

**Długo działająca terapia  
kabotegrawir LA + ryłpiwiryna LA  
(CAB LA + RPV LA) w leczeniu  
zakażenia HIV-1 u dorosłych  
pacjentów z supresją wirusologiczną  
(HIV-1 RNA <50 kopii/ml)  
– analiza problemu decyzyjnego**

Institut Arcana  
ul. Kuklińskiego 17  
30-720 Kraków  
tel./fax +48 12 26 36 038  
www.inar.pl

Kraków, Luty 2021


## SPIS TREŚCI

Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy.....	3
Indeks skrótów .....	4
1. Cel i metodyka .....	7
2. Problem zdrowotny .....	8
2.1. Wnioskowane wskazanie.....	8
2.2. Definicja .....	8
2.3. Etiologia i patogenez.....	9
2.4. Przebieg naturalny choroby, obraz kliniczny, rokowanie, jakość życia, niezaspokojone potrzeby.....	9
2.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą .....	14
2.6. Wielkość populacji docelowej.....	16
2.7. Aktualne postępowanie medyczne.....	17
2.8. Mapa badań klinicznych.....	26
3. Interwencja .....	31
3.1. Produkt leczniczy, informacje o rejestracji .....	31
3.1.1. Substancja czynna i mechanizm działania.....	33
3.2. Produkt leczniczy Vocabria® - zawiesina.....	34
3.3. Produkt leczniczy Vocabria® - tabletki .....	39
3.4. Rekomendacje refundacyjne dla produktu CAB + RPV .....	41
4. Komparator .....	43
4.1. Uzasadnienie wyboru komparatora.....	43
5. Efekty zdrowotne .....	44
6. Rodzaj i jakość dowodów.....	46
7. Proponowany zakres oraz metodyka analiz stanowiących załącznik do Wniosku o finansowanie terapii ze środków publicznych w Polsce .....	47
8. Schemat PICOS.....	50
9. Piśmiennictwo.....	51
10. Spis tabel.....	56
11. Spis rysunków .....	57


## LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

<b>ZLECENIODAWCA</b>	<b>GSK Services Sp. z o.o.</b>	ul. Rzymowskiego 53 02-697 Warszawa, Polska
<b>WYKONAWCA</b>	<b>Instytut Arcana Sp. z o.o.</b>	ul. Kuklińskiego 17 30-720 Kraków, Polska
<b>DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY</b>	Luty 2021	

### AUTORZY – Instytut Arcana

	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Koncepcja analizy</li><li>▪ Opis problemu zdrowotnego</li><li>▪ Przegląd badań epidemiologicznych</li><li>▪ Wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji</li><li>▪ Charakterystyka interwencji i komparatorów</li><li>▪ Opracowanie schematu PICOS</li><li>▪ Opracowanie dokumentu</li></ul>
---	--

	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Współtworzenie koncepcji merytorycznej</li><li>▪ Koordynacja prac</li><li>▪ Nadzór merytoryczny</li></ul>
--	---

	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Współtworzenie koncepcji merytorycznej</li><li>▪ Koordynator prac</li></ul>
---	---

### KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez firmę GSK Services Sp. z o.o.  
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>3TC</b>	Lamiwudyna (ang. <i>Lamivudine</i> )
<b>ABC</b>	Abakawir (ang. <i>Abacavir</i> )
<b>AIDS</b>	Zespół nabytego niedoboru (upośledzenia) odporności (ang. <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i> )
<b>ALT</b>	Aminotransferaza alaninowa
<b>AOTMIT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>APD</b>	Analiza problemu decyzyjnego
<b>ART</b>	Terapia antyretrowirusowa (ang. <i>Antiretroviral Therapy</i> )
<b>ARV</b>	Leczenie (leki) antyretrowirusowe (ang. <i>Antiretroviral Drug</i> )
<b>AST</b>	Aminotransferaza asparaginianowa
<b>ATC</b>	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna (ang. <i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification System</i> )
<b>ATV</b>	Atazanawir (ang. <i>Atazanavir</i> )
<b>AWMSG</b>	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
<b>AZT</b>	Azydotymidyna (ang. <i>Azidothymidine</i> )
<b>BC-CfE</b>	<i>British Columbia Centre for Excellence in HIV/AIDS</i> , Wielka Brytania
<b>BHIVA</b>	Brytyjskie Towarzystwo HIV (ang. <i>British HIV Association</i> )
<b>BIC</b>	Biktegrawir (ang. <i>Bictegravir</i> )
<b>BIK</b>	Lek BIKTARVY® (biktegrawir/emtrycytabina/alafenamid tenofoviru)
<b>BMI</b>	Wskaźnik masy ciała (ang. <i>Body Mass Index</i> )
<b>CAB</b>	Kabotegrawir (ang. <i>Cabotegravir</i> )
<b>CADTH/pCODR</b>	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> , Kanada
<b>cART</b>	Standardowa złożona terapia antyretrowirusowa (ang. <i>Combined antiretroviral therapy</i> )
<b>CD4</b>	Antygen różnicowania komórkowego 4 (ang. <i>Cluster of differentiation 4</i> )
<b>CDC</b>	Centrum Kontroli i Prewencji Chorób (ang. <i>Centers for Disease Control and Prevention</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>CMV</b>	Wirus cytomegalii (ang. <i>Cytomegalovirus</i> )
<b>CNS</b>	ang. The French National AIDS & Viral Hepatitis Council (fr. <i>Conseil national du sida et des hépatites virales</i> )
<b>COBI =/c</b>	Kobicystat (ang. <i>Cobicistat</i> )/leczenie wzmacniane kobicystatem
<b>CrCL</b>	Klirens kreatyniny
<b>D2I</b>	Domięśniowo (ang. <i>Direct to Injection</i> )
<b>DAIG</b>	Deutsche AIDS-Gesellschaft (ang. <i>The German AIDS Society</i> )
<b>DHHS</b>	Amerykański departament zdrowia i pomocy społecznej (ang. <i>US Department of Health and Human Services</i> )
<b>DNA</b>	Kwas deoksyrybonukleinowy (ang. <i>Deoxyribonucleic acid</i> )
<b>DRV</b>	Darunawir (ang. <i>Darunavir</i> )
<b>DTG</b>	Dolutegrawir (ang. <i>Dolutegravir</i> )
<b>DOR</b>	Dorawiryna (ang. <i>Doravirine</i> )
<b>EACS</b>	Europejskie Towarzystwo Kliniczne AIDS (ang. <i>European AIDS Clinical Society</i> )
<b>EBV</b>	Wirus Epsteina-Barr (ang. <i>Epstein-Barr virus</i> )
<b>eGFR</b>	Wskaźnik oszacowania przesączania kłębuszkowego do przesiewowej oceny/monitorowania funkcji nerek
<b>EFV</b>	Efawirenz (ang. <i>Efavirenz</i> )
<b>EIA</b>	Testy immunoenzymatyczne (ang. <i>Enzyme Immunoassay</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )



ENF	Enfuvirtyd (ang. <i>Enfuvirtide</i> )
EOG	Europejski Obszar Gospodarczy
ETV	Etrawiryna (ang. <i>Etravirine</i> )
EVG	Elwitegrawir (ang. <i>Elvitegravir</i> )
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i> )
FTC	Emtrycytabina (ang. <i>Emtricitabine</i> )
FVP	Fosamprenawir (ang. <i>Fosamprenavir</i> )
GeSIDA	Grupo de Estudia de la SEIMC (ang. <i>The AIDS Study Group of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology</i> )
HAS	Haute Autorité de Santé (ang. <i>The French National Authority for Health</i> )
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B (ang. <i>Hepatitis B Virus</i> )
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C (ang. <i>Hepatitis C Virus</i> )
HDPE	Polietylen dużej gęstości (ang. <i>High-density polyethylene</i> )
HIV	Ludzki wirus niedoboru (upośledzenia) odporności (ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i> )
HIV-1	Ludzki wirus niedoboru (upośledzenia) odporności typu 1
HIV-2	Ludzki wirus niedoboru (upośledzenia) odporności typu 2
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
IAS-USA	Międzynarodowe Towarzystwo Przeciwwirusowe w USA (ang. <i>International Antiviral Society-USA</i> )
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10
ICER	Inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i> )
ICUR	Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> )
<i>i.m.</i>	Iniekcja domięśniowa (łac. <i>Iniectio intramuscularis</i> )
INSTI	Inhibitory integrazy (ang. <i>Integrase strand transfer inhibitor</i> )
IQWIG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
LA	Długo działające (ang. <i>long-acting</i> )
LPV	Lopinawir (ang. <i>Lopinavir</i> )
ml	Mililitr
MZ	Minister Zdrowia
MVC	Marawirok (ang. <i>Maraviroc</i> )
NFIM	<i>Norsk forening for infeksjonsmedisin</i> , Norwegia
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NNRTI	Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (ang. <i>Non-Nucleoside reverse transcriptase inhibitors</i> )
NRTI	Nukleoz(t)ydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (ang. <i>Nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitors</i> )
NVP	Newirapina (ang. <i>Nevirapine</i> )
OLI	Doustnie (ang. <i>Oral Lead-In</i> )
PI	Inhibitory proteazy (ang. <i>Protease inhibitors</i> )
PICOS	<i>Population Intervention Comparison Outcome</i> , akronim populacja-interwencja-komparator-efekty zdrowotne
Q4W	Co 4 tygodnie (ang. <i>every 4 weeks</i> )
Q8W	Co 8 tygodni (ang. <i>every 8 weeks</i> )
PGL	Przetwrała uogólniona limfadenopatia (ang. <i>persistent generalized lymphadenopathy</i> )
<i>p.o.</i>	Doustnie (łac. <i>per os</i> )
PrEP	Profilaktyka przedekspozycyjna zakażenia HIV (ang. <i>Pre-exposure Prophylaxis</i> )
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i> , Nowa Zelandia

<b>PTN AIDS</b>	Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS
<b>q.d.</b>	Raz dziennie (łac. <i>quaque die</i> )
<b>RAL</b>	Raltegrawir (ang. <i>Raltegravir</i> )
<b>RAV</b>	<i>Referensgruppen för Antiviral Terapi</i> , Szwecja
<b>RCT</b>	Badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )
<b>RDT</b>	Testy diagnostyczne (ang. <i>Rapid Diagnostic Tests</i> )
<b>Ref.</b>	Referencja (ang. <i>reference</i> )
<b>RNA</b>	Kwas rybonukleinowy (ang. <i>Ribonucleic acid</i> )
<b>RPV</b>	Ryłpiwiryna (ang. <i>Rilpivirine</i> )
<b>RTV = /r</b>	Rytonawir (ang. <i>Ritonavir</i> )/leczenie wzmacniane rytonawirem
<b>SBU</b>	<i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> , Szwecja
<b>SIMIT</b>	<i>The Italian Society of Infectious and Tropical Diseases</i>
<b>SMC</b>	Szkockie Konsorcjum Medyczne (ang. <i>The Scottish Medicines Consortium</i> )
<b>SQV</b>	Sakwinawir (ang. <i>Saquinavir</i> )
<b>TAF</b>	Alafenamid tenofowiru (ang. <i>Tenofovir alafenamide</i> )
<b>TDF</b>	Dizoproksyl tenofowiru (ang. <i>Tenofovir disoproxil fumarate</i> )
<b>TPV</b>	Typranawir (ang. <i>Tipranavir</i> )
<b>UE</b>	Unia Europejska
<b>UNAIDS</b>	Wspólny Program Narodów Zjednoczonych Zwalczenia HIV i AIDS (ang. <i>The Joint United Nations Programme on HIV and AIDS</i> )
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>USG</b>	Ultrasonografia
<b>vs.</b>	< <i>versus</i> >
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )
<b>ww.</b>	< wyżej wymienione >

## 1. CEL I METODYKA

Celem niniejszej analizy problemu decyzyjnego (APD) jest wskazanie wspólnego punktu wyjścia dla poszczególnych analiz technologii medycznych związanych z danym problemem zdrowotnym, w związku z oceną zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Vocabria® (kabotegrawir), w postaci długo działającej zawiesiny do wstrzykiwania o przedłużonym uwalnianiu (CAB LA) oraz w postaci tabletek powlekanych (CAB) do inicjowania terapii, stosowany w połączeniu z ryłpiwiryną (odpowiednio, w postaci długo działającej zawiesiny do wstrzykiwania (RPV LA) oraz tabletek) w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem upośledzenia odporności typu 1 (HIV - 1) u dorosłych pacjentów z supresją wirusologiczną (HIV-1 RNA <50 kopii/ml) stosujących stały schemat leczenia przeciwtretowirusowego, 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.

Niniejsza analiza stanowi przegląd podstawowych informacji niezbędnych do poprawnego wykonania raportu HTA. Problem decyzyjny zdefiniowano w zgodzie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1], w schemacie PICOS (populacja, interwencja, komparator, oceniane efekty zdrowotne, rodzaj włączanych badań). Określając poszczególne elementy PICOS zgodnie z wytycznymi HTA przedstawiono opis problemu zdrowotnego (z uwzględnieniem przeglądu wskaźników epidemiologicznych), opis opcjonalnych technologii medycznych oraz dokonano wyboru technologii opcjonalnej do porównania w ramach przeglądu systematycznego.

W celu obiektywnego i wiarygodnego sformułowania problemu decyzyjnego w ramach APD przeprowadzono przegląd najważniejszych i aktualnych wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia zakażenia HIV-1, ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów dorosłych, jak również przegląd produktów leczniczych finansowanych w Polsce oraz innych stosowanych w praktyce klinicznej w leczeniu analizowanego stanu zdrowotnego.

Analiza została przygotowana na zlecenie firmy *GSK Services Sp. z o.o.*



## 2. PROBLEM ZDROWOTNY

### 2.1. Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z charakterystyką [2] oraz oceną zasadności finansowania ze środków publicznych **produkt leczniczy Vocabria® (kabotegrawir), w postaci długo działającej zawiesiny do wstrzykiwania o przedłużonym uwalnianiu (CAB LA) oraz w postaci tabletek powlekanych (CAB) do inicjowania terapii, stosowany w połączeniu z ryłpiwiryną (odpowiednio, w postaci długo działającej zawiesiny do wstrzykiwania (RPV LA) oraz w postaci tabletek) wskazany jest w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem upośledzenia odporności typu 1 (HIV -1) u dorosłych pacjentów z supresją wirusologiczną (HIV-1 RNA <50 kopii/ml) stosujących stały schemat leczenia przeciwretrowirusowego, bez rozpoznanej obecnie lub uprzednio oporności na leki z grupy nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NNRTI) lub inhibitorów integrazy (INSTI) i bez niepowodzenia wirusologicznego w wywiadzie, związanego z zastosowaniem tych leków.** Powyższa populacja stanowi równocześnie populację pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana oraz populację docelową, wskazaną w analizach jako tę, dla której produkt leczniczy Vocabria mógłby być finansowany ze środków publicznych [2].

### 2.2. Definicja

W poniższej tabeli przedstawiono podstawowe aspekty rozważanego problemu zdrowotnego:

Tabela 1. Zdefiniowanie problemu zdrowotnego [3, 4, 5, 6, 7]

Parametr	Wartość
Definicja jednostki chorobowej	Ludzki wirus niedoboru (upośledzenia) odporności typu 1 (HIV-1)
Ogólna klasyfikacja jednostki chorobowej	Wirus wywołujący AIDS, z rodziny retrowirusów
Kod ICD-10	B20 - B24
Klasyfikacja WHO / CDC	WHO i CDC klasyfikują osoby zakażone HIV na kategorie A1-C3 na podstawie obrazu klinicznego i liczby komórek CD4 (szerszej opisane w rozdziale 2.4)

Analizowany problem zdrowotny dotyczy zakażenia **ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1** (z ang. *Human Immunodeficiency Virus, HIV-1*), który atakuje układ odpornościowy i osłabia system obrony immunologicznej. Pojęcie „HIV”, używane bez określonego typu odnosi się do typu 1 wirusa. Na podstawie cech genetycznych i różnic antygenowych wyróżnia się dwa typy wirusa: **HIV-1** i **HIV-2**. Rozpowszechnienie na świecie wirusa typu pierwszego jest znacznie większe niż HIV-2. W Europie zarejestrowano jedynie pojedyncze przypadki zakażenia wirusem typu drugiego. Zakażenie ludzkim wirusem nabytego niedoboru odporności to choroba przewlekła, która atakuje przede wszystkim komórki układu odpornościowego – białe krwinki (limfocyty T CD4, monocyty, makrofagi), zlokalizowane we krwi, szpiku kostnym, przewodzie pokarmowym i ośrodkowym układzie nerwowym. Przebieg zakażenia jest uwarunkowany czynnikami zależnymi od gospodarza i od drogi zakażenia oraz tego, które białe krwinki pierwsze ulegną zakażeniu. Postęp choroby prowadzi do stałego zmniejszania się liczby białych krwinek i intensyfikacji namnażania się wirusa. Najbardziej zaawansowanym etapem nieleczzonego zakażenia HIV jest **zespół nabytego niedoboru odporności**, czyli **AIDS** (z ang. *Acquired Immunodeficiency Syndrome* lub *Acquired Immune Deficiency Syndrome*). Zwykle po 8-10 latach od zakażenia dochodzi do rozwoju AIDS. Cechą charakterystyczną, na podstawie której w Europie rozpoznaje się AIDS, jest wystąpienie u osoby zakażonej określonej choroby oportunistycznej. Jest to stan zwiększonej podatności organizmu na wszelkie czynniki chorobotwórcze oraz zwiększonego ryzyka rozwoju choroby nowotworowej [7, 8, 9, 10].



### 2.3. Etiologia i patogeneza

W początkach epidemii, kiedy nie było możliwości leczenia przyczynowego, AIDS był chorobą śmiertelną. Stosowanie skutecznej terapii antyretrowirusowej (z ang. *Standard antiretroviral therapy*, w skrócie: ART), pozwoliło na zahamowanie namnażania się (supresji) wirusa, poprawę funkcji układu odpornościowego a HIV, choć nieuleczalny, stał się zakażeniem przewlekłym, pozwalającym na życie tak długie, jak u osób niezakażonych [9].

Wykazano, że nieznaną jeszcze czynnik zakaźny powodujący AIDS przenosi się tylko trzema drogami:

- przez kontakt z krwią i czynnikami krwiopochodnymi,
- przez kontakty seksualne (waginalne, oralne, analne),
- wertykalnie (matka zakażona wirusem HIV może zakażić swoje dziecko w czasie ciąży, porodu lub podczas karmienia piersią).

Przez ponad 30 lat trwania epidemii nie zidentyfikowano innych dróg przenoszenia się choroby [9, 12]. Potencjalnym źródłem wirusa może być również płyn mózgowo-rdzeniowy, płyn stawowy, płyn opłucnowy, płyn otrzewnowy i płyn osierdziowy, choć zakażenie za pośrednictwem tego typu materiału biologicznego jest bardzo mało prawdopodobne [6, 12, 13].

Wirus wnika do wnętrza komórek układu odpornościowego, niszcząc i upośledzając ich funkcję. W miarę postępu choroby układ odpornościowy słabnie, a osoba zainfekowana staje się bardziej podatna na rozwój chorób oportunistycznych, w szczególności infekcji i nowotworów. Komórkami, które szczególnie są narażone na zakażenie są makrofagi i aktywowane limfocyty T. Zainfekowane komórki uwalniają wiriony przez pączkowanie lub ulegają lizie z uwolnieniem nowych wirionów, które w dalszej kolejności infekują kolejne komórki. Niekiedy zainfekowane komórki przenoszone są naczyniami limfatycznymi do węzłów chłonnych, gdzie mogą przebywać w stanie utajonym. Proces namnażania i rozprzestrzeniania się wirusa w organizmie osoby zakażonej przebiega w siedmiu etapach, zwanych cyklem życia HIV. Są to: związanie, fuzja, odwrotna transkrypcja, integracja, replikacja, tworzenie niedojrzałej formy i pączkowanie. W organizmie zainfekowanym liczba komórek zakażonych w porównaniu z liczbą wolnych cząstek wirusa jest znacząco wyższa, ponieważ zakażenie komórki zwiększa jego zdolność przetrwania. Warto jednak zwrócić uwagę, iż liczba cząstek HIV zdolnych do zakażenia jest zmienna w zależności od fazy choroby (w okresie ostrej choroby retrowirusowej oraz AIDS jest ona najwyższa). Charakterystycznymi cechami pierwotnego zakażenia HIV jest wysoka wiremia oraz przejściowe zmniejszenie liczby limfocytów T CD4+ we krwi obwodowej, a w większości przypadków, wystąpienie objawów ostrej choroby retrowirusowej. W najbardziej zaawansowanym stadium zakażenia HIV dochodzi do rozwoju AIDS [8, 14, 15, 16, 17, 18].

### 2.4. Przebieg naturalny choroby, obraz kliniczny, rokowanie, jakość życia, niezaspokojone potrzeby

#### Przebieg naturalny i obraz kliniczny choroby

Przebieg zakażenia HIV jest bardzo zróżnicowany i zależy od czasu trwania oraz stopnia upośledzenia układu odpornościowego [16]. **Początkowo przebieg jest bezobjawowy lub skąpoobjawowy, co utrudnia wczesne rozpoznanie choroby.** Niemal od początku epidemii AIDS utworzono systemy klasyfikacji stadiów zakażenia do celów nadzoru epidemiologicznego. Najczęściej używana na świecie jest klasyfikacja CDC, którą przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 2). W Europie (także w Polsce) AIDS rozpoznaje się wyłącznie po definitywnym rozpoznaniu jednej z chorób wskaźnikowych zespołu nabytego niedoboru odporności [16, 19].



