

Medicinrådets protokol  
for en fælles regional  
behandlingsvejledning  
vedrørende  
antiretrovirale  
lægemidler til behandling  
af hiv-1-infektion

### **Om Medicinrådet**

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

### **Om protokollen**

Protokollen er grundlaget for Medicinrådets arbejde med en behandlingsvejledning. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som Medicinrådet skal basere sin vurdering på.

Se Medicinrådets metodehåndbog version 1.1 for yderligere information.

### **Dokumentoplysninger**

Godkendelsesdato	10. april 2019
Ikrafttrædelsesdato	10. april 2019
Dokumentnummer	45893
Versionsnummer	1.0

© Medicinrådet, 2019. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 10. april 2019

## Indhold

1	Forkortelser.....	3
2	Formål.....	4
3	Baggrund.....	4
3.1	Hiv-infektion .....	4
3.2	Behandling af hiv-1-infektion .....	4
3.3	Lægemidlerne .....	5
4	Kliniske spørgsmål .....	7
4.1	Er der klinisk betydende forskelle på valg af tredje stof givet i kombination med en eller to NRTI'er til voksne behandlingsnaive patienter med hiv-1-infektion? .....	7
4.2	Valg af effektmål .....	8
5	Andre overvejelser.....	11
5.1	Patientværdier og -præferencer .....	11
5.2	Længden og mængden af observationstid .....	11
6	Øvrige forhold .....	12
6.1	Behandlingserfarne patienter.....	12
6.2	Kontraindikationer.....	12
6.3	Forebyggende behandling (PrEP).....	12
7	Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur .....	12
7.1	Søgning efter kliniske retningslinjer.....	12
7.2	Søgning efter systematiske oversigtsartikler og primærstudier.....	13
7.3	Udvælgelse af litteratur .....	13
7.4	Kvalitetsvurdering.....	13
8	Databehandling og analyse .....	13
9	Referencer.....	14
10	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	16
11	Versionslog.....	17

## 1 Forkortelser

ACTG:	<i>AIDS Clinical Trials Group</i>
AE:	<i>Adverse event</i> (uønsket hændelse)
AGREE-II	<i>The Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation Instrument</i>
Aids:	<i>Acquired immunodeficiency syndrome</i> (erhvervet immundefekt syndrom)
AMSTAR	<i>Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews</i>
ATC-kode:	<i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification System</i>
CD4:	<i>Cluster of differentiation 4</i>
CI:	<i>Confidence interval</i> (konfidensinterval)
CNS:	Centralnervesystemet
CYP:	Cytochrom P450
DHK:	Det Danske HIV Kohorte Studie
EMA:	<i>European Medicines Agency</i> (Det Europæiske Lægemiddelagentur)
GRADE:	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
Hiv:	Human immundefektvirus
HR:	<i>Hazard ratio</i>
NNRTI:	Non-nukleosid-revers-transkriptasehæmmer
NRTI:	Nukleosid- og nukleotid-revers-transkriptasehæmmer
OR:	<i>Odds ratio</i>
PrEP:	<i>Pre-exposure prophylaxis</i>

## 2 Formål

Denne regionale behandlingsvejledning omhandler de antiretrovirale lægemidler, som gives som 'tredje stof' til behandling af hiv-1-infektion. Medicinrådet ønsker at redegøre for evidensen for klinisk effekt og sikkerhed samt angive retningslinjer for anvendelse af eksisterende og nye 'tredje stoffer' på terapiområdet, herunder om der er klinisk betydende forskelle på lægemidlerne, eller om to eller flere af lægemidlerne kan betragtes som værende ligestillede. Medicinrådet begrundede sin indstilling til en gennemgang af området som følger:

- I den nuværende rekommandation indgår der lægemidler, som internationalt anerkendes som inferiøre.
- Medicinrådet vurderer i 2018 og 2019 nye lægemidler, som skal indplaceres i en behandlingsvejledning.

Medicinrådet har udtrykt ønske om, at fagudvalget i behandlingsvejledningen:

- fokuserer på valg af det antiretrovirale lægemiddel, som kaldes 'tredje stof', og som gives sammen med nukleosid-revers-transkriptasehæmmere.

