy, n (%)	Badanie	Okres obserwacji	CAB LA+RPV LA Q1M N=115
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem			5 (4) [‡]
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia			6 (5) ^{**}
Poszczególne zdarzenia niepożądane			
Ból stawów	CUSTOMIZE	12 miesięcy	16 ^{^^} (14)
Biegunka			16 ^{^^} (14)
Zmęczenie			14 ^{^^} (12)
Ból głowy			13 ^{^^} (11)
Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem			
Zmęczenie	CUSTOMIZE	12 miesięcy	6 ^{^^} (5)
Ból głowy			6 ^{^^} (5)

[^]109 pacjentów otrzymało ≥ 1 iniekcję; [‡]Nie odnotowano wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem 4 oraz 5 stopnia nasilenia; [§]Ból w miejscu wstrzyknięcia (2 pacjentów) oraz zmiana stanu psychicznego (1 pacjent); [¶]U 5 pacjentów odnotowano wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych wykluczając reakcje w miejscu wstrzyknięcia; ^{**}U 6 pacjentów odnotowano wystąpienie 14 zdarzeń niepożądanych: ból w miejscu wstrzyknięcia (2 pacjentów), bóle stawów, bóle pleców, kwasica ketonowa (cukrzycowa), biegunka, nadużywanie narkotyków, bezsenność, lipodystrofia, zaburzenia psychiczne, bóle mięśniowe, nudności, łuszczyca oraz ból ścięgna; ^{^^}Obliczono na podstawie dostępnych danych

W trakcie trwania badania CUSTOMIZE do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały reakcje w miejscu wstrzyknięcia, które odnotowano u 72% pacjentów. Wykluczając 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%.

W posterze konferencyjnym *Sinclair 2021* autorzy przedstawili ponadto dane dotyczące częstości występowania poszczególnych reakcji w miejscu wstrzyknięcia (ang. *injection site reactions*, ISRs). Dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 27. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (CUSTOMIZE)

Punkt końcowy	CAB LA+RPV LA Q1M
N	109*
Liczba wstrzyknięć	2804
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia ogółem, liczba zdarzeń [^]	718
Ból, liczba zdarzeń (% wszystkich iniekcji)	494 (18)
Dyskomfort, liczba zdarzeń (% wszystkich iniekcji)	144 (5)

Punkt końcowy	CAB LA+RPV LA Q1M
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia ogółem 3 stopnia nasilenia, liczba zdarzeń (% wszystkich iniekcji) ^{^^}	28 (1)
Czas trwania reakcji w miejscu wstrzyknięcia w dniach, mediana	2
Przerwanie leczenia z powodu reakcji w miejscu wstrzyknięcia lub nietolerancji wstrzyknięć, n (%) [*]	2 (2)

^{*}Pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 iniekcję; [^]Częste ISRs zgłaszane w $>1\%$ wszystkich wstrzyknięć; ^{^^}Nie odnotowano wystąpienia ISRs 4 oraz 5 stopnia nasilenia

Podczas trwania badania *CUSTOMIZE* u pacjentów leczonych CAB LA+RPV LA raz na miesiąc zaraportowano 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).

Wnioski

Terapia CAB LA+RPV LA w schemacie dawkowania raz w miesiącu była wysoce skuteczna, bez potwierdzonych niepowodzeń wirusologicznych występujących po 12 miesiącach leczenia. Częstość występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia była wysoka, jednakże większość ISRs (96%) miała łagodne lub umiarkowane nasilenie, oraz zmniejszyła się po pierwszym wstrzyknięciu. Ponadto przerwanie leczenia z powodów ISRs związanych z leczeniem odnotowano wyłącznie u 2 pacjentów (2%). Czas spędzony w klinice w związku ze wstrzyknięciami zmniejszył się po pierwszej wizycie iniekcyjnej.

Wykazano, iż terapia CAB LA + RPV LA w schemacie dawkowania co miesiąc może być z powodzeniem wdrażana do stosowania w różnych placówkach medycznych w USA. W opinii personelu medycznego różnego typu placówek medycznych zajmujących się leczeniem HIV w Stanach Zjednoczonych, wdrożenie schematu leczenia długo działającego obejmującego kabotegrawir i rylpiwiryne podawanego raz na miesiąc trwało od 1 do 3 miesięcy i było akceptowalne, odpowiednie i możliwe do wykonania. Większość pacjentów (74%), którzy wzięli udział w badaniu, zgłosiło niewiele ograniczeń związanych z odbywaniem comiesięcznych wizyt w celu otrzymania wstrzyknięć leków.

1.10. Wyniki badania *CARISEL* na podstawie materiałów konferencyjnych *Gutner 2021a*, *Gutner 2012b* oraz *Hocqueloux 2021*

Dane na temat badania *CARISEL* zostały zidentyfikowane w trzech materiałach konferencyjnych: w dostępnym publicznie posterze konferencyjnym *Gutner 2021a* [10] oraz w posterach konferencyjnych [redacted] dostarczonych od Zleceniodawcy. Odnaleziono również dane w źródłach nieopublikowanych: w rejestrze *ClinicalTrials.gov* [13].

W badaniu *CARISEL* 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 lokalnym [redacted] jak również świadczeniodawców opieki zdrowotnej na poziomie ośrodka badawczego (SSP, ang. *staff study participants*). W ramach świadczeniodawców opieki zdrowotnej na poziomie ośrodka badawczego wyróżniono dwie grupy: ramię Arm-E (ulepszone wdrożenie, bezpośrednie treningi dotyczące iniekcji, ciągła poprawa jakości) oraz ramię ARM-S (standardowe wdrożenie, zasoby edukacyjne, wirtualne szkolenia dotyczące iniekcji, regularne wsparcie).