Tabela 2. Klasyfikacja stadiów zakażenia HIV (CDC, 1992) [19]

Kryteria laboratoryjne (komórki CD4/ $\mu$ l)	Kryteria kliniczne		
	A Faza bezobjawowa, ostra (pierwotna), infekcja HIV lub PGL (przetrwała uogólniona limfadenopatia (ang. <i>persistent generalized lymphadenopathy</i> ))	B Faza objawowa (nie A i nie C)	C Choroby wskaźnikowe AIDS (u osób z potwierdzonym zakażeniem HIV)
$\geq 500/\mu$ l ( $\geq 29\%$ )	A1	B1	C1
200-499/ $\mu$ l (14-28%)	A2	B2	C2
<200/ $\mu$ l (<14%)	A3	B3	C3

Okres kliniczny A (wg CDC) zakażenia HIV jest wczesną fazą, o niespecyficznych objawach, w której wyróżnić można trzy stany chorobowe: ostrą chorobę retrowirusową, przetrwałą uogólnioną limfadenopatię oraz okres bezobjawowy zakażenia [10].

- Ostra choroba retrowirusowa** rozwija się u większości osób zakażonych w ciągu 2-4 tygodni od ekspozycji na materiał zakaźny. Objawy występują nagle i utrzymują się przez około 3 tygodnie. Przebiega najczęściej z gorączką (u ok. 75-85% chorych), nudnościami (70%), bólami mięśniowo-stawowymi (60%), wysypką grudkowo-plamistą z wykwitami o średnicy 0,5-1 cm na twarzy, tułowiu i dłoniach (60%), bólem głowy (50%), bólem gardła (45%), powiększeniem węzłów chłonnych (40%), bólem brzucha z biegunką i utratą apetytu. Charakterystyczna, często opisywana triada objawów – gorączka, zapalenie gardła i powiększenie węzłów chłonnych nie występuje u wszystkich zakażonych pacjentów. Skąpoobjawowy przebieg choroby powoduje „uśpienie czujności” zakażonego, który nie zgłasza się na test w kierunku HIV. Należy zwrócić również uwagę na fakt, iż ostra choroba retrowirusowa może mieć również przebieg bezobjawowy, co przy braku świadomości związanej z ryzykownym zachowaniem powoduje, że zakażenie jest wykrywane późno, już w zaawansowanym stadium. W przebiegu ostrej choroby retrowirusowej **zakażeni mają bardzo wysoką wiremię HIV, dlatego ich płyny fizjologiczne zawierające wirusa** (krew, nasienie, wydzielina z pochwy, mleko) **są wysoce zakaźne**. U większości chorych dochodzi do gwałtownego zmniejszenia liczby limfocytów CD4, co może wiązać się z wystąpieniem chorób oportunistycznych już na wczesnym etapie zakażenia. Nasilone i przedłużające się objawy ostrej choroby retrowirusowej wskazują na duże ryzyko szybkiej progresji zakażenia do AIDS [10].
- Limfadenopatia**, czyli przetrwałe uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, zazwyczaj rozwija się w ciągu kilku miesięcy po zakażeniu. Definiuje się ją jako: powiększenie węzłów chłonnych >1cm, co najmniej w dwóch okolicach poza pachwinami, utrzymujące się ponad 3 miesiące. Najczęściej powiększeniu ulegają węzły szyjne i pachowe [10].
- Po okresie ostrego objawowego lub bezobjawowego zakażenia HIV dochodzi do częściowej odbudowy układu immunologicznego, jednak nie na takim poziomie jak przez zakażeniem. Równocześnie obserwuje się spadek wiremii. Chory wchodzi w okres **bezobjawowego zakażenia**, które trwa zwykle 8-10 lat. W tym okresie jedynym objawem choroby może być utrzymujące się powiększenie węzłów chłonnych. Niestety, w przebiegu bezobjawowego zakażenia HIV dochodzi do powolnego zmniejszania się liczby limfocytów CD4 oraz postępującego upośledzenia odporności, które zaś prowadzi do wystąpienia objawów chorób uznanych za **wskaźnikowe choroby AIDS (okres kliniczny C)**. Pomiędzy wczesnym okresem choroby retrowirusowej a progresją do AIDS, mogą wystąpić różne schorzenia i stany związane z zakażeniem HIV lub wskazujące na



upośledzenie odporności oraz choroby, których przebieg kliniczny bądź leczenie mogą być powikłane lub utrudnione z powodu zakażenia HIV. Stadium to określane bywa okresem klinicznym B [10].

**Stadium kliniczne B** głównie charakteryzuje się występowaniem zakażeń oportunistycznych, będących konsekwencją zmniejszonej liczby limfocytów T CD4+. Do innych oznak należą:

- objawy ogólne, jeśli nie mogą zostać przypisane żadnej określonej chorobie i utrzymują się przynajmniej przez miesiąc, jak gorączka  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$  lub przewlekła biegunka utrzymująca się około jednego miesiąca,
- choroby zapalne miednicy, szczególnie, gdy powikłane są ropniami jajników lub jajowodów,
- angiomatoza bakteryjna (*angiomatosis bacillaris*),
- kandydoza jamy ustnej lub pochwy (przewlekłe nawracająca lub źle reagująca na leczenie),
- dysplazja, rak szyjki macicy (*in situ*),
- infekcja *Herpes zoster* (>2 dermatomy, >2 epizody),
- idiopatyczna czerwienica trombocytopeniczna,
- listerioza,
- leukoplakia włochata jamy ustnej,
- neuropatie obwodowe,
- inne choroby, które nie definiują AIDS, przypisywane infekcji HIV i wskazujące na znaczne upośledzenie odporności komórkowej [19].

Do chorób wskaźnikowych AIDS w **stadium klinicznym C** (u osób z potwierdzonym zakażeniem HIV) zalicza się zakażenia (m.in. zakażenie mykobakteriami, zakażenie *M. tbc* – płuc lub pozapłucne), zapalenia (oskrzeli, płuc, przełyku), nowotwory (m.in. mięsak Kaposiego, inwazyjny rak szyjki macicy czy chłoniaki) oraz zespoły związane z HIV (encefalopatia czy zespół wyniszczenia związany z HIV) [9, 16, 19].

Światowa Organizacja Zdrowia również opracowała **klasyfikację stadiów zakażenia HIV** (Tabela 3), która określa stopnie immunosupresji w oparciu o liczbę limfocytów CD4+. Należy zauważyć, że immunologiczna ocena zaawansowania choroby zmienia się wraz z powodzeniem ART [20].

**Tabela 3. Klasyfikacja WHO, określająca stopień immunosupresji [20]**

Immunosupresja	Liczba limfocytów CD4+
Nieznaczna	$>500/\text{mm}^3$
Łagodna	$350-499/\text{mm}^3$
Zaawansowana	$200-349/\text{mm}^3$
Ciężka	$<200/\text{mm}^3$

Jedynym sposobem potwierdzenia bądź wykluczenia zakażenia jest wykonanie **testu diagnostycznego** wykrywającego obecność albo brak przeciwciała anti-HIV lub antygeny p24 HIV-1/2. Zakażenie HIV jest często diagnozowane za pomocą szybkich testów diagnostycznych (z ang. *Rapid Diagnostic Tests*, w skrócie: **RDT**) lub testów immunoenzymatycznych (z ang. *Enzyme Immunoassay*, w skrócie: **EIA**). Okno serologiczne w przypadku testów wykrywających tylko przeciwciała trwa zazwyczaj od 2. do 6. tygodni, w przypadku testów wykrywających jednocześnie antygen i przeciwciała, okno serologiczne skraca się do 14-17 dni. Jeśli osoba po potencjalnym narażeniu na zakażenie HIV wykona test zbyt wcześnie, to jego wynik będzie ujemny pomimo istniejącego zakażenia. Oficjalnie uznanym okresem "okna serologicznego" w diagnostyce HIV jest 12 tygodni. Negatywny wynik testu przesiewowego wykonanego po okresie 12. tygodni od ekspozycji wyklucza możliwość zakażenia HIV. Aczkolwiek istnieje możliwość wydłużenia czasu serokonwersji w przypadku, gdy występuje u pacjenta koinfekcja



HIV i HCV, EBV lub CMV. Zgodnie z zaleceniami amerykańskiego CDC każda osoba w wieku 13-64 lata powinna przynajmniej raz w życiu wykonać badanie w kierunku zakażenia HIV [10, 22, 32].

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS, jak i WHO oraz EACS zalecają stosowanie terapii antyretrowirusowej (ART) u wszystkich pacjentów z potwierdzonym zakażeniem HIV. Zalecana jest także **profilaktyka przedekspozycyjna** zakażenia HIV (z ang. *Pre-exposure prophylaxis*, w skrócie: **PrEP**), czyli stosowanie leków antyretrowirusowych u osób niezakażonych, z grup wysokiego ryzyka, w celu zmniejszenia ryzyka nabycia zakażenia. W przypadku laboratoryjnego potwierdzenia zakażenia i/lub rozpoznania ostrej choroby retrowirusowej zaleca się rozpoczęcie leczenia antyretrowirusowego [4, 10, 32].

### Rokowanie

Aktualne podejście do leczenia pacjentów z HIV-1 opiera się na złożonej terapii antyretrowirusowej (**cART**), która zmniejsza zachorowalność oraz śmiertelność związaną z HIV na wszystkich etapach choroby. Decyzja o rozpoczęciu cART podejmowana jest wspólnie przez pacjenta i lekarza. Ponieważ w momencie rozpoczynania cART u pacjenta w przewlekłej fazie zakażenia wiadomo, że będzie to leczenie długotrwałe, przez całe życie, warto, aby pacjent miał wiedzę na temat swej terapii, rozumiał, dlaczego leczenie to rozpoczyna i z czego wynika wybór leków. Musi też wiedzieć, że najważniejszym warunkiem powodzenia terapii jest systematyczne przyjmowanie leków i niepomijanie dawek. Leczenie antyretrowirusowe rozpoczęte w przewlekłej fazie infekcji prowadzi się przez całe życie pacjenta lub do momentu, kiedy pojawią się leki, które umożliwią eradykację zakażenia. Wczesne rozpoczęcie leczenia cART umożliwia ponadto utrzymanie właściwej opieki nad pacjentem i zmniejsza ryzyko rozpoczęcia leczenia w zaawansowanym okresie zakażenia HIV. **Skuteczność terapii** definiuje osiągnięcie supresji wirusologicznej oznaczającej osiągnięcie HIV RNA <50 kopii/ml po 6 miesiącach leczenia. Niezwykle ważny jest dobór schematu leczenia w oparciu o indywidualne podejście do każdego pacjenta uwzględniające jego styl życia, współistniejące choroby oraz możliwe interakcje lekowe. Podczas wyboru odpowiedniego schematu ART należy też uwzględnić satysfakcję pacjentów z leczenia, gdyż zmiana terapii wskutek występujących zdarzeń niepożądanych może istotnie poprawić jakość życia [9, 32].

### Jakość życia

Obecnie dostępne leki nie pozwalają na całkowite wyleczenie zakażenia HIV, natomiast dostępne są terapie antyretrowirusowe (ang. *Anti-Retroviral Therapy*, w skrócie: **ARV**), których celem jest długofalowe zahamowanie replikacji wirusa HIV. Rozpoczęte leczenie musi być kontynuowane przez całe życie osoby zakażonej [22]. Celem terapii jest zahamowanie namnażania się wirusa, spowolnienie postępu choroby, zapobieganie rozwojowi chorób oportunistycznych i poprawa jakości życia oraz przedłużenie czasu przeżycia chorego. Szacuje się, że większość pacjentów regularnie zgłaszających się na wizyty kontrolne i przyjmujących zleczone leki ma szansę dożyć wieku średniej populacyjnej. W stosunku do zakażenia HIV używa się czasem terminu „**funkcjonalne wyleczenie**”, który oznacza, że osoba zakażona HIV ma rodzinę, zdrowe dzieci, jest aktywna zawodowo, pod warunkiem, iż regularnie przyjmuje leki antyretrowirusowe. Nowoczesna, wysoce skuteczna, skojarzona terapia antyretrowirusowa, ciągle doskonalona, mimo że nie jest w stanie wyeradykować całkowicie wirusa z zakażonego organizmu, to jednak znamienne zminimalizowała progresję samego zakażenia i śmiertelność związaną z chorobą. Wpłynęła też korzystnie na **jakość życia** osób w takim stopniu, że mogą one żyć zarówno produktywnie, jak i twórczo w pełnym zakresie zawodowo-społecznym, a także rodzinnym. Nielezione zakażenie HIV prowadzi do zgonu u 90% zakażonych w ciągu 8-10 lat [9, 10].

Zakażenie HIV jest stanem, który w sposób poważny i najczęściej jednak negatywny wpływa na **jakość życia** osoby seropoztywnej. Przy czym wpływ ten jest znacznie bardziej złożony, niż w przypadku większości innych chorób. Pierwszy aspekt jest czysto medyczny. Zakażenie ma charakter przewlekły, trwa całe życie. Chorzy mogą odczuwać niepewność co do długości swego życia. Zakażeni doświadczają zdecydowanie gorszego funkcjonowania fizycznego w porównaniu do populacji ogólnej, natomiast wszyscy pacjenci z HIV niezależnie od tego jakie objawy im towarzyszą, skarżą się na gorsze samopoczucie emocjonalne. Współwystępujące choroby, towarzyszące zakażeniu oraz dodatkowo depresja przyczyniają się do pogorszenia jakości życia pacjentów



i wpływają na funkcjonowanie fizyczne, jak i społeczne oraz ogólny stan zdrowia. Poza medycznymi aspektami zakażenia wpływającymi negatywnie na jakość życia, bardzo dużą rolę odgrywają aspekty pozamedyczne. Pacjenci z HIV borykają się z licznymi problemami społecznymi, takimi jak: stygmatyzacja, nietolerancja, ubóstwo, depresja, nadużywanie substancji uzależniających, jak również kulturowe uprzedzenia, które znacznie wpływają na jakość życia. Osobom z potwierdzonym zakażeniem HIV bardzo często towarzyszy też stres. Ma to związek z dużą liczbą czynników stresogennych, m.in. sztywnym schematem leczenia, skutkami ubocznymi terapii, objawami fizycznymi oraz czynnikami pośrednimi, do których można zaliczyć stygmatyzację, izolację oraz wyzwania emocjonalne i fizyczne. Wstępne badania sugerują, iż stres może przyczynić się do szybszego rozprzestrzeniania się wirusa, ograniczenia skuteczności leczenia i gorszego przestrzegania schematu leczenia [21, 22, 26].

Zgodnie z wynikami badania/kwestionariusza Magdaleny Ankiersztein-Bartczak do pracy doktorskiej „Psychospołeczna sytuacja osób żyjących z HIV i chorych na AIDS w Polsce” przeprowadzonego na grupie 545 osób (wiek 16-71 lat) żyjących z HIV w Polsce zakażenie najbardziej wpływa na funkcjonowanie w rolach społecznych. Osoby seropoztywne po otrzymaniu diagnozy, w większości przypadków, pozostają z tą informacją same. Grono osób, którym mogą i chcą powiedzieć o zakażeniu jest bardzo wąskie. Ukrywanie tej informacji przyczynia się do izolacji społecznej. Osoby z HIV świadomie rezygnują ze spotkań ze znajomymi i ograniczają kontakty z rodziną. Bardzo trudno jest im znaleźć partnera życiowego. Dla wielu fakt ujawnienia swojego statusu jest tak dużą barierą, że nawet nie próbują nawiązać bliższej relacji z inną osobą. Badania potwierdzają, że mimo iż od wielu lat HIV jest traktowane jak choroba przewlekła i są skuteczne leki hamujące jej rozwój, po otrzymaniu diagnozy osoby seropoztywne wykazują skłonności samobójcze. Negatywny wpływ na jakość życia osób seropoztywnych ma nastawienie społeczne i lęk przed odrzuceniem. Stereotypy i uprzedzenia dotyczące chorych są bardzo głęboko zakorzenione w świadomości społecznej, przez co ulegają im nawet najbliżsi osób seropoztywnych. Zgodnie z wynikami badania co trzecia osoba z zakażeniem nie mówi o nim z obawy przed odrzuceniem i gorszym traktowaniem. Z ankiety wynika, że 46% respondentów było dyskryminowanych w swoim życiu z powodu choroby. Co więcej według badań osoby, które ukrywają, iż są zakażone wirusem HIV, wykazują największą skłonność do samopiętnowania. Pozytywny wynik testu budzi negatywne emocje u niemal całego społeczeństwa. Osoby seropoztywne czują się dyskryminowane i spotykają się z odrzuceniem społecznym, mimo zdecydowanego rozwoju wiedzy medycznej. Dyskryminacja dotyczy nie tylko chorych, ale również ich rodzin. Wyleczenie z zakażenia HIV nie jest jeszcze możliwe, ale informacja o zakażeniu wirusem nie stanowi nieuchronnego wyroku przyspieszonej śmierci. Dzięki terapiom antyretrowirusowym osoby z HIV mają przed sobą długie lata w relatywnie dobrej kondycji i nie muszą rezygnować z pracy czy dalszych planów na życie. Obowiązujące w Polsce prawo pozwala im tak samo funkcjonować w społeczeństwie, jak i innym ludziom. Jedynym ograniczeniem jest obowiązek informowania partnerów seksualnych o swoim zakażeniu. Pacjenci zapytani w badaniu przeprowadzonym przez IQS na zlecenie GSK „Perspektywa osób żyjących z HIV w Polsce oraz ich podejście do farmakoterapii antyretrowirusowej” o to, jak oceniają jakość swojego życia, w 7 przypadkach na 10 odpowiedzieli, że dobrze. Pomimo dobrej oceny jakości swojego życia, osoby zakażone HIV przyznają, że pozytywny status serologiczny ma wpływ na ich codzienne funkcjonowanie. Równocześnie wskazali, że mają pełną świadomość ograniczeń, jakie narzuca na nich codzienność związana z chorobą. Ponad połowa badanych (54%) przyznaje, że życie z wirusem HIV wiąże się z przywiązywaniem większej uwagi do stanu ich zdrowia [1, 7, 10, 22, 25, 29, 39].

### **Niezaspokojone potrzeby medyczne**

Zakażenie wirusem HIV to jedna z wielu chorób, w obszarze których nadal istnieją **niezaspokojone potrzeby medyczne**. Rozpoznanie potrzeb, zwłaszcza niezaspokojonych, jest istotne ze względu na ich powiązania między innymi ze stanem zdrowia, jakością życia oraz wydatkami dotyczącymi opieki zdrowotnej [28]. W przypadku zakażenia wirusem HIV można powiedzieć o niezaspokojeniu potrzeb w odniesieniu do całej kaskady związanej z leczeniem i postępowaniem, począwszy od tego, że bardzo wiele osób żyjących z wirusem HIV jest niezdiagnozowanych, niepoddanych leczeniu lub nie osiągnęło supresji wirusologicznej [27]. Według szacunków



WHO w 2016 roku leczenie ARV otrzymało 53% osób żyjących z HIV na świecie [4]. Jednocześnie obserwowany jest na całym świecie spadek wskaźnika rocznej śmiertelności związanej z AIDS z 2,3 mln w 2005 roku do ok. 1,1 mln w 2015 roku, który przekłada się na nowe wyzwania terapeutyczne związane z populacją pacjentów z HIV w podeszłym wieku oraz z wydłużeniem okresu postępowania z chorobą. Skojarzone, silnie działające leczenie antyretrowirusowe radykalnie poprawiło rokowania osób żyjących z HIV, sprawiło, iż żyją oni dłużej, poprawia się im jakość ich życia oraz zmniejszają koszty opieki medycznej. Z prowadzonych obserwacji pacjentów leczonych ARV wynika, że życie pacjentów ulega wydłużeniu nawet do wieku naturalnej śmierci. Nadal jednak istnieje ciągła potrzeba upraszczania stosowanych schematów i wprowadzania nowych, lepiej tolerowanych leków, tak aby zmniejszyć ryzyko występowania toksyczności oraz zapewnić możliwie wysoką adherencję wśród leczonych pacjentów [29].

## 2.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Monitorowanie sytuacji epidemiologicznej zakażenia HIV stanowi istotny element planowania i ewaluacji profilaktyki oraz systemu opieki nad osobami zakażonymi, włączając w to program leczenia [32].

Z danych UNAIDS dotyczących epidemii HIV wynika, że w 2018 roku na świecie żyło 37,9 milionów [32,7-44,0] osób HIV+, zakażenie HIV rozpoznano u ok. 1,7 miliona [1,4-2,3], 770 tys. chorych zmarło z powodu AIDS. Każdego dnia zakaża się około 7 tysięcy osób, a około 5 tysięcy umiera z przyczyn związanych z zakażeniem [31, 40, 95].

W czerwcu 2019, 24,5 miliona [21,6-25,5] osób żyjących z HIV miało dostęp do terapii ARV, w porównaniu do 23,3 miliona [20,5-24,3] w roku 2018 oraz 7,7 miliona [6,8-8,0] w roku 2010. W roku 2018 ok. 62% [47-74%] wszystkich osób żyjących z HIV miało dostęp do terapii ARV.