## 3 Baggrund

### 3.1 Hiv-infektion

Hiv-infektion er en kronisk infektion med human immundefektvirus (hiv), som primært overføres seksuelt og via blod. Hiv angriber immunforsvaret ved at inficere de hvide blodlegemer, som kaldes CD4-celler (også kaldet CD4-positive T-hjælper lymfocytter). Hvis infektionen ikke behandles, ødelægger hiv-virusen CD4-cellerne, og mængden af CD4-celler falder. Det medfører, at den inficerede persons immunforsvar gradvist svækkes og kan resultere i, at personen udvikler aids, som er en dødelig sygdom [1].

Der findes to typer af hiv, type 1 og 2. Den langt overvejende del af den danske patientpopulation har hiv-1-infektion. Diagnosen hiv-1-infektion stilles ved påvisning af antistoffer mod hiv. Antallet af nydiagnosticerede hiv-patienter i Danmark har i mange år ligget stabilt mellem 200 og 300 personer [2,3]. I 2016 blev 182 personer i Danmark diagnosticeret med hiv. Herudover blev 62 personer, som allerede var diagnosticeret i udlandet, anmeldt i Danmark [2].

Ifølge Statens Seruminstutts estimat levede ca. 6.200 mennesker med hiv i Danmark i 2016, heriblandt personer der ikke er diagnosticerede [3]. Ifølge data fra Det Danske HIV Kohorte Studie blev 5.268 patienter samme år fulgt hos en behandler [4].

### 3.2 Behandling af hiv-1-infektion

Målet med behandling af hiv-1-infektion er at forhindre, at patienten udvikler aids og dør. En vellykket behandling eliminerer også hiv-smitte.

Hiv-1-infektion behandles med en kombination af flere antiretrovirale lægemidler. De antiretrovirale midler virker hæmmende på proteiner i hiv, så virus ikke kan formere og sprede sig til nye CD4-celler og svække immunsystemet [1,3]. Der vil dog stadig være virus i kroppen, og behandlingen er således ikke helbredende.

Danske patienter behandles som standard med en kombinationsbehandling af to nukleosid-revers-transkriptasehæmmere (NRTI'ere) og et tredje stof, som enten er én non-nukleosid-revers-transkriptasehæmmer (NNRTI), proteasehæmmer eller integrasehæmmer [3,5]. Lægemidlerne er beskrevet nærmere i afsnit 3.3. Nye kliniske studier afprøver, om bestemte to-stofs-kombinationer, herunder en kombination af én NRTI eller en NNRTI og en integrasehæmmer, er tilstrækkelige til at opnå samme effekt og sikkerhed som kombinationen af tre antiretrovirale midler [6]. Behandling med kun to stoffer er dog ikke på nuværende tidspunkt dansk standardbehandling.

Det er ikke en bestemt kombination af de antiretrovirale lægemidler, der betragtes som standardbehandling, da valg af behandlingsregime er afhængig af flere faktorer, og mange patienter skifter regime i behandlingsforløbet. Behandlingen skiftes, hvis der optræder resistensudvikling, bivirkninger, betydelige interaktioner med andre lægemidler eller adhærensproblemer. Op til 50 % af patienterne skifter medicin inden for det første år [3]. Valget af et alternativt behandlingsregime kan være komplekst, da der tages hensyn til patientens medicinhistorie, interaktioner og resistens mod antiretrovirale midler [3,5]. Der tages også hensyn til nemhed for patienten ved medicinindtaget.

Alle behandlingsregimer består af en eller flere tabletter, som tages peroralt en til to gange dagligt. Nogle tabletter kombinerer to eller tre stoffer i én tablet. Behandlingen må forventes at være livslang.

### 3.3 Lægemidlerne

Siden 1995 har der været effektiv behandling mod hiv-1-infektion, og der findes derfor et større antal af antiretrovirale lægemidler på markedet. I denne behandlingsvejledning vil fagudvalget foretage en vurdering af de lægemidler (tredje stoffer), som i dag er standardbehandling til behandlingsnaive patienter med hiv-1-infektion jf. Medicinrådets rekommandation [7] samt de nye tredje stoffer, bictegravir og doravirin, som endnu ikke er indplaceret i Medicinrådets rekommandation, og to-stofs-kombinationen dolutegravir/lamivudin, som forventes at have været igennem Medicinrådets proces for vurdering af nye lægemidler sidste kvartal 2019. Nedenfor er en beskrivelse af lægemidlerne, som skal vurderes i behandlingsvejledningen, og et overblik kan ses i tabel 1.