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

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.

Poniżej przedstawiono szczegółową charakterystykę badania CARISEL.

Tabela 28. Charakterystyka badania CARISEL

Badanie	CARISEL
Metodyka	Badanie dotyczące rzeczywistej praktyki klinicznej, nierandomizowane, wieloośrodkowe (18 ośrodków w Belgii, Francji, Niemczech, Holandii oraz Hiszpanii) fazy IIIB, typu <i>open-label</i> , dotyczące efektywności praktycznej, <i>podtyp IVC</i> wg klasyfikacji AOTMiT, ocena wiarygodności badania: nie oceniono (brak opracowania pełnotekstowego).
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p>[REDAKTED]</p> <p><u>Ocena świadczeniodawców opieki zdrowotnej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ocena akceptowalności, stosowności i wykonalności wsparcia wdrożeniowego oraz terapii CAB LA + RPV LA; ocena pozytywnego nastawienia świadczeniodawców do wdrożenia terapii CAB LA+ RPV LA
Źródła finansowania	ViiV Healthcare, Janssen Pharmaceuticals*
Publikacje do badania/inne źródła	Gutner 2021a [10], [REDAKTED]
Identyfikatory badania	NCT04399551 [13]
Kryteria włączenia (najważniejsze)*	<ul style="list-style-type: none"> Dorośli pacjenci w wieku ≥ 18 lat z wirusem HIV-1; Pacjenci z poziomem HIV-1 RNA < 50 kopii/ml w momencie skringingu; Udokumentowane dowody na obecność w co najmniej dwóch pomiarach poziomu HIV-1 RNA w osoczu < 50 kopii/ml w ciągu 12 miesięcy przed skringingiem, oraz co najmniej jednego w okresie < 6 miesięcy przed skringingiem oraz jednego w okresie 6-12 miesięcy przed skringingiem.
Kryteria wykluczenia (najważniejsze)*	<ul style="list-style-type: none"> Poziom HIV-1 RNA ≥ 50 kopii/ml w ciągu 6 miesięcy przed skringingiem; Potwierdzony poziom HIV-1 RNA ≥ 200 kopii/ml w ciągu wcześniejszych 12 miesięcy; Kobiety w ciąży, karmiące lub planujące ciążę lub karmienie piersią podczas trwania badania; Jakiegokolwiek dowody zebrane podczas skringingu na obecność chorób w stadium 3 zaawansowania stwierdzone przez ośrodek CDC (ang. <i>Centers for Disease and Prevention Control</i>), z wyjątkiem skórnej postaci mięsaka Kaposiego niewymagającego leczenia systemowego lub obecnej w przeszłości bądź aktualnie liczby limfocytów CD4+ < 200 komórek/mm³; Wszelkie istniejące wcześniej schorzenia fizyczne lub psychiczne (uwzględniając zaburzenia związane z nadużywaniem substancji odurzających), które w opinii badacza mogą wpływać na zdolność pacjentów do przestrzegania harmonogramu dawkowania i/lub oceny protokołu lub mogą wpływać na bezpieczeństwo uczestników.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów	
Cecha populacji/parametr	CAB LA + RPV LA Q2M
[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Ocena świadczeniodawców opieki zdrowotnej

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Głównymi czynnikami ułatwiającymi akceptację w 1 miesiącu były: dyskrecja oraz swoboda (87%). 75% (51/N=68) świadczeniodawców opieki zdrowotnej w 5 miesiącu stwierdziło, że ich pacjenci czuli się szczęśliwi i/lub podekscytowani. Najczęstszymi przewidywanymi barierami wdrożeniowymi w 1 miesiącu były problemy związane z planowaniem, personelem oraz przechowywaniem (57%). Należy podkreślić, iż w 5 miesiącu, w miarę zdobywania doświadczenia przez personel w stosowaniu CAB LA + RPV LA, rzadziej zgłaszano problemy i obciążenie pracą. W 5 miesiącu najczęściej raportowane bariery były związane z konsekwencjami COVID-19 (41%). Zgłoszone przez SSPs bariery dla wykonalności wdrożenia CAB LA + RPV LA zmniejszyły się w analizowanym okresie czasu (1 miesiąc – 5 miesiąc).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wylimowanie codziennego obciążenia terapią doustną było najważniejszą potrzebą zaspokojoną przez CAB LA + RPV LA. W opinii SSPs przestrzeganie zaleceń, wygoda, dyskrecja i zmniejszenie stygmatyzacji były powodami, dla których leczenie przy zastosowaniu terapii CAB LA + RPV LA było odpowiednie dla ich pacjentów.

Wnioski

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] W pierwszym miesiącu przeprowadzonej oceny planowanie, personel i przechowywanie zostały zidentyfikowane jako potencjalne problemy związane z wykonalnością wdrożenia, natomiast w 5 miesiącu nie były one już zgłaszane jako główne problemy. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1.11. Wyniki badania POLAR na podstawie publikacji Mills 2021

Celem badania POLAR [8] 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. Czas trwania fazy *maintenance* w próbie klinicznej POLAR wynosił 12 miesięcy.

Poniżej przedstawiono szczegółową charakterystykę badania POLAR.