- 62% [47-75%] osób dorosłych od 15 r.ż. HIV+ korzystało z terapii ARV, ale już tylko
- 54% [37-73%] dzieci wieku od 0–14 lat miało do niej dostęp.
- 68% [52-82%] dorosłych kobiet > 15 r.ż. korzystało z terapii ARV, ale zaledwie
- 55% dorosłych mężczyzn > 15 r.ż. [41-68%] miało do niej dostęp [95].

Coraz więcej państw dąży także do osiągnięcia celu wytyczonego przez UNAIDS zakładającego, że do roku 2025:

- 95% osób zagrożonych zakażeniem wirusem HIV będzie stosowało odpowiednią, ukierunkowaną i skuteczną profilaktykę przedekspozycyjną (PrEP),
- 95% partnerów osób żyjących z HIV będzie znało swój status HIV,
- 95% partnerów osób żyjących z HIV, którzy będą znać swój status, otrzyma leczenie ARV,
- 95% wszystkich osób leczonych antyretrowirusowo osiągnie supresję wirerii,
- 95% kobiet w ciąży, kobiet karmiących będzie miało dostęp do usług w zakresie diagnostyki i leczenia HIV w celu wyeliminowania transmisji wertykalnej zakażenia HIV u dziecka,
- 95% kobiet w wieku rozrodczym będzie miało dostęp do usług w zakresie diagnostyki i leczenia HIV oraz zdrowia seksualnego i reprodukcyjnego [41].

Zgodnie z danymi UNAIDS oraz WHO [95, 35] na temat stopnia osiągnięcia ww. celu w 2019 roku:

- 79% [67-92%] osób żyjących z HIV znało swój status serologiczny,
- 78% z nich [68-82%] było objętych terapią ARV,
- 86% z nich [72-92%] osiągnęło supresję wirusologiczną.

W ciągu ostatniej dekady liczba przypadków AIDS w UE/EOG stale spadała, podczas gdy na wschodzie Europy prawie się podwoiła. Ogólnie, zapadalność na AIDS w regionie europejskim ustabilizowała się, a nawet spadła nieznacznie o 7% między 2012 a 2017 rokiem. W regionie europejskim (30 krajów UE) w 2017 roku, odnotowano 25 353 nowe zakażenia HIV (wskaźnik rozpoznawalności 6,2 na 100 000 mieszkańców). Najwyższy wskaźnik odnotowano na Łotwie (18,8 - 371 zakażeń HIV) i w Estonii (16,6 - 219 zakażeń HIV), natomiast najniższy na Słowacji (1,3 - 70 zakażeń HIV) oraz na Słowenii (1,9 - 39 zakażeń HIV) [34].

Liczba zgonów z powodu AIDS spadła o ponad 56% od momentu kiedy to w roku 2004 osiągnęła swoją najwyższą wartość. W roku 2018 770 000 [570 000-1,1 miliona] osób zmarło z powodu AIDS, w porównaniu do 1,7 miliona [1,3-2,4] w roku 2004 oraz do 1,2 miliona [860 000-1,6 miliona] w roku 2010 [95].

Polska znalazła się na 10. miejscu wśród państw z najniższym wskaźnikiem nowych rozpoznań (wskaźnik rozpoznawalności 3,7 - 1 402 zakażenia HIV). W porównaniu z rokiem 2016 w 2017 roku odnotowano o 104 przypadki więcej, natomiast w porównaniu z medianą z lat 2011-2015 – o 27,5% więcej. Ponad 16% nowo wykrytych przypadków zostało zgłoszonych z opóźnieniem, tj. dopiero w 2018 roku. Wzrost liczby zakażeń zaobserwowano również wśród obcokrajowców: niemal 16% względem roku 2016 i ponad 132% względem średniej liczby zakażeń wśród imigrantów z lat 2011-2015 [34].

Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru NIZP-PHN informuje, że od wdrożenia badań w Polsce w roku 1985 do 31 grudnia 2019 roku (przy uwzględnieniu korekt i uaktualnień danych, w tym eliminacji podwójnie zarejestrowanych przypadków) wśród zarejestrowanych było:

- 25 544 zakażeń HIV ogółem,
- 3 768 ma AIDS,
- 1 429 chorych zmarło [30].

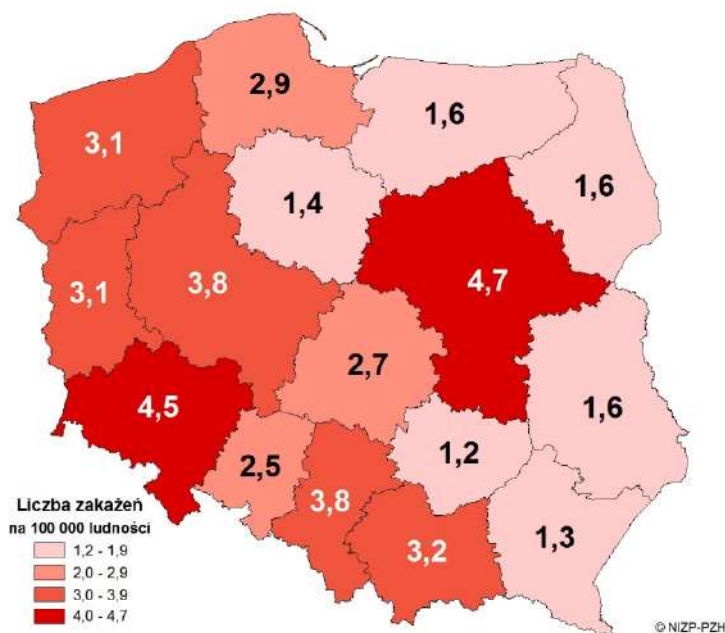
Według danych WHO światowy wskaźnik chorobowości (prewalencja) mieści się na poziomie 0,1% (szacunkowa liczba osób żyjących z HIV w wieku 15-49 lat w odniesieniu do ogółu populacji w tej grupie wiekowej) [29, 30].

Opierając się na analizie dynamiki wzrostu zakażeń HIV oraz sytuacji epidemiologicznej AIDS w Polsce, a także dotychczasowej dynamice wzrostu liczby osób chorych włączonych do terapii ARV w programie polityki zdrowotnej „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce na lata 2017-2021”, przyjęto że nastąpi wzrost liczby pacjentów o minimum 10% rocznie, jak miało to miejsce w ostatnich pięciu latach [29]. Oczywiście liczby te w wyniku niezgłaszania wszystkich przypadków zakażenia/zachorowania/zgonów mogą być niedoszacowane, a na skutek opóźnień w rejestracji nowo rozpoznanych zakażeń/zachorowań liczby te mogą ulec zmianie w kolejnych latach. Niewątpliwie jednak można zauważyć, że tendencja zachorowań i zgonów osób chorych na AIDS jest malejąca, w porównaniu z liczbą osób, które co roku dowiadują się o swoim zakażeniu wirusem. Statystycznie każdego dnia trzy osoby dowiadują się o zakażeniu HIV [29].



Na koniec października 2020 r. leczeniem ARV objętych było około 13 351 pacjentów, w tym 96 dzieci i 48 kobiet w ciąży. Leczenie jest prowadzone i finansowane w ramach programu zdrowotnego Ministra Zdrowia p.n. „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce na lata 2017-2021” [31].

Rysunek 1. Średnia roczna liczba nowo wykrywanych zakażeń HIV w latach 2014-2018, według województw. Dane wg stanu w dniu 04.08.2019 r. [30]



Zasady opieki medycznej nad pacjentami zakażonymi HIV, w tym leczenie antyretrowirusowe, są w Polsce opracowywane przez Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS w formie Rekomendacji. Wytyczne opracowywane są przez grupę ekspertów z różnych ośrodków leczących osoby z HIV/AIDS w Polsce. Opiekę nad osobami zakażonymi wirusem HIV reguluje Krajowy Program Zapobiegania Zakażeniom HIV i Zwalczenia AIDS. Program oparty jest na dokumencie Ministerstwa Zdrowia z 2016 roku – „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce na lata 2017-2021”. Polscy pacjenci żyjący z wirusem HIV, zgodnie z treścią obowiązującego Krajowego Programu Zapobiegania Zakażeniom HIV i Zwalczenia AIDS, mają zapewnioną opiekę medyczną, w ramach której otrzymują dostęp m.in. do bezpłatnej terapii antyretrowirusowej. Proces leczenia przebiega nie tylko zgodnie z wytycznymi krajowymi, ale także z wytycznymi obowiązującymi na poziomie europejskim. Raz w roku w zaleceniach Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) opisywane są nowe schematy leczenia antyretrowirusowego, uwzględniające innowacyjne leki ARV, które są na bieżąco rejestrowane w UE (Centralny Rejestr Leków). W uzasadnionych przypadkach (przy potwierdzonej lekooporności lub niepowodzeniu terapii), istnieje możliwość wprowadzania do leczenia w trakcie trwania danego programu zdrowotnego nowych leków antyretrowirusowych. Nowe schematy terapeutyczne wiążą się również z ograniczeniem działań niepożądanych terapii antyretrowirusowej, jak np.: zespołu lipodystrofii, hepatotoksyczności, nefrotoksyczności i neurotoksyczności [22, 29, 32].

## 2.6. Wielkość populacji docelowej







## 2.7. Aktualne postępowanie medyczne

Ze względu na dużą zmienność genetyczną wirusa, leczenie polega na stosowaniu kilku leków jednocześnie w ramach skojarzonej terapii antyretrowirusowej (cART). Obecnie istnieje kilka grup leków antyretrowirusowych, które dobierane są w określone kombinacje. Terapia antyretrowirusowa jest zawsze leczeniem skojarzonym z leków pochodzących co najmniej z dwóch różnych grup o różnym mechanizmie działania przeciwwirusowego. Ma to na celu zwiększenie działania przeciwwirusowego i zapobieganie rozwojowi mutacji wirusa opornego na leczenie. Zgodnie z zaleceniami ekspertów, jeżeli zapadła decyzja o rozpoczęciu leczenia, musi być ono systematycznie i nieprzerwanie kontynuowane do końca życia. Rozwój wirusa HIV może być zahamowany przez kombinowaną terapię składającą się obecnie z 2, 3 lub więcej leków antyretrowirusowych. Terapia ARV nie leczy, ale hamuje namnażanie się wirusa w ciele człowieka i umożliwia układowi odpornościowemu wzmocnienie i odzyskanie zdolności do zwalczania infekcji. Działanie ARV skutecznie zmniejsza także ryzyko przeniesienia wirusa na partnerów seksualnych. Jeśli partner z dodatnim wynikiem zakażenia HIV stosuje terapię ARV, prawdopodobieństwo przeniesienia zakażenia na partnera HIV-ujemnego można zmniejszyć nawet o 96% [9, 10, 29].

Celem leczenia ART jest:

- poprawa stanu zdrowia osób żyjących z HIV,
- odbudowa systemu odpornościowego (odbudowa populacji limfocytów T CD4),
- trwałe zmniejszenie liczby kopii HIV RNA w osoczu (zahamowanie replikacji),
- zmniejszenie ryzyka rozwoju AIDS,
- obniżenie poziomu zakaźności osoby zakażonej wirusem HIV,
- zmniejszenie ryzyka transmisji zakażenia na osoby niezakażone,
- przerwanie transmisji w populacji,
- wydłużenie czasu i poprawa jakości życia osoby chorej [29].

W Polsce, podobnie jak w wielu innych państwach Unii Europejskiej, terapia jest refundowana, zaś w Poradniach Nabytych Niedoborów Immunologicznych leki antyretrowirusowe są dostępne bezpłatnie [9, 10, 29].

Natychmiastowe rozpoczęcie leczenia u osób nowo zdiagnozowanych, niezależnie od liczby limfocytów T CD4 oraz stadium klinicznego, czy poziomu wirēmii, rekomendowane jest w wytycznych wydanych przez WHO [4]. Niniejsze zalecenie Światowej Organizacji Zdrowia uwzględnione zostało w wytycznych krajowych na terenie Europy, w tym również w Polsce oraz w programie polityki zdrowotnej, którego harmonogram został opracowany na lata 2017-2021. Krajowy Program polityki zdrowotnej pod nazwą: „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce na lata 2017-2021” opracowany został na podstawie materiałów przygotowanych przez Zespół do opracowania projektu polityki zdrowotnej „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce na lata 2017-2021”, powołanego Zarządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 9 listopada 2015 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 74) we współpracy z Krajowym Centrum ds. AIDS. Celem programu jest ograniczenie skutków epidemii HIV/AIDS, poprzez zapewnienie skutecznego leczenia antyretrowirusowego, wraz z monitorowaniem jego skuteczności u pacjentów zakażonych HIV i chorych na AIDS, powodujące zmniejszenie zapadalności i śmiertelności z powodu AIDS w populacji osób żyjących z HIV oraz zmniejszenie ich zakaźności dla populacji osób zdrowych w Polsce i tym samym ograniczenie transmisji wirusa (w tym szczepów lekoopornych) [29].

Decyzję o rozpoczęciu leczenia antyretrowirusowego podejmuje lekarz prowadzący indywidualnie danego pacjenta, po uwzględnieniu jego stanu klinicznego i chorób współistniejących. **PTN AIDS zaleca rozpoczęcie leczenia antyretrowirusowego w optymalnie krótkim czasie u wszystkich osób zakażonych HIV.** Wczesne rozpoczęcie terapii ART umożliwia utrzymanie właściwej opieki nad pacjentem i zmniejsza ryzyko rozpoczęcia leczenia w zaawansowanym okresie zakażenia HIV [32].

W poniższej tabeli przedstawiono zarejestrowane w Polsce leki antyretrowirusowe (w podziale na grupy) oraz ich (trzyliterowe) symbole.

**Tabela 4. Leki antyretrowirusowe zarejestrowane w Polsce [32]**

<b>NRTI - Nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy</b>
Abakawir (ABC)
Emtrycytabina (FTC)
Lamiwudyna (3TC)
Dizoproksyl tenofowir (TDF)
Alafenamid tenofowiru (TAF)
Azydetymidyna (AZT)
<b>NNRTI - Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy</b>
Efawirenz (EFV)
Etrawiryna (ETV)
Newirapina (NVP)
<b>Ryłpiwiryna (RPV)</b>
Dorawiryna (DOR)
<b>PI - Inhibitory proteazy</b>
Atazanawir (ATV)
Darunawir (DRV)
Fosamprenawir (FVP)
Lopinawir (LPV/r)
Ritonawir (RTV lub r)*
Sakwinawir (SQV)
Typranawir (TPV)
<b>FI - Inhibitory fuzji</b>
Enfuwirtyd (ENF)
<b>INSTI - Inhibitory integrazy</b>
Raltegrawir (RAL)
Elwitegrawir (EVG)
Dolutegrawir (DTG)
Biktegrawir (BIC)
<b>Inhibitory koreceptora CCR-5</b>
Marawirok (MVC)
<b>MAB - przeciwciała monoklonalne</b>



---

## Ibalizumab

---

\*Lek stosowany wyłącznie jako preparat wzmacniający

**Zalecane pierwszorazowe schematy leczenia zawierają dwa NRTI w połączeniu z: NNRTI lub PI wzmacnianym (bustowanym) rytonawirem (RTV)/kobicistatem (COBI) lub inhibitorem integrazy (INSTI).** Pod uwagę są brane jedynie leki zatwierdzone przez EMA. Najistotniejsze przy wyborze pierwszego schematu leczenia ARV jest jego skuteczność, tzn. zapewnienie długotrwałej supresji replikacji HIV. Dodatkowo wybierając schemat pierwszorazowy należy wziąć pod uwagę: choroby współistniejące (np. choroby wątroby, nerek), możliwe interakcje lekowe, styl życia pacjenta, potencjał do utrzymania adherencji do terapii oraz profil lekooporności. Wybór schematu leczenia powinien być zawsze indywidualizowany. Dla uproszczenia leczenia rekomendowane są preparaty złożone [9, 32].

Podstawą **skuteczności leczenia** jest regularne przyjmowanie leków i przestrzeganie reżimów terapeutycznych, czyli adherencja. Terapia skuteczna wirusologicznie oznacza osiągnięcie supresji wirusologicznej tzn. HIV RNA <50 kopii/ml w ciągu 6 miesięcy leczenia. W celu zapewnienia skutecznego i bezpiecznego leczenia ARV konieczne są regularne wizyty kontrolne pacjenta i wykonywanie badań laboratoryjnych. Po 4-8 tygodniach od włączenia leków antyretrowirusowych zaleca się wykonanie badania poziomu wirerii oraz badań laboratoryjnych oceniających dodatkowo profil bezpieczeństwa w zależności od stosowanego zestawu leków ARV. Następnie wiremia oznaczana jest co 3-6 miesięcy wraz z liczbą limfocytów CD4 i CD8, morfologią ogólną, AST, ALT, bilirubiną, kreatyniną, eGFR, lipidogramem, glikemią na czczo i badaniem ogólnym moczu. Dodatkowo raz w roku zaleca się oznaczanie przeciwciał anty-HCV i antygeny HBs (jeśli były negatywne) i wykonanie USG jamy brzusznej, a u kobiet również badania ginekologicznego. W przypadku niepowodzenia terapii przeprowadza się badania lekooporności (genotypowanie) [22, 32].

Najczęstszą przyczyną **niepowodzenia terapeutycznego** jest niewystarczające stężenie leków w organizmie wynikające m. in. z nieprzestrzegania zaleceń – brak „adherencji” lub interakcji międzylekowych, rzadziej toksyczność lub nietolerancja. Chory powinien przyjmować tabletki o określonych porach dnia. Raz wdrożona terapia nie może być przerwana bez rekomendacji lekarza. Na poziom adherencji może wpływać szereg czynników, m.in. demograficznych, psychologicznych, edukacyjnych, wcześniejszych doświadczeń z leczeniem oraz związanych z relacją pacjent-lekarz. Konsekwencje niesystematycznego przyjmowania leków są szybko widoczne w postaci nawrotów oznaczalnej wirerii, a następnie spadku miana limfocytów CD4 i często warunkują konieczność zmiany terapii. Wyniki badania rynku przeprowadzonego przez IQS na zlecenie GSK „Perspektywa osób żyjących z HIV w Polsce oraz ich podejście do farmakoterapii antyretrowirusowej” wskazują, że pacjenci dosyć często decydują się na przerwanie rozpoczętego leczenia (38%), 45% z nich decyduje o przerwaniu leczenia podjęło więcej niż raz, w 34% przypadków uzasadniając to zmęczeniem przyjmowaną terapią (ang. *pill fatigue*). Długotrwałe przyjmowanie leków wiąże się z większym ryzykiem długoterminowej toksyczności i ryzykiem wystąpienia zaburzeń funkcjonowania różnych narządów i układów, m.in. przewodu pokarmowego, nerek, układu kostnego, układu krążenia czy wystąpieniem zaburzeń metabolicznych. Jedynie 7% uczestników badania nie miało żadnych obaw związanych z długoletnim leczeniem, a 3% nie posiada żadnej wiedzy na temat działań niepożądanych związanych z długotrwałym przyjmowaniem leków ARV [9, 22, 39].

Niepowodzenie leczenia może wiązać się z ryzykiem wystąpienia **oporności na leki**. Niepowodzenie immunologiczne oznacza brak odbudowy populacji limfocytów CD4 lub dalsze obniżanie się liczby/odsetka CD4 w trakcie leczenia antyretrowirusowego. Niepowodzenie kliniczne obecnie zdarza się bardzo rzadko, oznacza progresję kliniczną (wg klasyfikacji CDC). Dobór terapii ART powinien uwzględniać barierę genetyczną, ale i wcześniejsze niepowodzenia terapeutyczne oraz mutacje warunkujące lekooporność zidentyfikowane w przeszłości. Warty podkreślenia jest również fakt, iż **lekooporność HIV ulega archiwizacji**, co oznacza, że warianty odporne, mimo ich supresji są dalej obecne i mogą ograniczać skuteczność kolejnych terapii ARV. Selekcja mutacji warunkujących lekooporność wiąże się nie tylko z koniecznością stosowania bardziej zaawansowanych schematów terapeutycznych, zwiększa również bezpośrednio koszt prowadzonego leczenia, stąd ogromna potrzeba zapewnienia nowoczesnego, zoptymalizowanego leczenia z wysoką barierą dla lekooporności [29, 32].



## Rekomendacje kliniczne

**Rekomendacje** dotyczące monitorowania i rozpoczynania leczenia cART, zasad opieki nad osobami zakażonymi HIV oraz najnowszych danych z zakresu problematyki HIV/AIDS publikowane są cyklicznie i uaktualniane przez poniższe organizacje i stowarzyszenia:

- **Świat:** Światowa Organizacja Zdrowia, *World Health Organization*, w skrócie: WHO,
- **Europa:** Europejskie Towarzystwo Kliniczne AIDS, *European AIDS Clinical Society*, w skrócie: EACS,
- **Polska:** *Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS*, w skrócie: PTN AIDS,
- **Francja:** *The French National AIDS & Viral Hepatitis Council*, w skrócie: CNS,
- **Włochy:** *The Italian Society of Infectious and Tropical Diseases*, w skrócie: SIMIT,
- **Niemcy:** *Deutsche AIDS-Gesellschaft*, w skrócie: DAIG,
- **Wielka Brytania:** *British HIV Association*, w skrócie: BHIVA oraz  
*British Columbia Centre for Excellence in HIV/AIDS*, w skrócie: BC-CFE,
- **Hiszpania:** *Grupo de Estudio de la SEIMC*, w skrócie: GeSIDA,
- **Norwegia:** *Norsk forening for infeksjonsmedisin*, w skrócie: NFIM
- **Szwecja:** *Referensgruppen för Antiviral Terapi*, w skrócie: RAV
- **USA:** *U.S. Department of Health and Human Services*, w skrócie: DHHS oraz  
*International Antiviral Society-USA*, w skrócie: IAS-USA.