Lægemidlerne til behandling af hiv-1-infektion hos behandlingsnaive patienter har alle indikation til behandling af hiv-1-infektion i kombination med andre antiretrovirale midler. Flere antiretrovirale midler og farmakologiske boostere findes i coformuleringer. De ses nederst i tabel 1.

De antiretrovirale midler til behandlingsnaive patienter kan opdeles i fire grupper, som følger:

#### NRTI'er

NRTI'er er nukleosid- eller nukleotidanaloger, som hæmmer proteinet hiv-revers-transkriptase. To NRTI'er gives sammen i en såkaldt "*backbone*". Lamivudin eller emtricitabin gives som første NRTI og kan kombineres med tenofovir disoproxil eller tenofovir alafenamid. Lamivudin kan også kombineres med abacavir, såfremt dolutegravir gives som tredje stof [8].

#### Non-nukleosid-revers-transkriptase-hæmmere (NNRTI'ere)

NNRTI'ere hæmmer også proteinet hiv-revers-transkriptase, men er ikke en nukleosid- eller nukleotid analog. Denne gruppe lægemidler bruges som tredje stof sammen med to NRTI'er. Gruppen indeholder efavirenz og doravirin.

### Integrashæmmere

Integrashæmmere hæmmer aktiviteten af proteinet hiv-integrase. Denne gruppe lægemidler bruges også som tredje stof sammen med to NRTI'er. Gruppen indeholder dolutegravir, raltegravir, elvitegravir og bictegravir. Elvitegravir gives i kombination med boosterens cobicistat, som øger eksponeringen for og derved virkningen af CYP3A-substrater som elvitegravir [9]. Det forventes, at en to-stofs-behandling med dolutegravir og lamivudin godkendes til behandling af hiv-1-infektion i 2019. Derfor medtages denne kombination også i vurderingen.

**Tablet 1.** Antiretrovirale lægemidler, som fagudvalget vurderer relevante, inddelt efter stofklasse.

	<b>Lægemidler til behandling af hiv-1-infektion</b>	<b>ATC-kode</b>
'Første stof'	Nukleosid- og nukleotid-revers-transkriptase-hæmmere	
	Lamivudine	J05AF05
	Emtricitabine	J05AF09
'Andet stof'	Nukleosid- og nukleotid-revers-transkriptase-hæmmere	
	Abacavir	J05AF06
	Tenofovir alafenamid*	J0AF
	Tenofovir disoproxil	J05AF07
'Tredje stof'	Non-nukleosid-revers-transkriptase-hæmmere (tredje stof)	
	Efavirenz	J05AG03
	Doravirin	J05AG
'Tredje stof'	Integrashæmmere (tredje stof)	
	Raltegravir	J05AX08
	Dolutegravir	J05AX12
	Elvitegravir (findes kun i kombinationstablet)	-
	Bictegravir (findes kun i kombinationstablet)	-
'Tredje stof'	Proteasehæmmere (tredje stof)	
	Atazanavir	J05AE08
	Darunavir	J05AE10
Boostere	CYP3A4-inhibitor til farmakokinetisk boosting	
	Cobicistat	V03AX03
	Ritonavir	J05AE03
<b>Kombinationspræparater</b>		
	Abacavir/lamivudin	J05AR02
	Emtricitabin/tenofovir disoproxil	J05AR03
	Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil	J05AR06
	Emtricitabin/tenofovir disoproxil/elvitegravir + cobicistat	J05AR09
	Dolutegravir/abacavir/lamivudine	J05AR13
	Darunavir/cobicistat	J05AR14
	Atazanavir/cobicistat	J05AR15
	Emtricitabin/tenofovir alafenamid	J05AR17
	Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamid	J05AR18
	Bictegravir/tenofovir alafenamid/emtricitabine	J05AR20
	Doravirin/lamivudine/tenofovir disoproxil	J05AR
	Lamivudine/dolutegravir (Endnu ikke godkendt i EMA)	-
	Darunavir/cobicistat/ emtricitabin/tenofovir alafenamid	J05AR22
* Tenofovir alafenamid er ikke godkendt til behandling af hiv-1-infektion som enkeltstof, men kun i kombinationspræparater. Den findes som enkeltstofformulering til behandling af hepatitisB virus.		