Tabela 30. Charakterystyka badania POLAR

Badanie	POLAR
Metodyka	Badanie nierandomizowane, wielośrodkowe (Kanada, Stany Zjednoczone), fazy IIB, badanie typu <i>rollover</i> oraz <i>open-label</i> , podtyp IIC wg klasyfikacji AOTMiT, ocena wg skali NOS: 6/9. Uczestnicy zdecydowali co do wyboru otrzymywanego leczenia (CAB LA + RPV LA Q2M vs. DTG/RPV).

<p>Oceniane w badaniu punkty końcowe</p>	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów z wiramią w osoczu na poziomie ≥ 50 kopii/ml w 12 miesiącu ustalony przy zastosowaniu algorytmu oceny stanu chwilowego FDA (HIV-1 RNA ≥ 50 kopii/ml); <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów z wiramią w osoczu na poziomie < 50 kopii/ml w 12 miesiącu ustalony przy zastosowaniu algorytmu oceny stanu chwilowego FDA (HIV-1 RNA < 50 kopii/ml); częstość występowania zdefiniowanego przez protokół potwierdzonego niepowodzenia wirusologicznego; częstość występowania zdarzeń niepożądanych (AEs), ocena ich ciężkości oraz nieprawidłowości w parametrach laboratoryjnych; odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu AEs; punkty końcowe oceniane przez pacjenta (PROs) przy zastosowaniu kwestionariuszy (punkty końcowe typu <i>exploratory</i>). 	
<p>Utrata pacjentów z badania</p>	<p>Podano dane na temat utraty pacjentów z badania z powodu ISRs.</p>	
<p>Źródła finansowania</p>	<p>ViiV Healthcare oraz Janssen</p>	
<p>Publikacje do badania/inne źródła</p>	<p>Mills 2020 [8Error! Reference source not found.]</p>	
<p>Identyfikatory badania</p>	<p>NCT03639311</p>	
<p>Kryteria włączenia</p>		
<ul style="list-style-type: none"> Dorośli pacjenci w wieku ≥ 18 lat, z supresją wirusologiczną, którzy byli uczestnikami badania LATTE ≥ 300 tygodni i u których poziom wirusa HIV-1 RNA w tygodniu 300 wynosił < 50 kopii/ml; Pacjenci, u których w tygodniu 300 poziom HIV-1 RNA wynosił ≥ 50 kopii/ml, po konsultacji z monitorem medycznym uzyskali zgodę na jedno powtórzenie testu w celu określenia kwalifikacji. 		
<p>Kryteria wykluczenia</p>		
<ul style="list-style-type: none"> Uczestnicy badania LATTE zostali wykluczeni, jeśli podczas ≥ 2 kolejnych pomiarów poziom HIV-1 RNA w osoczu wynosił ≥ 50 kopii/ml lub podczas dowolnego pomiaru poziom HIV-1 RNA w osoczu wyniósł ≥ 200 kopii/ml w ciągu ostatnich 6 miesięcy. 		
<p>Charakterystyka wyjściowa pacjentów</p>		
<p>Cecha populacji/parametr</p>	<p>CAB LA + RPV LA Q2M</p>	<p>DTG + RPV</p>
<p>Liczebność populacji, N</p>	<p>90</p>	<p>7</p>
<p>Wiek w latach, mediana (zakres)</p>	<p>41 (25; 63)</p>	<p>53 (30; 62)</p>
<p>Pacjenci w wieku ≥ 50 lat, n (%)</p>	<p>16 (18)</p>	<p>4 (57)</p>
<p>Płeć żeńska (w momencie narodzin), n (%)</p>	<p>2 (2)</p>	<p>0</p>
<p>Płeć żeńska (zgłaszana przez osoby), n (%)</p>	<p>3 (3)</p>	<p>0</p>
<p>Wskaźnik BMI (kg/m²), mediana (zakres)</p>	<p>27 (19; 48)</p>	<p>27 (24; 31)</p>

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

Rasa, n (%)	Biała	63 (70)	4 (57)
	Czarna lub Afroamerykanie	21 (23)	3 (43)
	Inna	6 (7)	0
CD4 (komórki/mm ³), mediana (zakres)		851 (376; 1593)	779 (595; 1050)
Charakterystyka interwencji			
Dawkowanie oraz sposób podania	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 w dawce 50 mg oraz RPV w dawce 25 mg, doustnie, w postaci pojedynczych tabletek
Okres leczenia	Faza <i>maintenance</i> : 12 miesięcy		
Okres trwania badania	Faza <i>maintenance</i> : 12 miesięcy		

Skuteczność kliniczna

Dane dotyczące analizy skuteczności zaprezentowane w badaniu *POLAR* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 31. Analiza skuteczności; CAB LA+RPV LA Q2M vs. DTG/RPV (*POLAR*)

Punkt końcowy		Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)
HIV-1 RNA ≥50 kopii/ml (pierwszorzędowy punkt końcowy)		<i>POLAR</i>	12 mies.	CAB LA+RPV LA Q2M	90	0
				DTG/RPV	7	0
Supresja wirusologiczna HIV-1 RNA <50 kopii/ml	Ogółem			CAB LA+RPV LA Q2M	90	88 (97,8)
				DTG/RPV	7	7 (100)
Brak danych wirusologicznych	Ogółem			CAB LA+RPV LA Q2M	90	2 (2,2)
				DTG/RPV	7	0
	Przerwanie badania z powodu AEs			CAB LA+RPV LA Q2M	90	1 (1,1)*
				DTG/RPV	7	0
	Przerwanie badania z innych powodów			CAB LA+RPV LA Q2M	90	1 (1,1)^
				DTG/RPV	7	0
Preferencje pacjentów z ramienia CAB LA + RPV LA Q2M	CAB LA+RPV LA Q2M				88	77 (88)
	CAB + RPV (doustne)				88	5^^ (6)
	Brak preferencji		88	6^^ (7)		