Wytyczne kliniczne towarzystw i organizacji zajmujących się szeroko pojętym problemem HIV, m.in. rekomendacje Europejskiego Towarzystwa Klinicznego ds. AIDS czy Światowej Organizacji Zdrowia stosują wielopoziomowe poziomy zaleceń i ocen kierując się siłą dowodów naukowych, które dostosowano do potrzeb praktyki klinicznej leczenia pacjentów zakażonych HIV. Wszystkie wytyczne dotyczące leczenia mają charakter naukowy i uaktualniane zależnie od potrzeb w różnych okresach czasowych. Zostały one opracowane przez wiodących ekspertów klinicznych i badaczy. Klinicyści, którzy przestrzegają tych wytycznych, mają pewność, że podejmują decyzje dotyczące leczenia w oparciu o najlepsze dowody naukowe. Wszystkie uwzględnione dokumenty zaznaczają konieczność indywidualizacji leczenia, ze względu na m.in. potencjalne interakcje międzylekowe, ryzyko oporności wirusologicznej oraz choroby i stany współistniejące, a nadrzędnym celem terapii antyretrowirusowej jest osiągnięcie długoterminowej skuteczności w postaci supresji wirusologicznej [55].

We wszystkich analizowanych wytycznych praktyki klinicznej **zalecany pierwszorazowy schemat leczenia zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1) obejmuje dwa leki z klasy NRTI w połączeniu z trzecim lekiem** z klasy inhibitorów integrazy (INSTI), NNRTI lub PI wzmocnionym (bustowanym) rytonawirem (RTV)/kobicistatem (COBI). W części wytycznych, w tym w polskich, w odniesieniu do **osób rozpoczynających leczenie** również możliwe jest zastosowanie terapii dwulekowej. Terapie dwulekowe polecane są też pacjentom stabilnym **zmieniającym terapię**.



W tabeli poniżej przedstawiono rekomendowane schematy terapeutyczne w leczeniu pacjentów z HIV-1.

Tabela 5. Rekomendowane schematy terapeutyczne w leczeniu zakażenia HIV-1

Kraj	Organizacja	Rok	Terapia trójlewkowa				Terapia dwulewkowa		[Ref.]
			Podstawa		Składnik główny		1 NRTI + INSTI		
			2 x NRTI	INSTI	NNRTI	PI/r lub PI/c			
Świat	WHO	2019	✓	✓	✓ - opcja alternatywna	✓ - opcja alternatywna	-	[56]	
Europa	EACS	2020	✓	✓	✓	✓	✓	<ul style="list-style-type: none"> <li>osoby rozpoczynające leczenie (3TC+DTG lub 3TC/DTG),</li> <li>zmiana leczenia u pacjentów z osiągniętą supresją wirusologiczną (DTG+RPV, 3TC+DTG, 3TC+DRV/b, 3TC+ATV/b, DRV/b+RPV, DRV/b+DTG)</li> </ul>	[57]
								✓	
Polska	PTN AIDS	2020	✓	✓	✓	✓	✓	<ul style="list-style-type: none"> <li>osoby rozpoczynające leczenie (DTG+3TC),</li> <li>zmiana leczenia u pacjentów z osiągniętą supresją wirusologiczną (DTG+3TC i DTG+RPV),</li> </ul>	[32]
								✓	
Francja	CNS	2018 2017	✓	✓	✓ - opcja alternatywna	✓ - opcja alternatywna	✓ - opcja alternatywna	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana leczenia u pacjentów z osiągniętą supresją wirusologiczną (DTG+3TC i DTG+RPV)</li> </ul>	[59] [60]
								✓	
Włochy	SIMIT	2019 2017	✓	✓	✓	✓ - opcja alternatywna	✓ - opcja alternatywna	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana leczenia u pacjentów z osiągniętą supresją wirusologiczną</li> </ul>	[65] [66]
								✓	



A CERTARA COMPANY

Kraj	Organizacja	Rok	Terapia trójlekowa			Terapia dwulekowa		[Ref.]
			Podstawa	Składnik główny		1 NRTI + INSTI		
				2 x NRTI	INSTI			
Niemcy	DAIG	2020	✓	✓	✓	✓	• osoby rozpoczynające leczenie (DTG+3TC)	[58]
UK	BHIVA	2019 2016	✓	✓	✓	✓	• opcja alternatywna (PI wzmocniony + 3TC) • osoby rozpoczynające leczenie (DRV/r+RAL)	[63] [64]
UK	BC-CfE	2020	✓	✓	✓	✓	• osoby rozpoczynające leczenie (DTG+3TC)	[68]
Hiszpania	GeSIDA	2020	✓	✓	✓ - opcja alternatywna	✓ - opcja alternatywna	• zmiana leczenia (PI wzmocniony +3TC, DTG+RPV, DTG+DRV/c)	[70]
Norwegia	NFIM	2021	✓	✓	✓ - opcja alternatywna	✓ - opcja alternatywna	• osoby rozpoczynające leczenie (DTG+3TC) • zmiana leczenia u pacjentów z osiągniętą supresją wirusologiczną (DTG/RPV)	[67]
Szwecja	RAV	2019	✓	✓	✓ - opcja alternatywna	✓ - opcja alternatywna	• opcja alternatywna (3TC+DTG) • zmiana leczenia u pacjentów z osiągniętą supresją wirusologiczną	[69]





A CERTARA COMPANY

Kraj	Organizacja	Rok	Terapia trójlekowa				Terapia dwulekowa		[Ref.]
			Podstawa	Składnik główny			1 NRTI + INSTI		
			2 x NRTI	INSTI	NNRTI	PI/r lub PI/c			
							(DTG+RPV)		
USA	IAS-USA	2020	V	V	V	V - opcja alternatywna	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana leczenia u pacjentów z osiągniętą supresją wirusologiczną (PI wzmocniony +3TC)</li> </ul>	[62]	
USA	DHHS	2019	V	V	V - opcja alternatywna	V - opcja alternatywna	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana leczenia u pacjentów z osiągniętą supresją wirusologiczną (PI wzmocniony +3TC i DTG+RPV)</li> </ul>	[61]	

W związku z dopuszczeniem do obrotu w ostatnich latach nowych schematów antyretrowirusowych, a w konsekwencji pojawieniem się zmian w standardach postępowania terapeutycznego, poszukiwanie wytycznych, przeprowadzone w dniach 09-10.02.2021 r., ograniczono do najbardziej aktualnych opracowań. Biorąc pod uwagę, iż kabotegrawir (CAB) jest częścią nową, wzmianki na temat terapii CAB + RPV odnaleziono jedynie w następujących wytycznych klinicznych:

**Tabela 6. Rekomendowana interwencja CAB + RPV w wytycznych praktyki klinicznej**

Kraj	Organizacja	Rok	Rekomendowana interwencja CAB + RPV	[Ref.]
Francja	CNS	2017	W wytycznych francuskich pt. „Optymalizacja terapii antyretrowirusowej” (lipiec 2017 r.) w rozdziale „Długo działające leki antyretrowirusowe” gremium eksperckie wspomina o badaniach nad zastosowaniem preparatów długo działających (kabotegrawir czy ryłpiwiryna) podawanych we wstrzyknięciach domięśniowych raz na miesiąc. Terapia ta może mieć znaczenie dla profilaktyki przedekspozycyjnej zakażenia HIV (PrEP) i być interesująca dla pacjentów, którzy mają trudności z przestrzeganiem tabletkowego schematu terapeutycznego.	[60]
Włochy	SIMIT	2019	Schematy dwulekowe oparte na INSTI z DTG lub nowo opracowany kabotegrawir (CAB), doustny i do wstrzykiwań, w połączeniu z 3TC lub RPV, są szczególnie obiecujące, ze względu na niski potencjał interakcji międzylekowych.	[66]
USA	IAS-USA	2020	Towarzystwa naukowe tworzące wytyczne IAS-USA przytaczają w rekomendacjach nowe metody leczenia HIV, w szczególności leczenie długo działające. Wspomniano badania dotyczące oceny bezpieczeństwa i skuteczności schematu dwulekowego: kabotegrawir w połączeniu z ryłpiwiryną. Miesięczne domięśniowe wstrzyknięcia długo działającego połączenia kabotegrawiru i ryłpiwiryny (po 4-tygodniowym okresie inicjującej terapii z codziennym doustnym podawaniem kabotegrawiru i ryłpiwiryny) były nie gorsze niż stabilne schematy ART oparte na NNRTI, INSTI lub PI po 48 tygodniach u dorosłych pacjentów z supresją wirusologiczną.	[62]
Hiszpania	GeSIDA	2020	NNRTI (RPV, ETR i DOR), inne niż EFV, PI, EVG, RAL 1200 mg na dobę, BIC lub kabotegrawir nie mogą być podawane jednocześnie z ryfampicyną.	[70]
Norwegia	NFIM	2021	Rozważana jest terapia iniekcyjna połączeniem ryłpiwiryny i kabotegrawiru. Oczekuje się, że połączenie CAB + RPV zostanie zatwierdzone do leczenia w 2021 roku. Kiedy będzie dostępna ostateczna akceptacja, będzie można uzyskać bardziej szczegółowy opis tego, jak będzie przebiegać leczenie iniekcyjne i jakich skutków ubocznych można się spodziewać. Ważne jest, aby pacjent wykazał się zdolnością do uczestniczenia w kontrolach, ponieważ istotne jest, by wstrzyknięcia były wykonywane we właściwym czasie, aby uniknąć rozwoju oporności. Kabotegrawir jest nowym inhibitorem integrazy, dostępnym w postaci tabletek (tabletki Vocabria® 30 mg) oraz w postaci zawiesiny do iniekcji/wstrzyknięć (Vocabria® 600 mg). Tabletki Kabotegrawiru są zatwierdzone do stosowania wyłącznie w połączeniu z ryłpiwiryną jako część nowego schematu. Tabletki ryłpiwiryny należy przyjmować z jedzeniem i nie są zatwierdzone dla pacjentów bez osiągniętej supresji wirusologicznej. Ryłpiwiryna ma mniej skutków ubocznych ze strony OUN niż Efavirenz.	[67]



Kraj	Organizacja	Rok	Rekomendowana interwencja CAB + RPV	[Ref.]
USA	Guidelines Panel Recommendation	2021	<p>Panel DHHS rekomenduje terapię CAB+RPV podawaną domięśniowo jako strategię optymalizującą u osób zakażonych wirusem HIV, stosujących doustną terapię antyretrowirusową z udokumentowaną supresją wirusologiczną w ciągu co najmniej 3 miesięcy (optymalny czas trwania supresji nie jest zdefiniowany):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• z brakiem oporności na którykolwiek z leków,</li> <li>• bez niepowodzenia wirusologicznego w wywiadzie,</li> <li>• bez aktywnej infekcji HBV (oraz aktywnego schematu leczenia),</li> <li>• nie będących w ciąży i nie planujących jej,</li> <li>• nie otrzymujących leków, które wchodzi w interakcje z doustną (podczas terapii inicjującej lub pomostowej) lub domięśniową postacią kabotegrawiru lub ryłpiwiryny.</li> </ul>	[100]

15 października 2020 r. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) Europejskiej Agencji Leków (EMA) wydał pozytywną opinię pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu Vocabria® (kabotegrawir w postaci wstrzyknięć i tabletki) w skojarzeniu z Rekambys (ryłpiwiryna w zastrzyku) i Edurant (tabletki ryłpiwiryny) [96]. 17 grudnia 2020 roku Komisja Europejska wydała pozytywną decyzję o dopuszczeniu do obrotu produktu leczniczego stosowanego u ludzi „Vocabria – kabotegrawir” [98].

W marcu 2020 roku Health Canada zatwierdziła do użytku leki: Cabenuva (kabotegrawir i ryłpiwiryna, podawane w iniekcjach domięśniowych raz w miesiącu) oraz Vocabria® (doustne tabletki kabotegrawiru). Rejestracja leku stanowi znaczący krok w leczeniu zakażenia HIV i świadczy o innowacyjności. Terapia pozwoli zmniejszyć częstość przyjmowania leków z 365 dni w ciągu roku do 12 razy. Zatwierdzenie schematu opierało się na dwóch badaniach fazy III, w których wzięło udział ponad 1100 uczestników z 16 krajów. Na schemat terapeutyczny składa się kabotegrawir tj. inhibitor integrazy (INSTI), w połączeniu z ryłpiwiryną - nienukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy (NNRTI) opracowanym przez firmę Janssen [72, 73].

21 stycznia 2021 r. FDA zatwierdziła pierwszy kompletny, długo działający schemat leczenia antyretrowirusowego (ARV), kabotegrawir (CAB) i ryłpiwirynę (RPV), jako opcję zastępującą obecny schemat ARV w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem upośledzenia odporności typu 1 (HIV -1) u dorosłych pacjentów z supresją wirusologiczną (HIV-1 RNA <50 kopii/ml), stosujących stały schemat leczenia antyretrowirusowego, bez niepowodzenia wirusologicznego w wywiadzie oraz bez rozpoznanej obecnie lub uprzednio oporności na leki z grupy nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NNRTI) lub inhibitorów integrazy (INSTI) [101].



A CERTARA COMPANY

## 2.8. Mapa badań klinicznych

W celu identyfikacji wszystkich badań klinicznych oceniających kabotegrawir w skojarzeniu z rylpiwiryną (CAB + RPV) w leczeniu wirusa niedoboru odporności HIV-1 przeszukano rejestr badań klinicznych *clinicaltrials.gov*. Wyszukiwanie badań przeprowadzono w dniach 10-11.02.2021 r., użyto słów kluczowych „cabotegrawir, rilpivirine” i „CAB, RPV”. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie badania umieszczone w rejestrze do dnia wyszukiwania („present”). W wyniku przeszukiwania rejestru odnaleziono łącznie 17 badań klinicznych, z czego wykluczono badania na populacji zdrowej. Zidentyfikowano badania RCT, jak i badania kliniczne oceniające kabotegrawir (CAB) i/lub rylpiwirynę (RPV) w leczeniu ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV-1), zarówno dla populacji wnioskowanej, jak i dla populacji innej niż wnioskowana. Wyniki zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 7. Badania kliniczne oceniające kabotegrawir (CAB) i/lub rylpiwirynę (RPV) w leczeniu ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV)

Badanie Numer NCT	Typ badania	Populacja (N)	Grupy terapeutyczne	Okres obserwacji	Status badania	Wyniki	Ref
LATTE NCT01641809	RCT	Dorośli uprzednio nieleczeni N = 244	CAB (p.o., q.d.; 10 mg, 30 mg, 60 mg) + RPV (p.o.) vs. 2 NRTI + EFV	96 tygodni	Zakończono	<p>Wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Osiągnięte RNA HIV-1 &lt;50 kopii/mL: 68-84% ramię CAB vs. 63% ramię EFV</li> </ul> <p>Doustna dwulekowa terapia skojarzona CAB + RPV wykazywała aktywność przeciwwirusową podobną do efawirenzu podawanego w schemacie z dwoma lekami NRTI. [74] [75] [90]</p> <p>Najlepsze efekty w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa wykazano podczas terapii opartej o doustny kabotegrawir w dawce 30 mg jeden raz dziennie.</p>	
LATTE 2 NCT02120352	RCT	Dorośli uprzednio nieleczeni N = 309	<p>Faza inicjacji:</p> <p>ABC/3TC (i.m. + p.o., 20 tyg) + CAB (p.o. 20 tyg) + RPV (p.o., q.d. 4 tyg), a następnie CAB LA (i.m.) + RVP LA: Q4W lub Q8W vs. CAB + ABC/3TC</p>	96 tygodni (lub 104 tyg. + faza extension)	Aktywne	<p>Wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Osiągnięto RNA HIV-1 &lt;50 kopii/mL: 87% (Q4W) i 94% (Q8W) ramię LA ART vs. 84% w doustnej ART</li> </ul> <p>Dwuskładnikowa kombinacja długo działających postaci CAB i RPV podawanych w iniekcjach domięśniowych co 4 lub 8 tygodni, jest tak samo skuteczna w podtrzymywaniu supresji wirusologicznej, jak codzienna doustna trójlekowa terapia CAB+ABC/3TC w trakcie 48 i 96. tygodni obserwacji. CAB + RPV i.m. w obu schematach dawkowania jest dobrze tolerowaną opcją leczenia. [76] [77] [78] [79] [91]</p>	





A CERTARA COMPANY

Badanie Numer NCT	Typ badania	Populacja (N)	Grupy terapeutyczne	Okres obserwacji	Status badania	Wyniki	Ref
POLAR NCT03639311	Otwarte	Uczestnicy badania LATTE N = 97	CAB LA (i.m.) + RPV LA Q2M vs. DTG + RPV (p.o., q.d.)	52 tygodnie	Aktywne	<p>Wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Osiągnięto RNA HIV-1 &lt;50 kopii/ml: 98% (CAB LA + RPV LA Q2M) i 100% w ramieniu DTG+RPV; ponadto żaden z pacjentów nie spełnił kryterium potwierdzonego niepowodzenia wirusologicznego (CVF)</li> </ul> <p>Wielośrodkowe, otwarte badanie oceniające skuteczność, bezpieczeństwo i tolerancję 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 NCT01641809 (LATTE). Czas trwania fazy <i>maintenance</i> w próbie klinicznej POLAR wynosił 12 miesięcy.</p>	[80] [99]
FLAIR NCT02938520	RCT	Dorośli uprzednio nieleczeni N = 631	ABC/3TC/DTG (q.d. 6 mies.) następnie randomizacja do CAB LA (i.m.) + RPV LA Q4W (i.m.) vs. kontynuacja ABC/3TC/DTG (p.o.)	96 tygodni + faza extension	Aktywne	<p>Wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>CAB LA (i.m.) + RPV LA (i.m.) równoważne</li> </ul> <p>Badanie FLAIR wykazało, że skuteczność i bezpieczeństwo CAB + RPV o przedłużonym działaniu podawanych co 4 tygodnie w iniekcjach domięśniowych są porównywalne z codzienną, doustną, trójlekową terapią ABC/DTG/3TC (w 48. tygodniu odpowiednio 93.6% i 93.3% pacjentów z supresją, w 96. tygodniu obserwacji odpowiednio 86.6% i 89.4%). Brak skuteczności wirusologicznej do 96. tygodnia badania stwierdzono u 2% badanych w obu grupach pacjentów</p> <p>Pacjenci stosujący CAB + RPV (raz na miesiąc) wykazywali wysoki stopień satysfakcji z terapii. Schemat ten był preferowaną opcją leczenia w porównaniu z doustną ART.</p>	[81] [92]



A CERTARA COMPANY

Badanie Numer NCT	Typ badania	Populacja (N)	Grupy terapeutyczne	Okres obserwacji	Status badania	Wyniki	Ref
ATLAS NCT02951052	RCT	Dorośli z supresją wirusologiczną N = 618	CART (p.o., q.d.) vs. CAB LA (i.m.) + RPV LA (i.m.) Q4W	96 tygodni (po 48 tygodniach przejście do ATLAS-2M lub pozostanie w ATLAS extension)	Aktywne	<p>Wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>CAB LA (i.m.) + RPV LA nie gorsze od ART (p.o., q.d.) w 48. tygodniu</li> </ul> <p>Efektywność kliniczna schematu miesiecznych wstrzyknień CAB LA + RPV LA, była nie gorsza od trójlekowego leczenia ART w 48. tygodniu obserwacji w zakresie supresji wirusologicznej. Blisko 100% chorych preferowało miesieczne podawanie domięśniowe kabotegrawiru + rylipiwiryny, w porównaniu z poprzednią terapią doustną i wyraziło wysoki poziom satysfakcji z leczenia.</p>	[82] [93] [97]
ATLAS-2M NCT03299049	RCT	Dorośli z supresją wirusologiczną N = 1049	CAB LA (i.m.) + RPV LA Q8W vs. CAB LA (i.m.) + RPV LA (i.m.) Q4W	48 tygodni	Aktywne	<p>Wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>CAB LA (i.m.) + RPV LA Q8W nie gorszy od CAB LA (i.m.) + RPV LA Q4W</li> </ul> <p>Badanie porównywało skuteczność CAB i RPV podawanych w iniekcjach domięśniowych co 4 i co 8 tygodni. W 48. tygodniu obserwacji wykazano, że terapia podawana co 8 tygodni jest tak samo skuteczna, jak w przypadku iniekcji co 4 tygodni.</p>	[83]
LATITUDE NCT03635788	RCT	Dorośli z nieoptymalną adherencją N = 350	Indukcja i standardowa ART (q.d., p.o.) przy użyciu zachęt ekonomicznych, następnie randomizacja (bez zachęt) do kontynuacji ART (p.o.) vs. CAB LA (i.m.) + RPV (i.m.) Q4W	180 tygodni	W fazie rekrutacji	<p>Wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>N/A</li> </ul> <p>Porównanie skuteczności, bezpieczeństwa dwóch różnych strategii leczenia, długo działającej terapii antyretrowirusowej i standardowej terapii ART u uczestników zakażonych wirusem HIV z historią nieprzebrania reżimu terapeutycznego. Szacowana data zakończenia badania: 1 października 2025 r.</p>	[84]
MOCHA NCT03497676	Otwarte	Dzieci i młodzież z supresją wirusologiczną N = 155	Faza inicjacji: ART + CAB (q.d., p.o.), ART + RPV (p.o.) lub CAB (p.o.) + RPV, następnie: ART + CAB LA (i.m.) Q4W, ART + RPV LA (i.m.) Q4W	64-144 tygodnie	Aktywne	<p>Wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>N/A</li> </ul> <p>Badania bezpieczeństwa i farmakokinetyki doustnej i długo działającego CAB w postaci iniekcji oraz długo działającej RPV (i.m.) u dzieci i młodzieży zakażonych wirusem HIV z supresją wirusologiczną. Szacowana data zakończenia badania: 15 maja 2022 r.</p>	[85]