### Proteasehæmmere

Proteasehæmmere hæmmer den hiv-specifikke protease. Denne gruppe lægemidler bruges også som tredje stof sammen med to NRTI'er. Gruppen indeholder atazanavir og darunavir [9]. Proteasehæmmere gives med en af de to boostere ritonavir eller cobicistat [3].

### Boostere

Integrasehæmmeren elvitegravir samt proteasehæmmerne darunavir og atazanavir gives sammen med en farmakokinetisk booster, som enten kan være ritonavir eller cobicistat. Elvitegravir findes kun i kombinationstablet med cobicistat. Fagudvalget vurderer, at det til formålet med denne behandlingsvejledning, som fokuserer på valg af tredje stof, ikke er nødvendigt at skelne mellem, hvilken af de to boostere der anvendes. Den antagelse er bekræftet i et klinisk studie, hvor de to boostere i kombination med atazanavir sammenlignes direkte, og der ikke findes betydende forskelle i deres effekt og sikkerhed [10].

## 4 Kliniske spørgsmål

Det kliniske spørgsmål angiver den problemstilling, som ønskes afdækket i denne behandlingsvejledning. Til det kliniske spørgsmål knytter sig en definition af PICO, dvs. patientgruppen, interventionerne, alternativet til interventionerne (komparator) samt de effektmål, som lægemidlernes virkning skal vurderes på (outcomes).

### 4.1 Er der klinisk betydende forskelle på valg af tredje stof givet i kombination med en eller to NRTI'er til voksne behandlingsnaive patienter med hiv-1-infektion?

#### *Population*

Behandlingsnaive voksne patienter med hiv-1-infektion.

#### *Intervention*

Fagudvalget vil vurdere, om der er klinisk betydende forskelle på følgende tredje stoffer:

- Bictegravir 50 mg én gang dagligt + 2 NRTI'er\*
- Dolutegravir 50 mg én gang dagligt + 2 NRTI'er\*
- Raltegravir 1200 mg én gang dagligt + 2 NRTI'er\*
- Raltegravir 400 mg to gange dagligt + 2 NRTI'er\*
- Elvitegravir 150 mg én gang dagligt + cobicistat 150 mg + 2 NRTI'er\*
- Darunavir 800 mg én gang dagligt + cobicistat 150 mg eller ritonavir 100 mg + 2 NRTI'er\*
- Atazanavir 300 mg én gang dagligt + cobicistat 150 mg eller ritonavir 100 mg + 2 NRTI'er\*
- Doravirin 100 mg én gang dagligt + 2 NRTI'er\*
- Efavirenz 600 mg én gang dagligt + 2 NRTI'er\*
- Dolutegravir 50 mg én gang dagligt + lamivudin 300 mg én gang dagligt.



\*De to NRTI'er skal udgøres af en af følgende kombinationer:

Lamivudin 300 mg én gang dagligt + tenofovir disoproxil 245 mg én gang dagligt

Lamivudin 300 mg én gang dagligt + tenofovir alafenamid 10 mg/25 mg én gang dagligt\*\*

Emtricitabin 200 mg én gang dagligt + tenofovir disoproxil 245 mg én gang dagligt

Emtricitabin 200 mg én gang dagligt + tenofovir alafenamid 10 mg/25 mg én gang dagligt\*\*

Lamivudin 300 mg én gang dagligt + abacavir 600 mg én gang dagligt (KUN hvis tredje stof er dolutegravir).

\*\*10 mg, hvis tenofovir alafenamid gives med lægemidler, som boostes med ritonavir eller cobicistat, og 25 mg, hvis det gives med dolutegravir, efavirenz, raltegravir og bictegravir.

Interventionen kan gives som kombinationstablet eller enkelttabletter.

### *Komparator*

De øvrige interventioner.

### *Effektmål*

Tabel 2 summerer de valgte effektmål.

## 4.2 Valg af effektmål

Fagudvalgets beskrivelse og argumentation for de enkelte effektmål fremgår nedenfor.