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

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	Średnia (SD)
Ocena satysfakcji pacjentów z leczenia (HIVTSQs)	POLAR	Wartość wyjściowa	CAB LA+RPV LA Q2M	90	62,83 (4,88)
			DTG/RPV	7	63,71 (3,68)
		12 mies.	CAB LA+RPV LA Q2M	90	62,38 (6,46)
			DTG/RPV	7	63,86 (4,49)
Ocena satysfakcji z leczenia (HIVTSQc), średnia zmiana	POLAR	12 mies.	CAB LA+RPV LA Q2M	90	28,0 (6,78)
			DTG/RPV	7	27,7 (6,97)

*Pacjent przerwał leczenie z powodu depresji, która została określona na związaną z zastosowanym leczeniem (ang. *drug related AE*);
^Pacjenta utracono z okresu obserwacji; ^^Obliczono na podstawie dostępnych danych

W badaniu POLAR wiramia 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 wiramii na poziomie ≥50 kopii/ml. Ponadto żaden z pacjentów nie spełnił kryterium potwierdzonego niepowodzenia wirusologicznego (CVF). 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 (*HIV Treatment Satisfaction Questionnaire* wersja zmieniona) średnia zmiana w 12 miesiącu względem wartości wyjściowych była zbliżona pomiędzy analizowanymi grupami (28,0 vs 27,7).

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.

Bezpieczeństwo

Dane dotyczące bezpieczeństwa zaprezentowane w badaniu POLAR przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 32. Ocena bezpieczeństwa; CAB LA+RPV LA Q2M vs. DTG/RPV (POLAR)

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)
Zdarzenia niepożądane uwzględniające reakcje w miejscu wstrzyknięcia					
Zdarzenia niepożądane ogółem	POLAR	12 mies.	CAB LA+RPV LA Q2M	90	86 (96)
			DTG/RPV	7	3 (43)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	POLAR	12 mies.	CAB LA+RPV LA Q2M	90	65 (72)
			DTG/RPV	7	1 (14)
Zdarzenia niepożądane ogółem ≥3 stopnia nasilenia	POLAR	12 mies.	CAB LA+RPV LA Q2M	90	9 (10)
			DTG/RPV	7	0
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ≥3 stopnia nasilenia	POLAR	12 mies.	CAB LA+RPV LA Q2M	90	0
			DTG/RPV	7	0

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

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)		
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia			CAB LA+RPV LA Q2M	90	1 (1)*		
			DTG/RPV	7	0		
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia			CAB LA+RPV LA Q2M	90	1 (1)*		
			DTG/RPV	7	0		
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem			CAB LA+RPV LA Q2M	90	5 (6)^		
			DTG/RPV	7	0		
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem			CAB LA+RPV LA Q2M	90	1 (1)**		
			DTG/RPV	7	0		
Poszczególne zdarzenia niepożądane (wyłączając reakcje w miejscu wstrzyknięcia) występujące z częstością ≥5%							
Zapalenie nosogardzieli			POLAR	12 mies.	CAB LA+RPV LA Q2M	90	10 (11)
					DTG/RPV	7	0
Infekcja górnych dróg oddechowych					CAB LA+RPV LA Q2M	90	10 (11)
	DTG/RPV	7			0		
Biegunka	CAB LA+RPV LA Q2M	90			9 (10)		
	DTG/RPV	7			0		
Gorączka	CAB LA+RPV LA Q2M	90			9 (10)		
	DTG/RPV	7			0		
Ból głowy	CAB LA+RPV LA Q2M	90			6 (7)		
	DTG/RPV	7			1 (14)		
Zmęczenie	CAB LA+RPV LA Q2M	90			6 (7)		
	DTG/RPV	7			0		
Kiła	CAB LA+RPV LA Q2M	90	6 (7)				
	DTG/RPV	7	0				
Kaszel	CAB LA+RPV LA Q2M	90	5 (6)				
	DTG/RPV	7	0				
Hemoroidy	CAB LA+RPV LA Q2M	90	5 (6)				
	DTG/RPV	7	0				
Nudności	CAB LA+RPV LA Q2M	90	5 (6)				
	DTG/RPV	7	0				
Ból brzucha	CAB LA+RPV LA Q2M	90	2 (2)				
	DTG/RPV	7	1 (14)				
Napięcie mięśni	CAB LA+RPV LA Q2M	90	1 (1)				
	DTG/RPV	7	1 (14)				
Rumień	CAB LA+RPV LA Q2M	90	0				

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

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)
			DTG/RPV	7	1 (14)
Stłuszczenie wątroby			CAB LA+RPV LA Q2M	90	0
			DTG/RPV	7	1 (14)
Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (wyłączając reakcje w miejscu wstrzyknięcia) występujące z częstością ≥3%					
Gorączka			CAB LA+RPV LA Q2M	90	7 (8)
			DTG/RPV	7	0
Zmęczenie			CAB LA+RPV LA Q2M	90	4 (4)
			DTG/RPV	7	0
Ból	POLAR	12 mies.	CAB LA+RPV LA Q2M	90	3 (3)
			DTG/RPV	7	0
Ból głowy			CAB LA+RPV LA Q2M	90	2 (2)
			DTG/RPV	7	1 (14)

*Depresja, która została określona na związaną z zastosowanym leczeniem (ang. *drug related AE*); ^Do ciężkich zdarzeń niepożądanych należały: 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; **Ciężkim zdarzeniem niepożądany związany z zastosowanym leczeniem było wynacznienie w miejscu wstrzyknięcia

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 odchylenia 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.