A CERTARA COMPANY

Badanie Numer NCT	Typ badania	Populacja (N)	Grupy terapeutyczne	Okres obserwacji	Status badania	Wyniki	Ref
A5357 NCT03739996	Otwarte	Dorośli z supresją wirusologiczną N = 74	Zmiana z ART (q.d., p.o.) na 2 NRTI + CAB (p.o., q.d.), następnie CAB LA (i.m.) Q4W + VRC01-LS Q12W lub CAB LA (i.m.) + RPV LA Q4W	96 tygodni	W fazie rekrutacji	Wyniki: ▪ N/A Badanie długo działającego kabotegrawiru + VRC-HIV/MAB075-00-AB (VRC07-523LS) w celu utrzymania supresji wirusowej u dorosłych z HIV-1. Szacowana data zakończenia badania: 15 stycznia 2023 r.	[86]
213199 NCT04399551	Otwarte	Dorośli z supresją wirusologiczną N = 450	CAB LA + RPV LA	12 miesięcy	W fazie rekrutacji	Wyniki: ▪ N/A opulacja pacjentów z krajów europejskich. CAB LA + RPV LA jako adany schemat leczenia HIV-1 podawany w dwóch indywidualnych wstrzyknięciach domięśniowych co 2 miesiące o terapii inicjującej CAB + RPV w postaci doustnej. Szacowana data zakończenia badania: 8 marca 2022 r.	[87]
SOLAR NCT04542070	RCT	Dorośli z supresją wirusologiczną N = 654	CAB LA+ RPV LA versus BIKTARVY® (BIK)	12 miesięcy	W fazie rekrutacji	Wyniki: ▪ N/A CAB LA + RPV LA jako badany schemat leczenia HIV-1 podawany w dwóch indywidualnych wstrzyknięciach domięśniowych co 2 miesiące w porównaniu z BIKTARVY® (BIK) p.o. Fakultatywnie indukcja CAB+RPV doustnie (OLI) lub bezpośrednio domięśniowo (D2I); przejście na schemat CAB LA + RPV LA lub kontynuacja BIK. Szacowana data zakończenia badania: 31 marca 2022 r.	[89]
209493 NCT04001803	Otwarte	Dorośli z supresją wirusologiczną N = 135	CAB LA + RPV LA (i.m.)	52 tygodnie	Aktywne	Wyniki: ▪ N/A badanie mające na celu zidentyfikowanie i ustalenie najlepszych praktyk wdrożeniowych dla CAB LA + RPV LA (i.m.) Szacowana data zakończenia badania: 5 października 2020 r.	[88]



A CERTARA COMPANY

W ramach przytoczonych badań klinicznych RCT wykazano, iż skuteczność terapii kabotegrawir + ryliwiryyna jest nie gorsza od standardowych złożonych terapii antyretrowirusowych w postaci doustnej, a jej profil bezpieczeństwa oceniono jako dobry. Ponadto pacjenci, którzy otrzymywali leczenie w postaci iniekcji CAB + RPV wykazywali wysoki poziom zadowolenia z terapii długo działającej. W związku z powyższym, dostęp pacjentów do terapii długo działającej kabotegrawir LA (CAB LA) + ryliwiryyna LA (RPV LA) w postaci iniekcji domięśniowych, może przełożyć się bezpośrednio na satysfakcję pacjentów z leczenia oraz stopień dyscypliny terapeutycznej (*compliance*), skutkując tym samym wyższą skutecznością kliniczną terapii. Dla osób żyjących z HIV, terapia w postaci zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu stanowi opcję prostszej, potencjalnie wygodniejszej i prowadzącej do poprawy adherencji terapii.

Eksperti są zgodni, że dane uzyskane z badań nad kabotegrawirem w postaci tabletek powlekanych oraz zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, stosowanym w połączeniu z ryliwiryną, powinny wytyczyć kierunek przyszłych badań w leczeniu zakażenia HIV [71].



### 3. INTERWENCJA

#### 3.1. Produkt leczniczy, informacje o rejestracji

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy Vocabria® (substancja czynna: kabotegrawir w postaci soli sodowej kabotegrawiru) podawany na dwa sposoby:

- w terapii inicjującej: raz na dobę, doustnie (w postaci tabletek), jako tzw. doustne leczenie wprowadzające, w skojarzeniu z ryłpiwiryną w postaci tabletek, oraz
- jako terapia długo działająca (LA): raz na dwa miesiące, we wstrzyknięciach domięśniowych (w postaci zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu) w skojarzeniu z ryłpiwiryną LA (RPV LA),

w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1) u dorosłych z supresją wirusologiczną (HIV-1 RNA <50 kopii/ml) stosujących stały schemat leczenia przeciwretrowirusowego, bez rozpoznanej obecnie lub uprzednio oporności na leki z grupy nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NNRTI) lub inhibitorów integrazy (INI) i bez niepowodzenia wirusologicznego w wywiadzie związanego z zastosowaniem tych leków [2].

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) Vocabria® należy do grupy farmakoterapeutycznej: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, inhibitory integrazy.

15 października 2020 r. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) Europejskiej Agencji Leków (EMA) wydał pozytywną opinię pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu Vocabria® (kabotegrawir w postaci wstrzyknięć i tabletki) w skojarzeniu z Rekambys (ryłpiwiryna w zastrzyku) i Edurant® (tabletki ryłpiwiryny) w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1) u dorosłych z supresją wirusologiczną (HIV-1 RNA <50 kopii/ml) stosujących stały schemat leczenia przeciwretrowirusowego, bez rozpoznanej obecnie lub uprzednio oporności na leki z grupy nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NNRTI) lub inhibitorów integrazy (INI) i bez niepowodzenia wirusologicznego w wywiadzie związanego z zastosowaniem tych leków [96].

Komisja Europejska dnia 17 grudnia 2020 roku wydała decyzję o dopuszczeniu do obrotu produktu leczniczego stosowanego u ludzi „Vocabria – kabotegrawir” i przyznała pozwolenie na dopuszczenie produktu do obrotu. Produkt leczniczy „Vocabria – kabotegrawir” zdaniem Komisji spełnia wymogi dyrektywy 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi. Należy zatem wydać pozwolenie na wprowadzenie do obrotu tego produktu leczniczego. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi uznał „kabotegrawir” za nową substancję czynną [98].

Zgodnie z oceną zasadności finansowania ze środków publicznych produkt leczniczy Vocabria® (kabotegrawir), w postaci długo działającej zawiesiny do wstrzykiwania o przedłużonym uwalnianiu (CAB LA) oraz w postaci tabletek powlekanych (CAB) do inicjowania terapii, stosowany w połączeniu z ryłpiwiryną (odpowiednio, w postaci długo działającej zawiesiny do wstrzykiwania (RPV LA) oraz tabletek) będzie finansowany w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem upośledzenia odporności typu 1 (HIV - 1) u dorosłych pacjentów z supresją wirusologiczną (HIV-1 RNA <50 kopii/ml) stosujących stały schemat leczenia przeciwretrowirusowego, bez rozpoznanej obecnie lub uprzednio oporności na leki z grupy nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NNRTI) lub inhibitorów integrazy (INI) i bez niepowodzenia wirusologicznego w wywiadzie związanego z zastosowaniem tych leków.

Szczegółowe dane dotyczące produktu przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 8. Informacje rejestracyjne produktu leczniczego Vocabria® w postaci zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu [2]

Informacje	Dane
Nazwa handlowa	<u>400 mg</u> Vocabria® 400 mg zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu. <u>600 mg</u> Vocabria® 600 mg zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu.
Postać farmaceutyczna	Zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu. Biała lub jasnoróżowa zawiesina.
Skład jakościowy i ilościowy	<u>400 mg</u> Każda fiolka zawiera 400 mg kabotegrawiru w 2 ml. <u>600 mg</u> Każda fiolka zawiera 600 mg kabotegrawiru w 3 ml. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1. ChPL.
Wygląd produktu leczniczego i zawartość opakowania	Lek Vocabria® zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu dostępny jest w fiolce z brązowego szkła z gumowym korkiem. Opakowanie zawiera również 1 strzykawkę, 1 łącznik do fiolki i 1 igłę do wstrzykiwań.
Przechowywanie leku	Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci. Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i fiolce po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca. Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania tego leku. Nie zamrażać.
Podmiot odpowiedzialny	ViiV Healthcare BV Van Asch van Wijckstraat 55H 3811 LP Amersfoort Holandia

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące produktu Vocabria® w postaci tabletek.

Tabela 9. Podstawowe informacje rejestracyjne produktu leczniczego Vocabria® w postaci tabletek [2]

Informacje	Dane
Nazwa handlowa	Vocabria® 30 mg tabletki powlekane.
Postać farmaceutyczna	Tabletki powlekane.
Skład jakościowy i ilościowy	Każda tabletkę zawiera sól sodową kabotegrawiru w ilości odpowiadającej 30 mg kabotegrawiru. <u>Substancja pomocnicza o znanym działaniu</u> Każda tabletkę powlekana zawiera 155 mg laktozy jednowodnej. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1 ChPL.
Wygląd produktu leczniczego i zawartość opakowania	Tabletkę powlekana (tabletkę). Biała, owalne tabletkę powlekane (o wymiarach około 8,0 mm na 14,3 mm), z wytłoczonym napisem „SV CTV” na jednej stronie. Białe butelki z HDPE (polietylenu o dużej gęstości) zamykane zakrętkami z polipropylenu, z zabezpieczeniem przed dziećmi, z zamknięciem zgrzewanym indukcyjnie z warstwą polietylenu. Każda butelka zawiera 30 tabletek powlekanych.
Przechowywanie leku	Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci. Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i butelce po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca. Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania tego leku.



Informacje	Dane
	Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.
Podmiot odpowiedzialny	ViiV Healthcare BV Van Asch van Wijckstraat 55H 3811 LP Amersfoort Holandia

### 3.1.1. Substancja czynna i mechanizm działania

**Produkt leczniczy:** Vocabria®

**Grupa farmakoterapeutyczna:** Leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, inhibitory integrazy.

**Kod ATC:** J05AJ04

**Mechanizm działania:**

Kabotegrawir hamuje integrazę HIV poprzez wiązanie się z aktywnym miejscem integrazy i blokowanie etapu transferu podczas integracji retrowirusowego kwasu dezoksyrybonukleinowego (DNA), który ma zasadnicze znaczenie dla cyklu replikacji wirusa HIV [2].

Produkt leczniczy Vocabria® (kabotegrawir), tabletki powlekane (30 mg) oraz zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu (400 mg i 600 mg) stosowany jest w połączeniu z ryłpiwiryną długo działającą i wskazany w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem upośledzenia odporności typu 1 (HIV-1) u dorosłych pacjentów z supresją wirusologiczną (HIV-1 RNA <50 kopii/ml), stosujących stały schemat leczenia przeciwtretowirusowego, 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. Tabletki powlekane kabotegrawir (30 mg) stosowane w połączeniu z ryłpiwiryną w postaci tabletek powlekanych, podawane są doustnie przez około miesiąc w ramach terapii inicjującej. Dalsze leczenie w omawianym schemacie kontynuowane jest przy użyciu zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu. Kabotegrawir w postaci zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu (400 mg i 600 mg), podawany jest we wstrzyknięciach domięśniowych wraz z ryłpiwiryną (w tej samej postaci), jako terapia długo działająca (stosowana odpowiednio, raz na miesiąc/2 miesiące).

Produkt leczniczy Vocabria® w połączeniu z ryłpiwiryną można podawać na dwa sposoby:

- doustnie w terapii inicjującej - kabotegrawir 30 mg (powlekane tabletki), jako terapia złożona z zastosowaniem stałych dawek lub
- domięśniowo - kabotegrawir w postaci zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu, do podawania we wstrzyknięciach domięśniowych (400 mg i 600 mg), jako terapia długo działająca (podawana, odpowiednio, raz na miesiąc/dwa miesiące).

Spośród dwóch leków w tej kombinacji, ryłpiwiryna (RPV) pod postacią tabletek jest dostępna na rynku polskim i europejskim.

- **Kabotegrawir**

**Inne nazwy:** CAB, sól sodowa kabotegrawiru, S/GSK1265744, GSK744.

**Klasa leków:** Inhibitor integrazy (INSTI).

**Działanie:** Kabotegrawir jest innowacyjnym lekiem, o strukturze pirydonu karbamoilowego podobnej do dolutegrawiru. W badaniach naukowych środek został zapakowany w nanocząsteczki (GSK744LAP) nadające wyjątkowo długi biologiczny okres półtrwania od 21 do 50 dni po podaniu pojedynczej dawki. Teoretycznie umożliwiłoby to tłumienie HIV przy dawkowaniu równie rzadko jak raz na trzy miesiące [36]. Hamuje integrację HIV poprzez wiązanie z jej miejscem aktywnym i blokowanie etapu integracji materiału genetycznego wirusa z ludzkim DNA, który ma zasadnicze znaczenie dla cyklu replikacji wirusa HIV [51]. Dnia 29 lipca 2019 r. firma ViiV Healthcare ogłosiła rozpoczęcie procesu rejestracji w EMA kabotegrawiru stosowanego w ramach terapii długo działającej w połączeniu z ryłpiwiryną. W dokumentacji rejestracyjnej oprócz danych dotyczących kabotegrawiru w postaci roztworu do wstrzyknięć (do stosowania w ramach terapii długo działającej) zaprezentowano również dane dotyczące jego postaci doustnej (tabletki) przeznaczonej do leczenia inicjującego stosowanego przed rozpoczęciem terapii iniekcyjnej [53].

**Postać:** Tabletki oraz zawiesina o przedłużonym uwalnianiu [2].

**Stosowanie:** Kabotegrawir jest oceniany jako długo działający preparat do wstrzykiwań domięśniowych, a także jako tabletki doustne podawane raz dziennie w celu leczenia i zapobiegania HIV [2].

**Data rejestracji:** brak informacji.

- **Ryłpiwiryna**

**Inne nazwy:** RPV, Rilpivirinum, rilpivirine.

**Klasa leków:** Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI).

**Działanie:** Ryłpiwiryna jest diarylopirymidynowym nienukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy (NNRTI) wirusa HIV-1. Działanie ryłpiwiryny polega na niekompetycyjnym hamowaniu odwrotnej transkryptazy (RT) wirusa HIV-1. Ryłpiwiryna nie hamuje polimeraz  $\alpha$ ,  $\beta$  i  $\gamma$  ludzkiego DNA komórkowego. Blokując odwrotną transkryptazę, ryłpiwiryna w skojarzeniu z innymi lekami antyretrowirusowymi ogranicza ilość wirusa HIV we krwi i utrzymuje ją na niskim poziomie [52].

Na rynku polskim dostępny jest produkt leczniczy Edurant<sup>®</sup>, zawierający substancją czynną ryłpiwirynę (*Rilpivirini hydrochloridum*), w postaci powlekanych tabletek o mocy 25 mg. Kod ATC: J05AG05, opakowanie 30 tabletek. Edurant<sup>®</sup> stosowany jest w skojarzeniu z innymi lekami przeciwwirusowymi do leczenia dorosłych pacjentów zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1). Blokując ten enzym, lek Edurant<sup>®</sup> skojarzony z innymi lekami przeciwwirusowymi ogranicza ilość wirusów HIV we krwi i utrzymuje ją na niskim poziomie. Lek Edurant<sup>®</sup> nie leczy zakażenia HIV lub AIDS, ale może opóźnić uszkodzenie układu immunologicznego i rozwój zakażeń oraz chorób związanych z AIDS [38].

**Postać:** Tabletki powlekane [2].

**Zależności pomiędzy lekami antyretrowirusowymi a przyjmowaniem posiłków:** Zalecana dawka leku Edurant<sup>®</sup> to jedna tabletki na dobę. Edurant<sup>®</sup> należy koniecznie przyjmować razem z posiłkiem [52].

**Data rejestracji:** Komisja Europejska przyznała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne w całej Unii Europejskiej dla leku Edurant<sup>®</sup> w dniu 28.11.2011 [52].

### 3.2. Produkt leczniczy Vocabria<sup>®</sup> - zawiesina

#### Wskazanie do stosowania

Produkt Vocabria<sup>®</sup> do wstrzykiwań jest wskazany, w skojarzeniu z ryłpiwiryną do wstrzykiwań w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1) u dorosłych pacjentów z supresją wirusologiczną (HIV-1 RNA <50 kopii/ml), stosujących stały schemat leczenia przeciwwirusowego, 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 (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1 ChPL) [2].

#### **Dawkowanie i sposób podania**

Produkt Vocabria® powinni przepisywać lekarze mający doświadczenie w leczeniu zakażenia HIV.

Każde wstrzyknięcie powinno być wykonane przez pracownika fachowego personelu medycznego.

Produkt Vocabria® do wstrzykiwań jest wskazany w leczeniu zakażenia HIV-1 w skojarzeniu z ryłpiwiryną do wstrzykiwań, dlatego w celu uzyskaniu informacji dotyczących zalecanego dawkowania należy zapoznać się z oddzielną informacją o leku dotyczącą ryłpiwiryny do wstrzykiwań.

**Przed rozpoczęciem stosowania produktu Vocabria® do wstrzykiwań, pracownicy fachowego personelu medycznego powinni starannie wyselekcjonować pacjentów wyrażających zgodę na przewidziany schemat wykonywania wstrzyknięć i pouczyć ich o znaczeniu przestrzegania przyjętego harmonogramu wizyt związanych z podaniem leku. Ma to na celu podtrzymanie supresji wirusologicznej oraz zmniejszenie ryzyka nawrotu wirerii i możliwości rozwoju oporności związanej z pominięciem dawek.**

**Po odstawieniu produktu Vocabria® i ryłpiwiryny do wstrzykiwań niezbędne jest wdrożenie innego, zapewniającego pełną supresję wirusologiczną schematu leczenia przeciwretrowirusowego nie później niż miesiąc po zastosowaniu ostatniej dawki produktu Vocabria®, jeśli był podawany raz na miesiąc i nie później niż dwa miesiące po zastosowaniu ostatniej dawki produktu Vocabria®, jeśli podawany był raz na dwa miesiące (patrz punkt 4.4 ChPL) [2].**

#### **Dawkowanie**

*Dorośli*

##### Doustne leczenie wprowadzające:

Przed rozpoczęciem podawania produktu Vocabria® do wstrzykiwań, należy stosować kabotegrawir w postaci doustnej jednocześnie z ryłpiwiryną w postaci doustnej przez około miesiąc (co najmniej 28 dni) w celu oceny tolerancji kabotegrawiru i ryłpiwiryny (patrz punkt 4.4 ChPL). Należy stosować jedną tabletkę zawierającą 30 mg kabotegrawiru jednocześnie z jedną tabletką zawierającą 25 mg ryłpiwiryny raz na dobę. Podczas jednoczesnego stosowania z ryłpiwiryną, kabotegrawir w postaci tabletek należy przyjmować podczas posiłku (patrz oddzielna informacja o leku dotycząca kabotegrawiru w postaci tabletek).

##### Dawkowanie raz na miesiąc

*Dawka początkowa w postaci wstrzyknięcia (dawka 600 mg odpowiadająca zawartości fiołki 3 ml)*

W ostatnim dniu stosowania doustnego leczenia wprowadzającego, zalecana u dorosłych dawka początkowa produktu Vocabria® do wstrzykiwań to 600 mg w postaci pojedynczego wstrzyknięcia domięśniowego. Produkt Vocabria® do wstrzykiwań i ryłpiwiryna do wstrzykiwań powinny być podawane w oddzielne miejsca wstrzyknięcia w okolicy pośladków podczas tej samej wizyty.

*Dawka podtrzymująca w postaci wstrzyknięć (dawka 400 mg odpowiadająca zawartości fiołki 2 ml)*

Po podaniu dawki początkowej w postaci wstrzyknięcia, dawka podtrzymująca produktu Vocabria® u dorosłych to 400 mg raz na miesiąc w postaci pojedynczego wstrzyknięcia domięśniowego. Produkt Vocabria® do wstrzykiwań i ryłpiwiryna do wstrzykiwań powinny być podawane w oddzielne miejsca wstrzyknięcia w okolicy pośladków podczas tej samej wizyty. Pacjentom można podać wstrzyknięcia do 7 dni przed lub po wyznaczonej dacie przyjęcia dawki, zgodnie ze schematem dawkowania 400 mg raz na miesiąc [2].