Tabel 2 angiver de kritiske og vigtige effektmål, fagudvalget ønsker at medtage i redegørelsen. I tabellen er angivet effektmålenes vigtighed, hvordan de ønskes rapporteret og den mindste klinisk relevante forskel. I forbindelse med justeringen af Medicinrådets metodehåndbog vedrørende nye lægemidler, som trådte i kraft pr. 1. januar 2019, vil absolutte effektforskelle fremover blive vurderet ud fra konfidensintervaller (tabel 3, side 29 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser version 2.2). Det er derfor nødvendigt at foretage en justering af den mindste klinisk relevante forskel. Den *retningsgivende* mindste klinisk relevante forskel er fremkommet på samme måde som under den tidligere metode og afspejler den mindste forskel, som fagudvalget vurderer, er klinisk relevant. Den *justerede* mindste klinisk relevante forskel vil være det halve af den retningsgivende værdi, i de tilfælde hvor et konfidensinterval forventes at være tilgængeligt. Rationalet for denne tilgang er at sikre, at alle værdier i konfidensintervallet ligger tættere på den *retningsgivende MKRF* end på 'ingen forskel' (absolut effektforskel på 0). Eller sagt på en anden måde – alle de sandsynlige værdier for effekten er tættere på en klinisk relevant effekt end på 'ingen effekt'.

### *Kritiske effektmål*

#### **Viral suppression**

Med den nuværende behandling forventes det ikke, at en patient med hiv-infektion oplever alvorlige kliniske symptomer inden for tidsrammen af et klinisk forsøg. Derfor er kvantificering af hiv-RNA-mængden i plasma, som er et mål for viral replikation, blevet standard til at måle den antiretrovirale virkning af et behandlingsregime. Suppression af hiv-RNA (viral suppression) er et etableret surrogatmål for forbedring af kliniske endepunkter [11–13], og fagudvalget vurderer, at effektmålet er kritisk.

Både FDA og EMA anbefaler at benytte andelen af patienter, der opnår og fortsat har viral suppression, til at måle effekten af antiretrovirale behandlingsregimer [11,12]. EMA og FDA anbefaler, at viral suppression

måles ved at benytte den lavest målbare grænse for hiv-RNA. FDA har udviklet en snapshotalgoritme til at opgøre effekten af antiretrovirale midler. Den er defineret ved andelen af patienter, som har fået målt hiv-RNA < 50 kopier/ml inden for et defineret tidsrum. Patienter registreres ikke som havende hiv-RNA < 50 kopier/ml, hvis de har skiftet behandling eller ikke har fået målt hiv-RNA inden for det definerede tidsrum, uanset deres hiv-RNA-niveau.

Fagudvalget ønsker effektmålet opgjort som andelen af patienter, der opnår plasma hiv-RNA < 50 kopier/ml i henhold til FDA's snapshotanalyse ved uge 48 og 96. Hvis FDA's snapshotalgoritme ikke er anvendt, ønskes data for et sammenligneligt mål. Fagudvalget vurderer, at betydende forskelle i antiretroviral effekt oftest vil ses inden for en tidshorisont af 48 uger, men ønsker at se, at den antiretrovirale effekt varer ved. Derfor ønsker fagudvalget også at se data for 96 uger.

De antiretrovirale regimer, der benyttes i dag, supprimerer effektivt hiv-RNA, og omkring 90 % af patienterne i kliniske studier responderer på behandlingen bestemt ved FDA's snapshotalgoritme [14,15]. Fagudvalget finder det væsentligt, at ingen af behandlingsregimerne resulterer i dårligere effekt. Taget dette i betragtning vurderer fagudvalget, at en forskel på 5 procentpoint i andelen af patienter, der opnår plasma hiv RNA < 50 kopier/ml i henhold til FDA's snapshotanalyse efter 48 uger og 96 uger, er klinisk relevant.

**Tabel 2. Liste over kritiske og vigtige effektmål.** For hvert effektmål er angivet den retningsgivende og justerede mindste klinisk relevante forskel.