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%). Natomiast do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych odnotowanych w grupie leczonej DTG/RPV należały: ból głowy, ból brzucha, napięcie mięśni, rumień oraz stłuszczenie wątroby (14%). W zakresie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, najczęściej wśród pacjentów otrzymujących CAB LA + RPV LA Q2M, obserwowano gorączkę (8%). Z kolei wśród pacjentów otrzymujących DTG/RPV zdarzeniem niepożądany związany z leczeniem był ból głowy, który odnotowano u 1 pacjenta.

Autorzy badania POLAR przedstawili ponadto dane dotyczące częstości występowania poszczególnych reakcji w miejscu wstrzyknięcia (ang. *injection site reactions, ISRs*). Dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 33. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ISRs) [POLAR]

Punkt końcowy	CAB LA+RPV LA Q2M
N	90
Liczba wstrzyknięć	1534
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia ogółem, n (%) ^{*^}	463

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

Punkt końcowy	CAB LA+RPV LA Q2M
Ból, n (%)*	414 (27)
Dyskomfort, n (%)*	20 (1)
Obrzęk, n (%)*	11 (<1)
Guzek, n (%)*	6 (<1)
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia ogółem ≥ 3 stopnia nasilenia, n (%)*	0
Czas trwania reakcji w miejscu wstrzyknięcia w dniach, mediana (rozstęp międzykwartyłowy)	3 (2; 4)
Przerwanie leczenia z powodu reakcji w miejscu wstrzyknięcia lub nietolerancji wstrzyknięć, n (%)*	0

*Liczba zdarzeń; ^Przedstawiono wyłącznie ISRs występujące z częstością >5 zdarzeń

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. Na poniższym wykresie przedstawiono częstość występowania ISRs w ciągu 12 miesięcy.

Wykres 23. Częstość występowania ISRs w czasie 12 miesięcy



Wnioski

Dane z badania POLAR wskazują, iż, terapia CAB LA + RPV LA w schemacie dawkowania co 2 miesiące pozwoliła na utrzymanie wysokiego poziomu supresji wirusologicznej (<50 kopii/ml). Ponadto żaden z pacjentów nie spełnił kryterium potwierdzonego niepowodzenia wirusologicznego (CVF).

Terapia CAB LA + RPV LA Q2M miała korzystny profil bezpieczeństwa i była dobrze tolerowana. Częstość występowania ISRs zmniejszała się z upływem czasu, przy czym większość odnotowanych reakcji w miejscu wstrzyknięcia sklasyfikowano jako łagodne lub umiarkowane pod względem nasilenia, samoograniczające się w czasie i nie były przyczyną przerwania leczenia.

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

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.

A zatem wyniki z zakresu skuteczności oraz bezpieczeństwa uzyskane w badaniu *POLAR* wskazują, iż terapia CAB LA + RPV LA w schemacie dawkowania co 2 miesiące jest skuteczną i dobrze tolerowaną terapią podtrzymującą w przypadku zakażenia HIV-1, która jest bardziej preferowana niż codzienna standardowa terapia doustna.

Ocena wiarygodności badania *POLAR* w skali NOS

Poniżej przedstawiono ocenę wiarygodności w skali NOS (Newcastle – Ottawa Scale) [17] dla badania *POLAR*. Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części: *Dobór pacjentów* oraz *Ekspozycja*. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części *Czynniki zakłócające*.

Tabela 34. Ocena badania *POLAR* za pomocą skali NOS

	Pytanie	POLAR
Dobór pacjentów	Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób?	
	a. tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (np. > 1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej)*	*
	b. tak, m.in. łączenie rekordów (ang. <i>Rekord linkage</i>) lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów	
	c. brak opisu	
	Reprezentatywność grupy klinicznej	
	a. seria kolejnych przypadków/reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków*	*
	b. możliwy błąd selekcji pacjentów do badania/nieokreślona	
	Dobór pacjentów do grupy kontrolnej	
	a. pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej*	*
	b. pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka (<u>szpitala</u>), co pacjenci w grupie badanej	
	c. brak opisu	
	Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?	
	a. brak choroby w wywiadzie*	
	b. brak opisu	x
Czynniki zakłócające	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy	
	a. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem (wybierz najważniejszy czynnik)*	
	b. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników*	*
Ekspozycja	Czy wyniki na dany czynnik podano w sposób obiektywny?	