**Tabela 10. Zalecane dawkowanie u dorosłych w doustnym leczeniu wprowadzającym i schemacie podawania domięśniowego raz na miesiąc [2]**

Produkt leczniczy	Doustne leczenie wprowadzające	Dawka początkowa w postaci wstrzyknięcia	Dawka podtrzymująca w postaci wstrzyknięcia
	Przez miesiąc 1 (co najmniej 28 dni)	W miesiącu 2	W miesiącu 3 i w kolejnych miesiącach
Vocabria®	30 mg raz na dobę	600 mg (3 ml)	400 mg raz na miesiąc
Ryłpiwiryna	25 mg raz na dobę	900 mg	600 mg raz na miesiąc

Dawkowanie raz na dwa miesiące

*Dawki początkowe w postaci wstrzyknięć – podawane w odstępie jednego miesiąca (dawka 600 mg)*

W ostatnim dniu stosowania doustnego leczenia wprowadzającego, zalecana u dorosłych dawka początkowa produktu Vocabria® do wstrzykiwań to 600 mg w postaci pojedynczego wstrzyknięcia domięśniowego (miesiąc 2).

Po upływie jednego miesiąca (miesiąc 3), należy podać drugą dawkę 600 mg produktu Vocabria® w postaci wstrzyknięcia domięśniowego.

Pacjentom można podać drugie rozpoczynające leczenie wstrzyknięcie 600 mg do 7 dni przed lub po wyznaczonej dacie przyjęcia dawki.

Produkt Vocabria® do wstrzykiwań i ryłpiwiryna do wstrzykiwań powinny być podawane w oddzielne miejsca wstrzyknięcia w okolicy pośladków podczas tej samej wizyty.

*Dawki podtrzymujące w postaci wstrzyknięć – podawane w odstępie dwóch miesięcy (dawka 600 mg)*

Po podaniu dawek początkowych w postaci wstrzyknięć, dawka podtrzymująca produktu Vocabria® u dorosłych to 600 mg raz na 2 miesiące w postaci pojedynczego wstrzyknięcia domięśniowego (miesiąc 5). Produkt Vocabria® do wstrzykiwań i ryłpiwiryna do wstrzykiwań powinny być podawane w oddzielne miejsca wstrzyknięcia w okolicy pośladków podczas tej samej wizyty. Pacjentom można podać wstrzyknięcia do 7 dni przed lub po wyznaczonej dacie przyjęcia dawki, zgodnie ze schematem dawkowania 600 mg raz na 2 miesiące.

**Tabela 11. Zalecane dawkowanie u dorosłych w doustnym leczeniu wprowadzającym i schemacie podawania domięśniowego raz na 2 miesiące [2]**

Produkt leczniczy	Doustne leczenie wprowadzające	Dawki początkowe w postaci wstrzyknięć (w odstępie jednego miesiąca)	Dawka podtrzymująca w postaci wstrzyknięć (w odstępie dwóch miesięcy)
	Przez miesiąc 1 (co najmniej 28 dni)	W miesiącu 2 i miesiącu 3	W miesiącu 5 i w kolejnych miesiącach
Vocabria®	30 mg raz na dobę	600 mg	600 mg
Ryłpiwiryna	25 mg raz na dobę	900 mg	900 mg

*Zalecenia dotyczące dawkowania w razie zmiany ze schematu podawania wstrzyknięć raz na miesiąc na schemat podawania wstrzyknięć raz na dwa miesiące*

Pacjentom zmieniającym schemat podawania dawek podtrzymujących w postaci wstrzyknięć ze schematu raz na miesiąc na schemat podawania dawek podtrzymujących w postaci wstrzyknięć raz na 2 miesiące, należy podać pojedynczą dawkę 600 mg produktu Vocabria® w postaci wstrzyknięcia domięśniowego po upływie miesiąca od wstrzyknięcia ostatniej dawki podtrzymującej 400 mg, a następnie podawać 600 mg raz na dwa miesiące [2].



### Zalecenia dotyczące dawkowania w razie zmiany ze schematu podawania wstrzyknięć raz na dwa miesiące na schemat podawania wstrzyknięć raz na miesiąc

Pacjentom zmieniającym schemat podawania dawek podtrzymujących w postaci wstrzyknięć ze schematu raz na 2 miesiące na schemat podawania dawek podtrzymujących w postaci wstrzyknięć raz na miesiąc, należy podać pojedynczą dawkę 400 mg produktu Vocabria® w postaci wstrzyknięcia domięśniowego po upływie 2 miesięcy od wstrzyknięcia ostatniej dawki podtrzymującej 600 mg, a następnie podawać 400 mg raz na miesiąc [2].

#### Pominięcie dawki

Pacjentów, którzy pominieli zaplanowaną wizytę związaną z podaniem dawki, należy ponownie poddać ocenie klinicznej w celu zapewnienia, że wznowienie leczenia jest właściwe. W celu zapoznania się z zaleceniami dotyczącymi dawkowania po pominięciu wstrzyknięcia, patrz Tabela 12.

#### *Pominięcie wstrzyknięcia w schemacie raz na miesiąc*

Jeśli pacjent zamierza ominąć termin wyznaczonej wizyty związanej z podaniem dawki o więcej niż 7 dni, można zastosować leczenie doustne (jedna tabletką 30 mg kabotegrawiru i jedna tabletką 25 mg ryłpiwiryny raz na dobę) w celu zastąpienia do 2 kolejnych comiesięcznych wizyt związanych z podaniem leku. Zaleca się, aby leczenie doustne trwające dłużej niż dwa miesiące przeprowadzić z zastosowaniem alternatywnego schematu leczenia doustnego.

Pierwszą dawkę w schemacie leczenia doustnego należy przyjąć po upływie miesiąca (+/- 7 dni) od przyjęcia ostatnich wstrzyknięć produktu Vocabria® i ryłpiwiryny. Leczenie z zastosowaniem wstrzyknięć należy wznowić w dniu zakończenia leczenia doustnego, zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Tabeli 12.

**Tabela 12. Zalecenia dotyczące dawkowania produktu Vocabria® do wstrzykiwań po pominięciu wstrzyknięć lub zastosowaniu leczenia doustnego u pacjentów leczonych według schematu dawkowania w postaci wstrzyknięć raz na miesiąc [2]**

Czas od ostatniego wstrzyknięcia	Zalecenie
≤2 miesięcy:	Jak najszybciej wznowić leczenie według schematu 400 mg w postaci wstrzyknięcia raz na miesiąc.
>2 miesięcy:	Ponownie zastosować u pacjenta dawkę początkową 600 mg, a następnie kontynuować leczenie według schematu 400 mg w postaci wstrzyknięcia raz na miesiąc.

#### *Pominięcie wstrzyknięcia w schemacie raz na 2 miesiące*

Jeśli pacjent zamierza ominąć termin wyznaczonej wizyty związanej z podaniem dawki o więcej niż 7 dni, można zastosować leczenie doustne (jedna tabletką 30 mg produktu Vocabria® i jedna tabletką 25 mg ryłpiwiryny raz na dobę) w celu zastąpienia jednej wizyty związanej z podaniem leku odbywającej się raz na 2 miesiące. Zaleca się, aby leczenie doustne trwające dłużej niż dwa miesiące przeprowadzić z zastosowaniem alternatywnego schematu leczenia doustnego.

Pierwszą dawkę w schemacie leczenia doustnego należy przyjąć po upływie około dwóch miesięcy (+/- 7 dni) od przyjęcia ostatnich wstrzyknięć kabotegrawiru i ryłpiwiryny. Leczenie z zastosowaniem wstrzyknięć należy wznowić w dniu zakończenia leczenia doustnego, zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Tabeli 13.

**Tabela 13. Zalecenia dotyczące dawkowania produktu Vocabria® do wstrzykiwań po pominięciu wstrzyknięć lub zastosowaniu leczenia doustnego u pacjentów leczonych według schematu dawkowania w postaci wstrzyknięć raz na 2 miesiące [2]**

Pominięta wizyta związana z dawkowaniem	Czas od ostatniego wstrzyknięcia	Zalecenia (wszystkie wstrzyknięcia 3 ml)
<b>Wstrzyknięcie 2 (miesiąc 3)</b>	≤2 miesiące	Jak najszybciej wznowić leczenie z zastosowaniem wstrzyknięcia 600 mg i kontynuować według schematu dawkowania w postaci wstrzyknięć raz na 2 miesiące.
	>2 miesiące	Ponownie zastosować u pacjenta dawkę początkową 600 mg, następnie drugą dawkę początkową 600 mg w postaci wstrzyknięcia miesiąc później, po czym kontynuować leczenie według schematu dawkowania w postaci wstrzyknięć raz na 2 miesiące.
<b>Wstrzyknięcie 3 lub później (miesiąc 5 i kolejne miesiące)</b>	≤3 miesiące	Jak najszybciej wznowić leczenie z zastosowaniem wstrzyknięcia 600 mg i kontynuować według schematu dawkowania w postaci wstrzyknięć raz na 2 miesiące.
	>3 miesiące	Ponownie zastosować u pacjenta dawkę początkową 600 mg, następnie drugą dawkę początkową 600 mg w postaci wstrzyknięcia miesiąc później, po czym kontynuować leczenie według schematu dawkowania w postaci wstrzyknięć raz na 2 miesiące.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku. Dane dotyczące zastosowania kabotegrawiru u pacjentów w wieku 65 lat i starszych są ograniczone (punkt 5.2 ChPL) [2].

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek [CrCL <30 ml/min i nie dializowanych (patrz punkt 5.2 ChPL)]. Zastosowanie kabotegrawiru nie było badane u pacjentów z krańcową niewydolnością nerek otrzymujących leczenie nerkozastępcze. Kabotegrawir wiąże się z białkami w ponad 99%, dlatego nie oczekuje się, aby dializa zmieniała ekspozycję na kabotegrawir. U pacjentów otrzymujących leczenie nerkozastępcze kabotegrawir należy stosować z ostrożnością [2].

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A lub B w skali Childa-Pugha). Nie badano zastosowania kabotegrawiru u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby [klasa C w skali Childa-Pugha (punkt 5.2 ChPL)]. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby kabotegrawir należy stosować z ostrożnością [2].

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Vocabria® u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych [2].

#### **Sposób podawania**

Podanie domięśniowe. Należy zachować ostrożność, aby uniknąć nieumyślnego wstrzyknięcia do naczynia krwionośnego.



Produkt Vocabria® powinien być podawany przez pracownika fachowego personelu medycznego. W celu uzyskania instrukcji dotyczących podawania, patrz „Instrukcja dotycząca stosowania” w Ulotce dla pacjenta.

Produkt Vocabria® do wstrzykiwań powinien być zawsze stosowany w skojarzeniu z ryłpiwiryną do wstrzykiwań. Kolejność wykonania wstrzyknięć nie jest istotna. Należy zapoznać się z drukami informacyjnymi ryłpiwiryny do wstrzykiwań w celu uzyskania zaleceń dotyczących dawkowania.

Stosując produkt Vocabria® do wstrzykiwań, pracownicy fachowego personelu medycznego powinni brać pod uwagę wskaźnik masy ciała (ang. Body Mass Index, BMI) pacjenta, w celu zapewnienia, że igła jest wystarczająco długa, aby dotrzeć do mięśnia pośladka.

Trzymając mocno fiolkę, energicznie wstrząsać nią przez 10 sekund. Odwrócić fiolkę i sprawdzić uzyskane rozproszenie. Powinno być jednolite. Jeśli zawiesina nie jest jednolita, należy ponownie wstrząsnąć fiolką. Obecność pęcherzyków powietrza jest zjawiskiem normalnym.

Wstrzyknięcia należy wykonywać w górną, boczną część uda (zalecane) lub górny, zewnętrzny kwadrant mięśnia pośladkowego większego [2].

#### **Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.

Jednoczesne stosowanie z ryfampicyną, ryfapentyną, karbamazepiną, okskarbazepiną, fenytoiną lub fenobarbitalem (patrz punkt 4.5 ChPL) [2].

### **3.3. Produkt leczniczy Vocabria® - tabletki**

#### **Wskazanie do stosowania**

Produkt Vocabria® w postaci tabletek jest wskazany, w skojarzeniu z ryłpiwiryną w postaci tabletek, w krótkotrwałym leczeniu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1) u dorosłych pacjentów z supresją wirusologiczną (HIV-1 RNA <50 kopii/ml), stosujących stały schemat leczenia przeciwretrowirusowego, bez rozpoznanej obecnie lub uprzednio oporności na leki z grupy z grupy nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NNRTI) lub inhibitorów integrazy (INI) i bez niepowodzenia wirusologicznego w wywiadzie, związanego z zastosowaniem tych leków (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1 ChPL) z przeznaczeniem do stosowania w:

- doustnym leczeniu wprowadzającym mającym na celu ocenę tolerancji kabotegrawiru i ryłpiwiryny przed wdrożeniem leczenia z zastosowaniem kabotegrawiru do wstrzykiwań o długim działaniu i ryłpiwiryny do wstrzykiwań o długim działaniu,
- doustnym leczeniu u dorosłych pacjentów, którzy pominią zaplanowaną dawkę kabotegrawiru do wstrzykiwań i ryłpiwiryny do wstrzykiwań [2].

#### **Dawkowanie i sposób podania**

Produkt Vocabria® powinni przepisywać lekarze mający doświadczenie w leczeniu zakażenia HIV.

Produkt Vocabria® w postaci tabletek jest wskazany w krótkotrwałym leczeniu zakażenia HIV-1 w skojarzeniu z ryłpiwiryną w postaci tabletek, dlatego w celu uzyskania informacji dotyczących zalecanego dawkowania należy zapoznać się z oddzielną informacją o leku dotyczącą ryłpiwiryny w postaci tabletek.

**Przed rozpoczęciem stosowania produktu Vocabria®, pracownicy fachowego personelu medycznego powinni starannie wyselekcjonować pacjentów wyrażających zgodę na przewidziany schemat wykonywania wstrzyknięć raz na miesiąc i pouczyć ich o znaczeniu przestrzegania przyjętego harmonogramu wizyt**

związanych z podaniem leku. Ma to na celu podtrzymanie supresji wirusologicznej oraz zmniejszenie ryzyka nawrotu wiremii i możliwości rozwoju oporności związanej z pominięciem dawek (patrz punkt 4.4 ChPL) [2].

Dawkowanie

*Dorośli*

#### Doustne leczenie wprowadzające

Przed rozpoczęciem podawania kabotegrawiru do wstrzykiwań, należy stosować produkt Vocabria® w postaci tabletek jednocześnie z ryłpiwiryną w postaci tabletek przez około miesiąc (co najmniej 28 dni) w celu oceny tolerancji kabotegrawiru i ryłpiwiryny (patrz punkt 4.4 ChPL). Należy stosować jedną tabletkę produktu Vocabria® 30 mg jednocześnie z jedną tabletką zawierającą 25 mg ryłpiwiryny, raz na dobę [2].

**Tabela 14. Zalecany harmonogram dawkowania tabletek Vocabria® u pacjentów dorosłych [2]**

Doustne leczenie wprowadzające	
Produkt leczniczy	Przez miesiąc 1
Vocabria®	30 mg raz na dobę
Ryłpiwiryna	25 mg raz na dobę

#### Dawkowanie doustne w razie pominięcia dawki kabotegrawiru do wstrzykiwań

Jeśli pacjent zamierza ominąć termin wyznaczonej wizyty związanej z podaniem dawki o więcej niż 7 dni, można zastosować leczenie doustne (jedna tabletkę produktu Vocabria® 30 mg i jedna tabletkę ryłpiwiryny 25 mg raz na dobę) w celu zastąpienia do 2 kolejnych comiesięcznych wizyt związanych z podaniem leku lub jednej wizyty związanej z podaniem leku odbywającej się raz na 2 miesiące. Zaleca się, aby leczenie doustne trwające dłużej niż dwa miesiące przeprowadzić z zastosowaniem alternatywnego schematu leczenia doustnego.

U pacjentów stosujących wstrzyknięcia raz na miesiąc, pierwszą dawkę w schemacie leczenia doustnego należy przyjąć po upływie miesiąca (+/- 7 dni) od przyjęcia ostatnich wstrzyknięć kabotegrawiru i ryłpiwiryny. U pacjentów stosujących wstrzyknięcia raz na dwa miesiące, pierwszą dawkę w schemacie leczenia doustnego należy przyjąć po upływie 2 miesięcy (+/- 7 dni) od przyjęcia ostatnich wstrzyknięć kabotegrawiru i ryłpiwiryny. Leczenie z zastosowaniem wstrzyknięć należy wznowić w dniu zakończenia leczenia doustnego [2].

#### *Pominięcie dawki*

W razie pominięcia dawki produktu Vocabria® w postaci tabletek, pacjent powinien możliwie jak najszybciej przyjąć pominiętą dawkę, pod warunkiem, że termin przyjęcia kolejnej zaplanowanej dawki nie przypada w ciągu 12 godzin. Jeżeli termin przyjęcia kolejnej zaplanowanej dawki przypada w ciągu 12 godzin, wówczas pacjent nie powinien przyjmować pominiętej dawki i powinien po prostu powrócić do normalnego schematu przyjmowania leku.

Jeśli u pacjenta wystąpią wymioty w ciągu 4 godzin od przyjęciu produktu Vocabria® w postaci tabletek, powinien przyjąć następną tabletkę produktu Vocabria®. Jeśli u pacjenta wystąpią wymioty po upływie 4 godzin od przyjęcia produktu Vocabria®, nie ma konieczności przyjmowania kolejnej tabletki produktu Vocabria® do czasu zastosowania następnej zaplanowanej dawki [2].

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku. Dane dotyczące zastosowania kabotegrawiru u pacjentów w wieku 65 lat i starszych są ograniczone (patrz punkt 5.2 ChPL) [2].

#### *Zaburzenia czynności nerek*



Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CrCL <30 ml/min i nie dializowanych [patrz punkt 5.2 ChPL]). Zastosowanie kabotegrawiru nie było badane u pacjentów z krańcową niewydolnością nerek otrzymujących leczenie nerkozastępcze. Kabotegrawir wiąże się z białkami w ponad 99%, dlatego nie oczekuje się, aby dializa zmieniła ekspozycję na kabotegrawir. U pacjentów otrzymujących leczenie nerkozastępcze kabotegrawir należy stosować z ostrożnością [2].

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A lub B w skali Childa-Pugha). Nie badano zastosowania kabotegrawiru u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha [patrz punkt 5.2 ChPL]). U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby kabotegrawir należy stosować z ostrożnością [2].

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Vocabria® u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych [2].

#### Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt Vocabria® w postaci tabletek może być przyjmowany z jedzeniem lub bez jedzenia. W razie stosowania w tym samym czasie, co ryłpiwiryna w postaci tabletek, produkt Vocabria® w postaci tabletek należy przyjmować z posiłkiem [2].

#### **Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.

Jednoczesne stosowanie z ryfampicyną, ryfapentyną, karbamazepiną, okskarbazepiną, fenytoiną lub fenobarbitalem (patrz punkt 4.5 ChPL) [2].

### **3.4.Rekomendacje refundacyjne dla produktu CAB + RPV**

Przegląd rekomendacji dotyczących finansowania przeprowadzono dla produktu leczniczego Vocabria® (kabotegrawir), tabletki powlekane (30 mg) oraz zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu (400 mg i 600 mg) stosowanego w połączeniu z ryłpiwiryną długo działającą i wskazanego w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem upośledzenia odporności typu 1 (HIV-1) u dorosłych pacjentów z supresją wirusologiczną (HIV-1 RNA <50 kopii/ml), stosujących stały schemat leczenia przeciwretrowirusowego, bez rozpoznanej obecnie lub uprzednio oporności na leki z grupy nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NNRTI) lub inhibitorów integrazy (INI) i bez niepowodzenia wirusologicznego w wywiadzie związanego z zastosowaniem tych leków. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 10.02.2021 r., w serwisach internetowych agencji HTA i innych instytucji, wydających rekomendacje i stanowiska/opinie w zakresie finansowania terapii lekowych ze środków publicznych.

W serwisach internetowych agencji HTA tj. **AOTMiT** (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) [42], **PTAC** (Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee, Nowa Zelandia) [44], **Scottish Medicines Consortium (SMC)** [45], **HAS** (Haute Autorité de Santé) [47], **IQWiG** (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen)[49] oraz **SBU** (Swedish Council on Technology Assessment in Health Care, Szwecja) [50] wydających rekomendacje i stanowiska/opinie w zakresie finansowania interwencji lekowych ze środków publicznych, nie odnaleziono informacji na temat rekomendacji refundacyjnych przeprowadzonych dla ocenianej terapii lekowej.

Na stronie NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) [43] odnaleziono informację z grudnia 2020 roku dotyczącą wstępnego etapu i przygotowania do oceny klinicznej i ekonomicznej efektywności kabotegrawiru i ryłpiwiryny w ramach proponowanego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w leczeniu osób dorosłych z HIV-1, która spodziewana jest na 20 października 2021 roku, a wraz z oceną NICE walijska AWMSG (All Wales Medicines Strategy Group) współpracująca z National Institute for Health and Clinical Excellence zamieści taką informację również na swojej stronie WWW [48].

Na stronie Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH/pCODR) odnaleziono informację dotyczącą finansowania produktu leczniczego kabotegrawir/ryłpiwiryna (ang. *cabotegravir- rilpivirine cabotegravir sodium*). W marcu 2020 roku Health Canada zatwierdziła do użytku leki: Cabenuva (kabotegrawir i ryłpiwiryna, podawane w iniekcjach domięśniowych raz w miesiącu) oraz Vocabria® (doustne tabletki kabotegrawiru), a 22 lipca 2020 roku Kanadyjski Komitet Ekspertów ds. Leków CADTH wydał pozytywną rekomendację refundacyjną [46].

**Tabela 15. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego o nr SR0628-000 (kabotegrawir/ryłpiwiryna) [46]**

Organizacja	Kraj/Data	Rekomendacja	Komentarz
CADTH/pCODR	Kanada 22.07.2020 r. [pierwsze wydanie], 09.09.2020 r. [poprawki do wydania pierwszego]	Pozytywna	Terapia kabotegrawir-ryłpiwiryna (Vocabria® i Cabenuva) wskazana jako kompletny schemat leczenia zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1) stosowana w celu zastąpienia obecnego schematu antyretrowirusowego u dorosłych u pacjentów z supresją wirusologiczną (HIV-1 RNA poniżej 50 kopii/ml). Sól sodowa kabotegrawiru jest wskazana w połączeniu z produktem leczniczym Edurant® (ryłpiwiryna w postaci tabletek) jako kompletny schemat krótkotrwałego leczenia zakażeń wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1) u osób dorosłych, u których występuje supresja wirusologiczna (HIV-1 RNA poniżej 50 kopii/ml).



## 4. KOMPARATOR

Wyboru komparatora do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [33] oraz ustalone przez AOTMiT Wytyczne Oceny Technologii Medycznych [1].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną. Zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań wymagane jest wykonanie porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [33].

### 4.1. Uzasadnienie wyboru komparatora

Obecnie rekomendowane przez WHO, EACS oraz Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS leczenie osób dorosłych z HIV-1 opiera się na złożonej standardowej terapii antyretrowirusowej (cART). W Polsce wytyczne praktyki klinicznej (PTN AIDS 2019 r. [32]) zalecają włączenie pierwszorazowo schematów zawierających dwa NRTIs w połączeniu z NNRTI lub PI wzmocnianym rytonawirem bądź INSTI. **Zastosowane leczenie powinno zapewniać długotrwałą supresję replikacyjną wirusa i być indywidualnie dobierane dla każdego chorego. W przypadku zmiany terapii w związku z chęcią uproszczenia schematu leczenia, poprawy adherencji lub uniknięcia krótko- bądź długoterminowej toksyczności zmiana powinna być indywidualna, rozważana osobno dla każdego pacjenta.**

Wskazaniem rejestracyjnym terapii długo działającej kabotegrawir LA (CAB LA) + ryłpiwiryna LA (RPV LA) (iniekcje domięśniowe) jest leczenie zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1) u osób dorosłych, u których występuje supresja wirusologiczna (HIV-1 RNA <50 kopii/ml), stosujący stały schemat leczenia przeciwretrowirusowego, bez rozpoznanej obecnie lub uprzednio oporności na leki z grupy nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NNRTI) lub inhibitorów integrazy (INI) i bez niepowodzenia wirusologicznego w wywiadzie związanego z zastosowaniem tych leków [2].

Przy wyborze komparatora istotne jest by należał on do terapii aktualnie stosowanych w leczeniu zakażonych HIV i był dopuszczony do obrotu na terenie Polski. Biorąc pod uwagę, iż program polityki zdrowotnej obejmuje finansowanie leków antyretrowirusowych, właśnie te leki będą uwzględnione jako komparatory dla ocenianej technologii medycznej. Z uwagi na dużą dynamikę rynku stosowanych w Polsce leków antyretrowirusowych jako komparator rozważono ogółem cART.

Mając na uwadze aktualne wytyczne (PTN AIDS 2020), stan finansowania technologii opcjonalnych ze środków publicznych oraz obecnie stosowaną praktykę kliniczną (charakteryzującą się znaczną dynamiką pojawiających się coraz to nowych farmaceutyków), jako komparator w ujęciu ogólnym rozważono **złożoną terapię antyretrowirusową (cART)**.



## 5. EFEKTY ZDROWOTNE

Przy wyborze wyników zdrowotnych do analizy klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1], wg których ocenie powinny podlegać efekty zdrowotne, które stanowią znaczące klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej, tj.: zgon, zapobieganie objawom choroby, brak progresji choroby, jakość życia pacjentów, działania niepożądane. Istotne klinicznie punkty końcowe, mające szczególne znaczenie dla pacjenta to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia powoduje, że analizowana terapia będzie pożądana przez docelową grupę chorych. Oceniane punkty końcowe mają odzwierciedlać wpływ leczenia: przedłużając życie, poprawiając samopoczucie chorego bądź pozwalając żyć np. bez powikłań choroby. Ponadto punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego). Dodatkowo punkty końcowe, które powinny być oceniane w ramach analizy efektywności klinicznej wybrano na podstawie informacji zamieszczonych w wytycznych EMA zawartych w dokumencie *Guideline on the Clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection* [54].

Wytyczne EMA dotyczące skuteczności klinicznej obejmują wirusologiczne, immunologiczne oraz kliniczne punkty końcowe. Supresja replikacji wirusa HIV stanowi w świetle wytycznych surogat punktu końcowego o udowodnionej wartości klinicznej. Zawartość HIV-RNA w osoczu powinna być określana przy użyciu komercyjnie dostępnych metod *Real-Time PCR*. Natomiast uznaje się, iż supresja choroby występuje, gdy ilość wirusowego RNA w osoczu jest poniżej dolnej granicy oznaczalności (ang. *lower limit of quantification*, LLOQ). Osiągnięcie i utrzymanie wirerii poniżej granicy oznaczalności interpretowane jest jako pierwotna miara skuteczności leczenia. Istnieją jednak ograniczenia w postaci braku zgodności co do postępowania klinicznego w sytuacji, gdy u pacjentów pojawi się ponownie wykrywalny niski poziom wirerii, w związku z tym rekomenduje się, by dobór leczenia przebiegał indywidualnie [54].

W nawiązaniu do powyższego nieskuteczność wirusologiczna pierwotna, jak i wtórna powinna być określana w protokole badań klinicznych, wpływając tym samym na zmianę schematu leczenia. Schematy leczenia muszą zawsze uwzględniać wykazane i przewidywane korzyści oraz ryzyko. Jeśli lek jest opracowany jako pojedynczy produkt leczniczy oraz jako lek podawany w skojarzeniu to dane o jego bezpieczeństwie mogą pochodzić z obu badań, pod warunkiem, że stosowanie leku było takie samo. Możliwe jest spożycie wyższych dawek leku i/lub innego schematu dawkowania w celu supresji wirusa o zmniejszonej podatności na nowy stosowany lek. Jednak alternatywne schematy z wykorzystaniem danego związku może charakteryzować odmienny profil bezpieczeństwa. Badania zaprojektowane dla nowego produktu leczniczego powinny w szczególności koncentrować się na kwestiach bezpieczeństwa, uwzględniając dotychczasowe dane o klasie leku, mechanizmie działania i/lub ustalenia kliniczne [54].

Sformułowane punkty końcowe w odnalezionych badaniach klinicznych pokrywają się z wytycznymi EMA, dodatkowo uwzględniając punkty końcowe takie jak skuteczność i bezpieczeństwo terapii [54].

Mając na uwadze cytowane powyżej dane literaturowe, wytyczne EMA, praktykę kliniczną oraz dostępność danych w zakresie punktów końcowych analizowanych w zidentyfikowanych badaniach klinicznych, dotyczących rozważanej jednostki chorobowej, w której stanowią one kluczowe punkty oceny nasilenia choroby oraz obrazują efektywność kliniczną zastosowanej terapii, do ostatecznej oceny w ramach analizy efektywności klinicznej wybrano punkty końcowe:

- w ramach skuteczności:
  - ✓ supresja wirusologiczna (miano RNA HIV < 50 kopii/ml),
  - ✓ RNA HIV ≥ 50 kopii/ml,



- ✓ potwierdzone niepowodzenie wirusologiczne (ang. *confirmed virological failure*) - brak wirusologicznej odpowiedzi na leczenie,
- ✓ preferencje/akceptacja leczenia,
- ✓ ocena jakości życia,
- ✓ przeżycie (OS – overall survival, PFS – progression free survival, EFS – event free survival, DFS – disease free survival itp.),
- w ramach bezpieczeństwa:
  - ✓ zdarzenia/działania niepożądane,
  - ✓ ciężkie zdarzenia niepożądane,
  - ✓ zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,
  - ✓ zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia,
  - ✓ utrata pacjentów z badania/leczenia,
  - ✓ zgony.

## 6. RODZAJ I JAKOŚĆ DOWODÓW

Do analizy głównej (przeglądu systematycznego), zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [1], zaplanowano włączenie badań pierwotnych o najwyższej wiarygodności, zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych: badania z losowym przydziałem pacjentów do grupy (z ang. *Randomized clinical trial*, w skrócie: RCT). Ponadto do analizy zostaną włączone inne (opublikowane) przeglądy systematyczne, spełniające kryterium włączenia dla populacji i ocenianej interwencji. W przypadku odnalezienia badań niższej wiarygodności skierowanych na ocenę efektywności w rzeczywistej praktyce klinicznej np. IV fazy (obserwacyjne) oraz dostępnych badań w długim okresie obserwacji, w tym przedłużenia badań randomizowanych w schemacie *open-label* postanowiono uwzględnić je w dodatkowej analizie efektywności praktycznej.

Włączeniu do dodatkowej analizy bezpieczeństwa będą podlegały również:

- dane z charakterystyki produktu leczniczego Vocabria® oraz informacje/ostrzeżenia dotyczące stosowania ocenianej interwencji,
- informacje skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, FDA, URPL oraz WHO Uppsala Monitoring Centre,
- dane dotyczące bezpieczeństwa na podstawie badań obserwacyjnych (prospektywnych i retrospektywnych).



## 7. PROPONOWANY ZAKRES ORAZ METODYKA ANALIZ STANOWIĄCYCH ZAŁĄCZNIK DO WNIOSKU O FINANSOWANIE TERAPII ZE ŚRODKÓW PUBLICZNYCH W POLSCE

### Analiza kliniczna

Analiza kliniczna poprzedzona będzie systematycznym przeszukiwaniem źródeł informacji medycznej (przeгляд systematyczny), obejmującym internetowe bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library), materiały konferencyjne, rejestry badań klinicznych oraz inne źródła wymienione w wytycznych AOTMiT.

Celem analizy klinicznej jest porównanie efektywności klinicznej terapii produktem leczniczym Vocabria® (kabotegrawir), w postaci długo działającej zawiesiny do wstrzykiwania o przedłużonym uwalnianiu (CAB LA 400 mg i 600 mg) oraz w postaci tabletek powlekanych (CAB 30 mg) do inicjowania terapii, stosowany w połączeniu z ryłpiwiryną (odpowiednio, w postaci długo działającej zawiesiny do wstrzykiwania (RPV LA) oraz tabletek), który wskazany jest w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem upośledzenia odporności typu 1 (HIV-1) u dorosłych pacjentów z supresją wirusologiczną (HIV-1 RNA <50 kopii/ml) stosujących stały schemat leczenia przeciwretrowirusowego, bez rozpoznanej obecnie lub uprzednio oporności na leki z grupy nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NNRTI) lub inhibitorów integrazy (INI) i bez niepowodzenia wirusologicznego w wywiadzie związanego z zastosowaniem tych leków, ze złożoną terapią antyretrowirusową (cART).

W analizie klinicznej oprócz analizy skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych interwencji przeprowadzona zostanie również poszerzona analiza bezpieczeństwa z uwzględnieniem informacji kierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, publikowanych na stronach organizacji zajmujących się rejestracją produktów leczniczych w Polsce i na świecie.

### Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności terapii produktem leczniczym Vocabria® (kabotegrawir), w postaci długo działającej zawiesiny do wstrzykiwania o przedłużonym uwalnianiu (CAB LA) oraz w postaci tabletek powlekanych (CAB) do inicjowania terapii, stosowany w połączeniu z ryłpiwiryną (odpowiednio, w postaci długo działającej zawiesiny do wstrzykiwania (RPV LA) oraz tabletek), który wskazany jest w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem upośledzenia odporności typu 1 (HIV-1) u dorosłych pacjentów z supresją wirusologiczną (HIV-1 RNA <50 kopii/ml) stosujących stały schemat leczenia przeciwretrowirusowego, bez rozpoznanej obecnie lub uprzednio oporności na leki z grupy nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NNRTI) lub inhibitorów integrazy (INI) i bez niepowodzenia wirusologicznego w wywiadzie związanego z zastosowaniem tych leków.

W analizie zaprezentowana zostanie ocena opłacalności ze środków publicznych terapii długo działającej kabotegrawir LA (CAB LA) + ryłpiwiryna LA (RPV LA) (iniekcje domięśniowe) względem zdefiniowanego w analizie problemu decyzyjnego komparatora (złożona terapia antyretrowirusowa) wybranego zgodnie z Wytycznymi HTA [1].

Wybór metodyki analizy ekonomicznej uzależniony będzie od wyników przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanej interwencji oraz komparatora w populacji docelowej. W przypadku wykazania istotnych klinicznie różnic pomiędzy ocenianą technologią medyczną a komparatorem, analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w formie analizy użyteczności kosztów bądź efektywności kosztów. Wynikiem analizy ekonomicznej będzie wówczas inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów ICUR (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*) wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość w przypadku stosowania kabotegrawiru (produkt leczniczy Vocabria®) w połączeniu z ryłpiwiryną zamiast złożonej terapii antyretrowirusowej bądź inkrementalny współczynnik efektywności kosztów ICER (ang. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*) wyrażający



koszt uzyskania dodatkowego roku życia po zastosowaniu interwencji ocenianej zamiast komparatora. W przypadku stwierdzenia w ramach analizy klinicznej równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie będą istotne klinicznie, analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w formie analizy minimalizacji kosztów, której wynikiem będzie koszt inkrementalny porównywanych opcji terapeutycznych. Natomiast w przypadku braku możliwości opracowania analizy użyteczności kosztów, efektywności kosztów lub minimalizacji kosztów zostanie przeprowadzona jedynie analiza konsekwencji kosztów.

Zgodnie z Wytycznymi HTA [1] w analizie ekonomicznej zostanie przyjęty wystarczająco długi horyzont czasowy, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatora.

W oparciu o model ekonomiczny w ramach analizy podstawowej zostanie zaprezentowana ocena opłacalności wnioskowanej technologii, a stabilność uzyskanych wyników zostanie następnie przetestowana w analizie wrażliwości poprzez zmianę kluczowych parametrów modelu.

Analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w zgodzie z obowiązującymi w Polsce wytycznymi przeprowadzania analiz HTA, opublikowanymi przez AOTMiT [1].

### **Analiza wpływu na system ochrony zdrowia**

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wpływu na budżet płatników podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych ze środków publicznych terapii produktem leczniczym Vocabria® (kabotegrawir), w postaci długo działającej zawiesiny do wstrzykiwania o przedłużonym uwalnianiu (CAB LA) oraz w postaci tabletek powlekanych (CAB) do inicjowania terapii, stosowany w połączeniu z ryłpiwiryną (odpowiednio, w postaci długo działającej zawiesiny do wstrzykiwania (RPV LA) oraz tabletek), który wskazany jest w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem upośledzenia odporności typu 1 (HIV-1) u dorosłych pacjentów z supresją wirusologiczną (HIV-1 RNA <50 kopii/ml) stosujących stały schemat leczenia przeciwretrowirusowego, bez rozpoznanej obecnie lub uprzednio oporności na leki z grupy nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NNRTI) lub inhibitorów integrazy (INI) i bez niepowodzenia wirusologicznego w wywiadzie związanego z zastosowaniem tych leków.

W ramach analizy zostanie określona liczebność populacji docelowej oraz udział produktu leczniczego Vocabria® w rynku leków antyretrowirusowych stosowanych w tej populacji.

W przypadku wnioskowania o finansowanie produktu leczniczego Vocabria® ze środków publicznych w ramach programu polityki zdrowotnej "Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce", analiza wpływu na budżet zostanie przeprowadzona z perspektywy Ministra Zdrowia (MZ) będącego Realizatorem ww. programu polityki zdrowotnej [1].

Horyzont analizy wpływu na budżet będzie uzależniony od wnioskowanej kategorii dostępności refundacyjnej i obejmie on co najmniej pierwsze dwa lata (tj. 24 miesiące) od uwzględnionej daty rozpoczęcia finansowania rozważanej technologii medycznej ze środków publicznych.

W analizie wpływu na budżet zostaną rozpatrzone dwa scenariusze: „istniejący” oraz „nowy”. Scenariusz „istniejący” obrazuje obecną sytuację, tj. brak finansowania terapii kabotegrawir LA (CAB LA) + ryłpiwiryna LA (RPV LA) w iniekcjach domięśniowych ze środków publicznych w Polsce. W scenariuszu „nowym” analizie zostanie rozważona sytuacja, w której terapia długo działająca kabotegrawir LA (CAB LA) + ryłpiwiryna LA (RPV LA) w iniekcjach domięśniowych będzie finansowana ze środków publicznych w rozważanym wskazaniu.

Ponadto, w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu terapii produktem leczniczym Vocabria® (kabotegrawir), w postaci długo działającej zawiesiny do wstrzykiwania o przedłużonym uwalnianiu (CAB LA) oraz w postaci tabletek powlekanych (CAB) do inicjowania terapii, stosowany w połączeniu z ryłpiwiryną (odpowiednio, w postaci długo działającej zawiesiny do wstrzykiwania (RPV LA) oraz tabletek), który wskazany jest w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem



upośledzenia odporności typu 1 (HIV-1) u dorosłych pacjentów z supresją wirusologiczną (HIV-1 RNA <50 kopii/ml) stosujących stały schemat leczenia przeciwretrowirusowego, bez rozpoznanej obecnie lub uprzednio oporności na leki z grupy nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NNRTI) lub inhibitorów integrazy (INI) i bez niepowodzenia wirusologicznego w wywiadzie związanego z zastosowaniem tych leków.

## 8. SCHEMAT PICOS

Kryteria selekcji badań dla analizy efektywności klinicznej (przegląd systematyczny) załączonej do wniosku o finansowanie ze środków publicznych terapii produktem leczniczym Vocabria® (kabotegrawir), w postaci długo działającej zawiesiny do wstrzykiwania o przedłużonym uwalnianiu (CAB LA) oraz w postaci tabletek powlekanych (CAB) do inicjowania terapii, stosowany w połączeniu z ryłpiwiryną (odpowiednio, w postaci długo działającej zawiesiny do wstrzykiwania (RPV LA) oraz tabletek), który wskazany jest w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem upośledzenia odporności typu 1 (HIV-1) u dorosłych pacjentów z supresją wirusologiczną (HIV-1 RNA <50 kopii/ml) stosujących stały schemat leczenia przeciwtretowirusowego, 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, zdefiniowane według schematu PICOS na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICOS

Kryteria włączenia	
<b>Populacja (wskazanie)</b>	Dorośli zakażeni ludzkim wirusem upośledzenia odporności typu 1 (HIV- 1), u których występuje supresja wirusologiczna (HIV-1 RNA <50 kopii/ml), stosujący stały schemat leczenia przeciwtretowirusowego, 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.
<b>Interwencja</b>	Terapia długo działająca kabotegrawir LA (CAB LA) + ryłpiwiryna LA (RPV LA) (iniekcje domięśniowe), stosowana co dwa miesiące
<b>Komparator</b>	Złożona terapia antyretrowirusowa (cART).
<b>Wyniki</b>	<p><u>Skuteczność</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ supresja wirusologiczna (miano RNA HIV&lt; 50 kopii/ml),</li> <li>▪ RNA HIV ≥50 kopii/ml,</li> <li>▪ potwierdzone niepowodzenie wirusologiczne (ang. <i>confirmed virological failure</i>) - brak wirusologicznej odpowiedzi na leczenie,</li> <li>▪ preferencje/akceptacja leczenia;</li> <li>▪ ocena jakości życia;</li> <li>▪ przeżycie (OS – <i>overall survival</i>, PFS – <i>progression free survival</i>, EFS – <i>event free survival</i>, DFS – <i>disease free survival</i> itp.);</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zdarzenia/działania niepożądane;</li> <li>▪ ciężkie zdarzenia niepożądane;</li> <li>▪ zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;</li> <li>▪ zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;</li> <li>▪ utrata pacjentów z badania/leczenia;</li> <li>▪ zgony.</li> </ul>
<b>Typ badań</b>	Do analizy głównej zostaną włączone badania wysokiej wiarygodności, czyli randomizowane badania kontrolowane (RCT) oraz przeglądy systematyczne. Badania opublikowane w wersji pełnotekstowej (z dopuszczeniem publikacji niepełnotekstowych, jeśli wnoszą dodatkową informację w porównaniu do publikacji pełnotekstowej), w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innych).