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

	a. wiarygodna dokumentacja (m.in. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)*	*
	b. ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy*	
	c. ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia	
	d. spontaniczne raportowanie/tylko dokumentacja medyczna	
	e. brak opisu	
	Czy zastosowano tę samą metodę oceny wyników w grupie klinicznej i kontrolnej?	
	a. tak*	*
	b. nie	
	Odsetek pacjentów z brakiem informacji o odpowiedzi na czynnik chorobotwórczy?	
	a. ten sam odsetek pacjentów w obu grupach*	
	b. brak opisu	
	c. różne odsetki w obu grupach lub brak opisu	X
Suma (max. 9 punktów)		6/9

1.12. Wnioski końcowe

Wyniki uzyskane na podstawie badania *ATLAS-2M* dla 96 tygodniowego okresu leczenia wskazują, iż terapia CAB LA + RPV LA w schemacie dawkowania co 8 tygodni jest nie gorsza od podawania długo działających postaci kabotegrawiru i rylpiwiryny co 4 tyg. w leczeniu dorosłych pacjentów zakażonych HIV-1, u których występuje supresja wirusologiczna (RNA HIV-1 <50 kopii/ml). Również w ocenie punktów końcowych: HIV-1 RNA \geq 50 kopii/ml oraz supresja wirusologiczna HIV-1 RNA <50 kopii/ml w przypadku populacji pacjentów bez wcześniejszej ekspozycji na CAB + RPV oraz populacji pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na CAB + RPV trwającą 1-24 tyg. lub >24 tyg. nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią CAB LA + RPV LA w schemacie dawkowania co 8 tygodni a terapią CAB LA + RPV LA podawaną co 4 tygodnie.

Dane uzyskane po 96 tygodniach potwierdzają oceniane w 48 tygodniu punkty końcowe (odsetek pacjentów z HIV-1 RNA \geq 50 kopii/ml w osoczu oraz odsetek pacjentów z HIV-1 RNA <50 kopii/ml). Wskazuje to na skuteczność długoterminowego podawania ocenianego schematu zarówno raz na miesiąc, jak i raz na 2 miesiące u dorosłych pacjentów zakażonych HIV-1 z supresją wirusologii.

Przeprowadzona ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że leczenie długo działającymi postaciami kabotegrawiru i rylpiwiryny w schemacie dawkowania co 8 tyg. zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1) u osób dorosłych, u których występuje supresja wirusologiczna (HIV-1 RNA <50 kopii/ml) jest bardzo dobrze tolerowane oraz bezpieczne.

Przeprowadzona analiza pośrednia dla porównania CAB LA+RPV LA Q8W z cART dla 96 tygodniowego okresu leczenia (badanie *ATLAS-2M* oraz badanie *FLAIR*) w populacji dorosłych pacjentów z zakażeniem HIV-1 z supresją wirusologiczną (HIV-1 RNA <50 kopii/ml) wykazała brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami dla analizowanych punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej, co pozwala wnioskować, że jest porównywalna (nie gorsza) względem standardowej, złożonej terapii antyretrowirusowej podawanej w postaci doustnej.

W odniesieniu do oceny efektów zdrowotnych zorientowanych na pacjenta odnoszących się do 48 tygodniowego okresu leczenia udowodniono, iż leczenie długo działającymi postaciami CAB LA + RPV LA, niezależnie od schematu dawkowania, jest związane z wysokim wzrostem satysfakcji z leczenia oraz jest bardzo dobrze akceptowana przez pacjentów. Należy podkreślić, iż w przypadku oceny satysfakcji z leczenia za pomocą kwestionariusz HIVTSQs w 24 i 48 tygodniu odnotowano statystycznie istotne różnice pomiędzy grupami na korzyść schematu dawkowania co 8 tygodni w populacji pacjentów bez wcześniejszej ekspozycji na CAB + RPV. W ocenie satysfakcji leczenia za pomocą HIVTSQc w 48 tygodniu odnotowano statystycznie istotne różnice pomiędzy grupami na korzyść kabotegrawiru i rylpiwiryny podawanych co 8 tygodni, niezależnie od wcześniejszej ekspozycji na CAB + RPV. Ponadto większość uczestników preferuje dawkowanie co 8 tygodni, zarówno od schematu 4-tygodniowego, jak i poprzedniego cART.

Przeprowadzona długoterminowa ocena bezpieczeństwa (256 tyg.) na podstawie badania *LATTE-2* wykazała, że terapia CAB LA + RPV LA w obu schematach dawkowania jest terapią dobrze tolerowaną przez okres 5 lat. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była wysoka, jednakże miały one przeważnie łagodne i umiarkowane nasilenie i ustępowały w ciągu średnio 2-3 dni.

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 *extension* badania *FLAIR*, po rozpoczęciu leczenia z bezpośrednim zastosowaniem wstrzyknięć CAB LA + RPV LA, nie stwierdzono żadnych nowych zagrożeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania związanych z pominięciem doustnego leczenia wprowadzającego.



W badaniu *CARISEL*, prowadzonym w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, wykazano, iż wyeliminowanie codziennego obciążenia terapią doustną jest najważniejszą potrzebą zaspokojoną przez CAB LA + RPV LA. W opinii świadczeniodawców opieki zdrowotnej przestrzeganie zaleceń, wygoda, dyskrecja i zmniejszenie

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

stygmatyzacji były powodami, dla których leczenie przy zastosowaniu terapii CAB LA + RPV LA było odpowiednie dla pacjentów. Podczas trwania badania *CARISEL* większość pacjentów zgłaszała wysoką satysfakcję z leczenia.

Badanie *CUSTOMIZE*, również prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, wykazało, iż terapia CAB LA + RPV LA w schemacie dawkowania co miesiąc może być z powodzeniem wdrażana do stosowania w różnych placówkach medycznych w USA. W opinii personelu medycznego wdrożenie schematu leczenia długo działającego obejmującego kabotegrawir i ryłpiwirynę podawanego raz na miesiąc trwało od 1 do 3 miesięcy i było akceptowalne, odpowiednie i możliwe do wykonania.