## 9. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (ang. *health technology assessment*, HTA), Wersja 3.0., Warszawa, sierpień 2016.
2. Charakterystyka produktu leczniczego Vocabria®, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vocabria-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vocabria-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 02.2021 r.].
3. ICD-10, Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i problemów zdrowotnych, Rewizja dziesiąta, Tom I, wydanie 2008.
4. World Health Organization, Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach, Second edition 2016.
5. World Health Organization, Guidelines for Managing advanced HIV disease and rapid initiation of antiretroviral therapy, July 2017.
6. CDC, Centers for Disease Control and Prevention, <https://www.cdc.gov/hiv/basics/index.html> [dostęp: 02.2021 r.].
7. GAC Blood, Human Immunodeficiency Virus (HIV), Transfusion Medicine and Hemotherapy, 2016, 43(3): 203-222.
8. Interna Szczeklika, Podręcznik chorób wewnętrznych, Medycyna Praktyczna, Kraków 2017, str. 2360-2372.
9. Gładysz A, Zakażenia HIV i AIDS – poradnik dla lekarzy, Wydawnictwo Continuo, Wrocław 2014.
10. Parfieniuk-Kowerda A, Zakażenie HIV, Medycyna Praktyczna.
11. Ministerstwo Zdrowia, HIV i AIDS, <http://www.archiwum.mz.gov.pl/zdrowie-i-profilaktyka/hiv-i-aids/>, [dostęp: 02.2021 r.].
12. Chawla S, HIV: is a vaccine the answer?, Human vaccines and Immunotherapeutics, 2014, 10(1): 238-40.
13. Wyżgowski P, Occupational HIV risk for health care workers: risk factor and the risk of infection in the course of professional activities, Therapeutics and clinical risk management, 2016, 12: 989-94.
14. Gąsiorowski J, AIDS, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.18.2>. [dostęp: 02.2021 r.].
15. Murakami T, Role of CXCR4 in HIV infection and its potential as a therapeutic target, Future Microbiology, 2010, 5(7): 1025-39.
16. Gładysz A, Diagnostyka, profilaktyka, klinika i terapia zakażeń HIV/AIDS – współczesne możliwości i problemy, Wydawnictwo Continuo, Wrocław 2009.
17. Maartens G, HIV infection: epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention, Lancet, 2014, 384(9939): 258-271.
18. AIDSinfo, The HIV Life Cycle, Last Reviewed: July 1, 2019 [dostęp: 02.2021 r.].
19. CDC, 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults, Morbidity and Mortality Weekly Report, 1992, 41: 1-19.
20. WHO, Interim WHO clinical staging of HIV/AIDS and HIV/AIDS case definitions for surveillance: African region. Switzerland: World Health Organization, 2005.
21. Basavaraj KH, Quality of life in HIV/AIDS, Indian Journal of Sexually Transmitted Diseases, 2010, 31(2): 75-80.
22. Ankiersztejn-Bartczak M, Psychospołeczna sytuacja osób żyjących z HIV i chorych na AIDS w Polsce. Praca doktorska, Uniwersytet Warszawski. Instytut Stosowanych Nauk Społecznych, Warszawa 2013.
23. Gakhar H, Health-related Quality of Life Assessment after Antiretroviral Therapy: A Review of the Literature, Drugs, 2013, 73(7): 651-672.
24. Jakość życia z HIV – oceny i opinie pacjentów, Termedia, Menedżer Zdrowia, Warszawa 2011, <https://www.termedia.pl/mz/Jakosc-zycia-z-HIV-oceny-i-opinie-pacjentow,5170.html> [dostęp: 02.2021 r.].
25. Viiv Healthcare 2018, The Positive Perspectives Survey Report. A view into the lives of people living with HIV [https://livlife.com/content/dam/cf-viiv/livlife/en\\_GB/FINAL\\_Positive%20Perspectives%20survey\\_Patient.pdf](https://livlife.com/content/dam/cf-viiv/livlife/en_GB/FINAL_Positive%20Perspectives%20survey_Patient.pdf), [dostęp: 02.2021 r.].
26. Weinstein TL, The relationship between stress and clinical outcomes for persons living with HIV/AIDS: a systematic review of the global literature, AIDS Care, 2016, 28(2): 160-9.
27. Marcus JL, Narrowing the Gap in Life Expectancy Between HIV-Infected and HIV-Uninfected Individuals With Access to Care, Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes, 2016, 73(1): 39-46.



28. Ruggeri M, Changes and predictors of change in objective and subjective quality of life: multiwave follow-up study in community psychiatric practice, *British Journal of Psychiatry*, 2005, 187: 121-30.
29. Program polityki zdrowotnej „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce na lata 2017-2021”, Ministerstwo Zdrowia, Warszawa 2016, po aktualizacji listopad 2019, Aktualizacja: 19.12.2019 rok.
30. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny, Zakład epidemiologii chorób zakaźnych i nadzoru, Zakażenia HIV i zachorowania na AIDS w Polsce, Rosińska M, Niedźwiedzka- Stadnik M, [http://www.wold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/hiv\\_aids/index.htm](http://www.wold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/hiv_aids/index.htm) [dostęp: 02.2021 r.].
31. Krajowe Centrum ds. AIDS, Podstawowe informacje epidemiologiczne, [https://aids.gov.pl/hiv\\_aids/450-2-2/](https://aids.gov.pl/hiv_aids/450-2-2/) [dostęp: 02.2021 r.].
32. Rekomendacje PTN AIDS 2020, <https://play.google.com/store/apps/details?id=pl.edu.ptn.ptnaids> [dostęp: 02.2021 r.].
33. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20120000388> [dostęp: 02.2021 r.].
34. Szmulik K, Niedźwiedzka-Stadnik M, Rosińska M. HIV and AIDS in Poland in 2017. *Przeegl Epidemiol* 2019; 73(2):179-192.
35. World Health Organization. Progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2019, Accountability for the global health sector strategies. 2016-2021.
36. National HIV Curriculum, Antiretroviral Medications, Cabotegravir <https://www.hiv.uw.edu/page/treatment/drugs/cabotegravir> [dostęp: 02.2021 r.].
37. ViiV Healthcare reports positive phase III study results of investigational, long-acting, injectable HIV-treatment regimen administered every two months, <https://viivhealthcare.com/en-gb/media/press-releases/2019/august/viiv-healthcare-reports-positive-phase-iii-study-results-of-inve/> [dostęp: 02.2021 r.].
38. Rejestr Produktów Leczniczych Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/> [dostęp: 02.2021 r.].
39. Badanie rynku przeprowadzone przez IQS na zlecenie GSK 2019: „Perspektywa osób żyjących z HIV w Polsce oraz ich podejście do farmakoterapii antyretrowirusowej”. Raport dostępny na stronie <https://grupaiqs.pl/sklep/perspektywa-pacjentow-zyjacych-z-hiv/> [dostęp: 02.2021 r.].
40. World Health Organization, HIV/AIDS, <https://www.who.int/hiv/data/en/> [dostęp: 02.2021 r.].
41. UNAIDS, <https://aids2025.unaids.org/> [dostęp: 02.2021 r.].
42. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), <http://www.aotm.gov.pl/> [dostęp: 02.2021 r.].
43. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), [www.nice.org.uk/](http://www.nice.org.uk/) [dostęp: 02.2021 r.].
44. Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC), <http://www.pharmac.govt.nz/PTAC> [dostęp: 02.2021 r.].
45. The Scottish Medicines Consortium (SMC), <http://www.scottishmedicines.org.uk/Home> [dostęp: 02.2021 r.].
46. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), <https://cadth.ca/cabotegravirrilpivirine> [dostęp: 02.2021 r.].
47. Haute Autorité de Santé (HAS), <http://www.has-sante.fr/> [dostęp: 02.2021 r.].
48. All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG), <http://www.awmsg.org/> [dostęp: 02.2021 r.].
49. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), <https://www.iqwig.de/en/home.2724.html> [dostęp: 02.2021 r.].
50. Swedish Agency for health technology assessment and assessment of social services (SBU), <https://www.sbu.se/en/> [dostęp: 02.2021 r.].
51. AIDSinfo, <https://aidsinfo.nih.gov/drugs/513/cabotegravir/0/professional>, [dostęp: 02.2021 r.].
52. EMA, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/edurant-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/edurant-epar-product-information_pl.pdf), [dostęp: 02.2021 r.].
53. ViiV Healthcare, ViiV Healthcare submits regulatory application to European Medicines Agency for investigational cabotegravir to be used in combination with rilpivirine as the first monthly, injectable treatment for HIV, <https://viivhealthcare.com/en-gb/media/press-releases/2019/july/viiv-healthcare-submits-regulatory-application-to-european-medic/> [dostęp: 02.2021 r.].



54. EMA, Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection, EMEA/CPMP/EWP/633/02 Rev. 3, [https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-treatment-hiv-infection\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-treatment-hiv-infection_en.pdf) [dostęp: 02.2021 r.].
55. Grimes RM, Readiness, trust, and adherence: a clinical perspective, *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2013 May-Jun;12(3):185-94.
56. WHO-CDS-HIV-2019, World Health Organization, Update of recommendations on first- and second-line antiretroviral regimens. HIV treatment. July 2019, <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-CDS-HIV-18.51> [dostęp: 02.2021 r.].
57. EACS, European AIDS Clinical Society 2020, Guidelines 2020, Version 10.1, [https://www.eacsociety.org/files/guidelines-10.1\\_5.pdf](https://www.eacsociety.org/files/guidelines-10.1_5.pdf) [dostęp: 02.2021 r.].
58. DAIG, Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG) 2020. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion, 2020, <https://daignet.de/site-content/hiv-leitlinien/leitlinien-1/deutsch-oesterreichische-leitlinien-zur-antiretroviralen-therapie-der-hiv-infektion>, [dostęp: 02.2021 r.].
59. CNS, The French National AIDS & Viral Hepatitis Council, Conseil national du sida et des hépatites virales, CNS, Initiation d'un premier traitement antirétroviral (avril 2018), 2018, <https://cns.sante.fr/actualites/prise-en-charge-du-vih-recommandations-du-groupe-dexperts/>, [dostęp: 02.2021 r.].
60. CNS, The French National AIDS & Viral Hepatitis Council, Conseil national du sida et des hépatites virales, CNS, Optimisation d'un traitement antirétroviral en situation de succès virologique (Juillet 2017), 2017, <https://cns.sante.fr/actualites/prise-en-charge-du-vih-recommandations-du-groupe-dexperts/>, [dostęp: 02.2021 r.].
61. DHHS, Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV 2019, <https://files.aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf> [dostęp: 02.2021 r.].
62. IAS-USA, Saag MS, et al. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2020 recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA*. October 14, 2020, doi: 10.1001/jama.2020.17025, [https://www.iasusa.org/wp-content/uploads/guidelines/arv/arv\\_2020.pdf](https://www.iasusa.org/wp-content/uploads/guidelines/arv/arv_2020.pdf) [dostęp: 02.2021 r.].
63. BHIVA, British HIV Association 2016a, BHIVA guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with ART 2015 (2016 interim update), <https://www.bhiva.org/HIV-1-treatment-guidelines> [dostęp: 02.2021 r.].
64. BHIVA, British HIV Association, BHIVA treatment guidelines: 2019 interim statement on two-drug regimens, <https://www.bhiva.org/file/5d97749ea9e89/LauraWaters.pdf>, [dostęp: 02.2021 r.].
65. SIMIT, The Italian Society of Infectious and Tropical Diseases, Linee Guida Italiane sull'utilizzo della Terapia Antiretrovirale e la gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1, Edizione 2017 [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2696\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2696_allegato.pdf) [dostęp: 02.2021 r.].
66. Antinori A, SIMIT, Italian expert panel consensus statements on two-drug antiretroviral regimens to treat naïve and virologically suppressed HIV-1 infected patients. *New Microbiol*. 2019; 42(2):69-80, [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30785209/?from\\_term=Italian+Guidelines+Antiretroviral&from\\_filter=ds1.y\\_5&from\\_pos=4](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30785209/?from_term=Italian+Guidelines+Antiretroviral&from_filter=ds1.y_5&from_pos=4), [dostęp: 02.2021 r.].
67. NFIM, Faglige retningslinjer for oppfølging og behandling av hiv 2021, <https://www.legeforeningen.no/contentassets/c9b2a4d3790f49a283f6d909d7375b45/hivretninglinjer2021.pdf> [dostęp: 02.2021 r.].
68. BC-CfE, Committee for Drug Evaluation and Therapy, British Columbia Centre for Excellence in HIV/AIDS, Therapeutic guidelines antiretroviral (Arv) treatment of adult HIV infection, December 2019, Last update: June 2020, [http://bccfe.ca/sites/default/files/uploads/Guidelines/2020\\_06\\_30-BC-CfE\\_Adult\\_ARV\\_Therapeutic\\_Guidelines.pdf](http://bccfe.ca/sites/default/files/uploads/Guidelines/2020_06_30-BC-CfE_Adult_ARV_Therapeutic_Guidelines.pdf) [dostęp: 02.2021 r.].
69. RAV, Referensgruppen för Antiviral Terapi (RAV), Antiretroviral behandling av hivinfektion – Behandlingsrekommendation 2019, Referensgruppen för Antiviral Terapi, 2018, [https://www.sls.se/globalassets/rav/rekommendationer/rav\\_hiv\\_2019\\_190216.pdf](https://www.sls.se/globalassets/rav/rekommendationer/rav_hiv_2019_190216.pdf), [dostęp: 02.2021 r.].
70. GeSIDA, Grupo de Estudio de la SEIMC, Grupo de Estudio de la SEIMC (GeSIDA), Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2020), [http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2020/07/TAR\\_GUIA\\_GESIDA\\_2020\\_COMPLETA\\_Julio.pdf](http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2020/07/TAR_GUIA_GESIDA_2020_COMPLETA_Julio.pdf), [dostęp: 02.2021 r.].
71. Seyler L, Aktualne wyzwania w leczeniu zakażenia HIV, *Med. Prakt.*, 2018; 12: 40-54.
72. Medycyna Praktyczna, <https://www.mp.pl/aids/aktualnosci/231619,health-canada-zatwierdzila-lek-cabenuva-kabotegrawir-i-rylpiwiryna-do-podawania-w-iniekcjach-domiesniowych-raz-w-miesiacu>, [dostęp: 02.2021 r.].



73. European Pharmaceutical Review, <https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/news/115652/cabenuva-cabotegravir-and-rilpivirine-granted-approval-by-health-canada/> [dostęp: 02.2021 r.].
74. Margolis DA, et al. Cabotegravir plus rilpivirine, once a day, after induction with cabotegravir plus nucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (LATTE): a randomised, phase 2b, dose-ranging trial. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(10):1145-55.
75. Patel P, et al., Evaluation of the effect of UGT1A1 polymorphisms on the pharmacokinetics of oral and long-acting injectable cabotegravir. *J Antimicrob Chemother.* 2020 May 3. pii: dkaa147.
76. Kerrigan D, et al., Experiences with long acting injectable ART: A qualitative study among PLHIV participating in a Phase II study of cabotegravir + rilpivirine (LATTE-2) in the United States and Spain. *PLoS One.* 2018 Jan 5;13(1): e0190487.
77. Letendre SL, et al., Pharmacokinetics and antiviral activity of cabotegravir and rilpivirine in cerebrospinal fluid following long-acting injectable administration in HIV-infected adults. *J Antimicrob Chemother.* 2020 Mar 1;75(3):648-655. doi: 10.1093/jac/dkz504.
78. Murray M, et al., Patient-reported tolerability and acceptability of cabotegravir + rilpivirine long-acting injections for the treatment of HIV-1 infection: 96-week results from the randomized LATTE-2 study. *HIV Res Clin Pract.* 2019 Aug - Oct;20(4-5):111-122. doi: 10.1080/25787489.2019.1661696. Epub 2019 Sep 18.
79. Margolis DA, et al., Long-acting intramuscular cabotegravir and rilpivirine in adults with HIV-1 infection (LATTE-2): 96-week results of a randomised, open-label, phase 2b, non-inferiority trial. *Lancet.* 2017 Sep 23;390(10101):1499-1510. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31917-7. Epub 2017 Jul 24.
80. ClinicalTrials.gov, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03639311>, [dostęp: 02.2021 r.].
81. Orkin C, et al., Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine after Oral Induction for HIV-1 Infection. *N Engl J Med.* 2020 Mar 19;382(12):1124-1135. doi: 10.1056/NEJMoa1909512. Epub 2020 Mar 4.
82. Swindells S, et al., Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of HIV-1 Suppression. *N Engl J Med.* 2020 Mar 19;382(12):1112-1123. doi: 10.1056/NEJMoa1904398. Epub 2020 Mar 4.
83. ClinicalTrials.gov, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03299049>, [dostęp: 02.2021 r.].
84. ClinicalTrials.gov, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03635788>, [dostęp: 02.2021 r.].
85. ClinicalTrials.gov, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03497676>, [dostęp: 02.2021 r.].
86. ClinicalTrials.gov, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03739996>, [dostęp: 02.2021 r.].
87. ClinicalTrials.gov, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04399551>, [dostęp: 02.2021 r.].
88. ClinicalTrials.gov, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04001803>, [dostęp: 02.2021 r.].
89. ClinicalTrials.gov, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04542070>, [dostęp: 02.2021 r.].
90. ClinicalTrials.gov, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01641809>, [dostęp: 02.2021 r.].
91. ClinicalTrials.gov, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02120352>, [dostęp: 02.2021 r.].
92. ClinicalTrials.gov, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02938520>, [dostęp: 02.2021 r.].
93. ClinicalTrials.gov, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02951052>, [dostęp: 02.2021 r.].
94. [Redacted]
95. Kontra, Biuletyn Krajowego Centrum ds. AIDS, Nr 1 (83)/2020, Aspekty, Dodatek do Biuletynu Krajowego Centrum ds. AIDS, Magdalena Kałuża, RAPORT UNAIDS 2019, str. 1-4.
96. EMA, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/vocabria> [dostęp: 02.2021 r.].
97. Overton E.T., et al, Long-acting cabotegravir and rilpivirine dosed every 2 months in adults with HIV-1 infection (ATLAS-2M), 48-week results: a randomised, multicenter, open-label, phase 3b, non-inferiority study.
98. Komisja Europejska, Decyzja wykonawcza Komisji z dnia 17.12.2020 r. przyznająca na podstawie rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 726/2004 pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego stosowanego u ludzi "Vocabria - kabotegrawir", [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201217149774/dec\\_149774\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201217149774/dec_149774_pl.pdf) [dostęp: 02.2021 r.].



99. Mills A, Richmond G., Newman Ch., Osiyemi O. et al. Antiviral activity and safety of long-acting cabotegravir (CAB LA) plus long-acting rilpivirine (RPV LA), administered every 2 months, in HIV-positive subjects: results from the POLAR study. IDWeek™ 2020; October 21-25, 2020; Virtual.
100. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. The Guidelines, including the section on Optimizing Antiretroviral Therapy in the Setting of Virologic Suppression, are currently under revision; an update will be available soon. <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv/hhs-adults-and-adolescents-antiretroviral-guidelines-panel> [dostęp: 02.2021 r.]
101. Highlights Of Prescribing Information- Cabenuva. GlaxoSmithKline. 2021. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/212888s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/212888s000lbl.pdf).

## 10. SPIS TABEL

Tabela 1. Zdefiniowanie problemu zdrowotnego [3, 4, 5, 6, 7].....	8
Tabela 2. Klasyfikacja stadiów zakażenia HIV (CDC, 1992) [19].....	10
Tabela 3. Klasyfikacja WHO, określająca stopień immunosupresji [20] .....	11
Tabela 4. Leki antyretrowirusowe zarejestrowane w Polsce [32] .....	18
Tabela 5. Rekomendowane schematy terapeutyczne w leczeniu zakażenia HIV-1.....	21
Tabela 6. Rekomendowana interwencja CAB + RPV w wytycznych praktyki klinicznej.....	24
Tabela 7. Badania kliniczne oceniające kabotegrawir (CAB) i/lub ryłpiwirynę (RPV) w leczeniu ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV) .....	26
Tabela 8. Informacje rejestracyjne produktu leczniczego Vocabria® w postaci zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu [2] .....	32
Tabela 9. Podstawowe informacje rejestracyjne produktu leczniczego Vocabria® w postaci tabletek [2] .....	32
Tabela 10. Zalecane dawkowanie u dorosłych w doustnym leczeniu wprowadzającym i schemacie podawania domięśniowego raz na miesiąc [2] .....	36
Tabela 11. Zalecane dawkowanie u dorosłych w doustnym leczeniu wprowadzającym i schemacie podawania domięśniowego raz na 2 miesiące [2] .....	36
Tabela 12. Zalecenia dotyczące dawkowania produktu Vocabria® do wstrzykiwań po pominięciu wstrzyknięć lub zastosowaniu leczenia doustnego u pacjentów leczonych według schematu dawkowania w postaci wstrzyknięć raz na miesiąc [2] .....	37
Tabela 13. Zalecenia dotyczące dawkowania produktu Vocabria® do wstrzykiwań po pominięciu wstrzyknięć lub zastosowaniu leczenia doustnego u pacjentów leczonych według schematu dawkowania w postaci wstrzyknięć raz na 2 miesiące [2] .....	38
Tabela 14. Zalecany harmonogram dawkowania tabletek Vocabria® u pacjentów dorosłych [2] .....	40
Tabela 15. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego o nr SR0628-000 (kabotegrawir/ryłpiwiryna) [46] .....	42
Tabela 16. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICOS.....	50



## **11. SPIS RYSUNKÓW**

Rysunek 1. Średnia roczna liczba nowo wykrywanych zakażeń HIV w latach 2014-2018, według województw. Dane wg stanu w dniu 04.08.2019 r. [31].....	16
---	----