1.13. Piśmiennictwo

1. Thouelle P, et al. Long-acting antiretrovirals: a new era for the management and prevention of HIV infection, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2021, dkab324, doi:10.1093/jac/dkab324
2. Piscaglia M, et al. (2021): Emerging drugs for the treatment of HIV/AIDS: a review of 2019/2020 phase II and III trials, *Expert Opinion on Emerging Drugs*, DOI: 10.1080/14728214.2021.1946036
3. 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. *Lancet HIV*. 2021 Nov;8(11):e679-e689. doi: 10.1016/S2352-3018(21)00185-5. Epub 2021 Oct 11. PMID: 34648734.
4. 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). *Patient*. 2021 Nov;14(6):849-862. doi: 10.1007/s40271-021-00524-0. Epub 2021 May 31. PMID: 34056699; PMCID: PMC8563641.
5. 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. *Lancet HIV*. 2021 Apr;8(4):e185-e196. doi: 10.1016/S2352-3018(20)30340-4. Erratum in: *Lancet HIV*. 2021 Dec;8(12):e734. PMID: 33794181.
6. 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. *Lancet HIV*. 2021 Nov;8(11):e668-e678. doi: 10.1016/S2352-3018(21)00184-3. Epub 2021 Oct 14. PMID: 34656207.
7. Swindells S, et al. Long-acting cabotegravir + rilpivirine for HIV-1 treatment: ATLAS week 96 results. *AIDS*. 2021 Jul 13. doi: 10.1097/QAD.0000000000003025. Epub ahead of print. PMID: 34261093.
8. Mills A, et al. Long-acting cabotegravir and rilpivirine for maintenance of HIV-1 suppression: pOLAR month 12 results. *AIDS*. 2021 Oct 13. doi: 10.1097/QAD.0000000000003085. Epub ahead of print. PMID: 34652287.
9. 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. *Open Forum Infect Dis*. 2021 Aug 25;8(9):ofab439. doi: 10.1093/ofid/ofab439. PMID: 34557563; PMCID: PMC8454521.
10. 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. *EACS 2021 Oct 27-30* https://www.natap.org/2021/EACS/EACS_46.htm


13. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04399551>
14. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04001803>
15. 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.
16. 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.
17. Wells GA, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses.

1.14. Spis tabel

Tabela 1. Podsumowanie metodyki oraz wyników przeglądów systematycznych: <i>Thoueille 2021</i> [1] oraz <i>Piscaglia 2021</i> [2]	2
Tabela 2 Skala AMSTAR 2 (<i>Thoueille 2021</i> [1] oraz <i>Piscaglia 2021</i> [2])	5
Tabela 3. Skuteczność kliniczna dla porównania CAB LA + RPV LA Q8W vs. CAB LA + RPV LA Q4W dla 96 tygodni (<i>ATLAS-2M</i>)	7
Tabela 4. Bezpieczeństwo dla porównania CAB LA+RPV LA Q8W vs. CAB LA+RPV LA Q4W dla 96 tygodniowego okresu leczenia (<i>ATLAS-2M</i>)	14
Tabela 5. Bezpieczeństwo dla porównania CAB LA+RPV LA Q8W vs. CAB LA+RPV LA Q4W do 48 tygodnia oraz w okresie od 48 do 96 tygodnia (<i>ATLAS-2M</i>)	18
Tabela 6. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ISRs) [<i>ATLAS-2M</i>]	20
Tabela 7. Ocena wyników zdrowotnych zorientowanych na pacjenta przez 48 tygodni leczenia dla porównania CAB LA + RPV LA Q8W vs. CAB LA + RPV LA Q4W (<i>ATLAS-2M</i>)	25
Tabela 8. Skuteczność kliniczna dla porównania CAB LA + RPV LA Q4W vs. cART dla 96 tygodni (<i>FLAIR</i>)	34
Tabela 9. Bezpieczeństwo dla porównania CAB LA RPV LA Q4W vs. cART dla 96 tygodni (<i>FLAIR</i>)	40
Tabela 10. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ISRs) [<i>FLAIR</i>]	44
Tabela 11. Częstość występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia przez 96-tygodniowy okres leczenia w populacji pacjentów stosujących CAB LA + RPV LA Q4W (<i>FLAIR</i>)	45
Tabela 12. Wyniki analizy skuteczności na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego; CAB LA+RPV LA Q8W vs. cART	46
Tabela 13. Charakterystyka pacjentów włączonych do fazy <i>extension</i> (<i>FLAIR</i>)	47
Tabela 14. Analiza skuteczności; DTI vs. OLI vs CAB LA + RPV LA Q4W (<i>FLAIR</i>)	48
Tabela 15. Bezpieczeństwo: DTI vs. OLI vs CAB LA + RPV LA Q4W (<i>FLAIR</i>)	50
Tabela 16. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ISRs) [<i>FLAIR</i>]	52
Tabela 17. Skuteczność kliniczna: CAB LA + RPV LA QW4 RAND vs CAB LA + RPV LA QW4 SWITCH (<i>ATLAS</i>)	55
Tabela 18. Bezpieczeństwo: CAB LA + RPV LA QW4 RAND vs CAB LA + RPV LA QW4 SWITCH (<i>ATLAS</i>)	56
Tabela 19. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ISRs), od 52 do 96 tygodnia (<i>ATLAS</i>)	58
Tabela 20. Charakterystyka badania <i>LATTE-2</i>	59
Tabela 21. Skuteczność kliniczna (<i>LATTE-2</i>)	63
Tabela 22. Bezpieczeństwo (<i>LATTE-2</i>)	65
Tabela 23. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ISRs) [<i>LATTE-2</i>]	69
Tabela 24. Charakterystyka badania <i>CUSTOMIZE</i>	71
Tabela 25. Skuteczność kliniczna (<i>CUSTOMIZE</i>)	75
Tabela 26. Bezpieczeństwo (<i>CUSTOMIZE</i>)	75
Tabela 27. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (<i>CUSTOMIZE</i>)	76
Tabela 28. Charakterystyka badania <i>CARISEL</i>	78
Tabela 29. Ocena satysfakcji z leczenia (<i>CARISEL</i>)	80
Tabela 30. Charakterystyka badania <i>POLAR</i>	83
Tabela 31. Analiza skuteczności; CAB LA+RPV LA Q2M vs. DTG/RPV (<i>POLAR</i>)	85
Tabela 32. Ocena bezpieczeństwa; CAB LA+RPV LA Q2M vs. DTG/RPV (<i>POLAR</i>)	86
Tabela 33. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ISRs) [<i>POLAR</i>]	88
Tabela 34. Ocena badania <i>POLAR</i> za pomocą skali NOS	90

1.15. Spis wykresów

Wykres 1. HIV-1 RNA ≥ 50 kopii/ml w podgrupach dla 96 tygodni (ATLAS-2M)	11
Wykres 2. HIV-1 RNA < 50 kopii/ml w podgrupach dla 96 tygodni (ATLAS-2M).....	12
Wykres 3. Częstość występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia przez 96-tygodniowy okres leczenia w populacji ogółem (ATLAS-2M)	21
Wykres 4. Częstość występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia przez 96-tygodniowy okres leczenia w populacji pacjentów bez wcześniejszej ekspozycji na CAB+ RPV (ATLAS-2M)	22
Wykres 5. Częstość występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia przez 96-tygodniowy okres leczenia w populacji pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na CAB+ RPV (ATLAS-2M)	22
Wykres 6. Średnie zmiany względem wartości wyjściowej w zakresie poszczególnych pytań w skali HIVTSQs u pacjentów bez wcześniejszej ekspozycji na CAB + RPV	30
Wykres 7. Szczegółowe przyczyny preferencji terapii długo działających oraz doustnych w grupie pacjentów leczonych CAB LA + RPV LA Q4W (ATLAS-2M).....	31
Wykres 8. Szczegółowe przyczyny preferencji terapii długo działających oraz doustnych w grupie pacjentów leczonych CAB LA + RPV LA Q8W bez wcześniejszej ekspozycji na CAB+RPV (ATLAS-2M).....	31
Wykres 9. Szczegółowe przyczyny preferencji terapii długo działających oraz doustnych w grupie pacjentów leczonych CAB LA + RPV LA Q8W ze wcześniejszą ekspozycją na CAB+RPV (ATLAS-2M)	32
Wykres 10. Wyniki dotyczące adherencji przez 96 tygodni (FLAIR)	38
Wykres 11. Częstość występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia od 100 do 124 tygodni analizy w grupie pacjentów otrzymujących DTI oraz w grupie chorych leczonych OLI (FLAIR)	54
Wykres 12. Dane dotyczące adherencji terapeutycznej przez 256 tygodni; CAB LA + RPV LA Q8W oraz CAB LA + RPV LA Q4W (LATTE-2)	65
Wykres 13. Ocena akceptowalności (<i>acceptability</i>) wdrożenia terapii CAB LA+RPV LA w schemacie dawkowania raz na miesiąc wśród pacjentów z HIV-1 oraz przedstawicieli personelu medycznego (CUSTOMIZE).....	73
Wykres 14. Ocena stosowności (<i>appropriateness</i>) wdrożenia terapii CAB LA+RPV LA w schemacie dawkowania raz na miesiąc wśród pacjentów z HIV-1 oraz przedstawicieli personelu medycznego (CUSTOMIZE).....	73
Wykres 15. Ocena wykonalności (<i>feasibility</i>) wdrożenia terapii CAB LA+RPV LA w schemacie dawkowania raz na miesiąc wśród przedstawicieli personelu medycznego (CUSTOMIZE)	74
Wykres 16. Ocena czasu potrzebnego do wdrożenia leczenia CAB LA+RPV LA (CUSTOMIZE)	74
Wykres 17. Ocena pacjenta w zakresie akceptowalności, stosowności i wykonalności terapii CAB LA + RPV LA (CARISEL) .	80
Wykres 18. Wyniki dotyczące adherence, czyli stosowania się pacjentów do sprecyzowanego planu terapeutycznego (CARISEL)	81
Wykres 19. Ocena akceptacji leczenia (CARISEL)	81
Wykres 20. Ocena świadczeniodawców opieki zdrowotnej (SSPs) w zakresie akceptowalności, stosowności i wykonalności wsparcia wdrożeniowego oraz terapii CAB LA + RPV LA (CARISEL)	82
Wykres 21. Sześć najważniejszych problemów związanych z wdrożeniem (CARISEL)	82
Wykres 22. Dane dotyczące pozytywnego nastawienia świadczeniodawców do wdrożenia terapii CAB LA+ RPV LA w 5 miesiącu (CARISEL)	83
Wykres 23. Częstość występowania ISRs w czasie 12 miesięcy.....	89