Effektmål	Vigtighed	Måleenhed	Retningsgivende mindste klinisk relevante forskel	Justerede mindste klinisk relevante forskel	Grundlag for mindste klinisk relevante forskel
Viral suppression	Kritisk	<i>Andel af patienter, der opnår plasma hiv-RNA &lt; 50 kopier/ml iht. til FDA's snapshotanalyse efter 48 og 96 uger.</i>	5 procentpoint	2,5 procentpoint	Klinisk faglig vurdering
Resistensudvikling	Kritisk	<i>Andel af patienter, der udvikler resistens ved 96 uger.  Kvalitativ analyse af forekomst og type af resistensmutation.</i>	2 procentpoint	1 procentpoint	Klinisk faglig vurdering
Behandlingsophør pga. uønskede hændelser	Vigtigt	<i>Andel af patienter med behandlingsophør pga. uønskede hændelser ved 48 og 96 uger.</i>	5 procentpoint	2,5 procentpoint	Klinisk faglig vurdering
Bivirkninger	Vigtigt	<i>Andel af patienter med bivirkninger ved 48 og 96 uger.  Kvalitativ analyse af hyppighed og type af bivirkninger, herunder alvorlige bivirkninger.</i>	10 procentpoint	5 procentpoint	Klinisk faglig vurdering

## Resistens

Hiv-virus kan mutere og derved udvikle resistens mod de antiretrovirale midler, der bruges i behandlingen. Opstår resistens skal patienten skiftes til et andet antiviralt regime. Jo flere regimer en patient bliver resistent overfor, des sværere er det at opnå antiviral effekt. Udvikling af resistens vil altså påvirke patientens mulighed for fremtidig behandling og er derfor et kritisk effektmål. Resistens måles ved en genotypisk test af viral integrase, protease og revers-transkriptase hos patienter, der oplever viralt svigt, eventuelt understøttet af en fænotypisk test. Viralt svigt er i henhold til FDA's snapshotalgoritme defineret som RNA  $\geq$  50 kopier/ml ved uge 48 og 96 og er således en betegnelse for de patienter, der ikke har viral suppression.

Fagudvalget ønsker en kvantitativ opgørelse af andelen af patienter, som udvikler resistens og en kvalitativ beskrivelse af resistensmutationstype og alvorlighed. Fagudvalget vil lægge størst vægt på sidstnævnte, da mutationstypen er af afgørende betydning for patientens efterfølgende behandlingsmuligheder.

Fagudvalget ønsker effektmålet opgjort som andelen af patienter, der har påvist resistens ved 96 uger. Hvis der ikke findes data for 96 uger, vil fagudvalget vurdere data for 48 uger. Effektmålet er karakteriseret ved meget få events, og fagudvalget fremhæver, at hvis der observeres resistensudvikling, er det kritisk uanset andelen. På den baggrund fastsætter fagudvalget den mindste klinisk relevante forskel til 2 procentpoint.

## Vigtige effektmål

### Behandlingsophør pga. af uønskede hændelser

Fagudvalget ønsker at vurdere behandlingsophør pga. uønskede hændelser, da dette effektmål belyser, i hvor høj grad patienterne ophører behandling med de forskellige interventioner og som konsekvens heraf må skifte behandling. Forskellen på andelen af patienter, der stopper behandling grundet en uønsket hændelse i et direkte sammenlignende studie, kan være med til at nuancere billedet af bivirkninger, da dette siger noget om, hvor alvorlig eller generende den enkelte bivirkning er for patienten. Fagudvalget vurderer, at dette er relevant, idet en del patienter ved behandlingsstart oplever milde/moderate forbigående bivirkninger. Disse milde/forbigående bivirkninger tillægges herved en mindre værdi.

Uønskede hændelser ønskes fremfor bivirkninger, da uønskede hændelser er uafhængige af vurderingen af, hvorvidt hændelsen er relateret til lægemidlet. En sådan vurdering er betinget af investigators viden om lægemidlerne og kan dermed være skæv, når et nyt lægemiddel sammenlignes med et gammelt. Samtidig er vurderingen sårbar for bias i ublindede studier.

Fagudvalget vurderer, at effektmålet er vigtigt for vurderingen, og ønsker effektmålet opgjort som andelen af patienter, som ophører behandling på grund af uønskede hændelser ved 48 og 96 uger. Fagudvalget vurderer, at tidshorisonten ved 96 uger som udgangspunkt er bedst egnet til at vurdere behandlingsophør pga. uønskede hændelser, men ønsker også at se data for 48 uger for at kunne vurdere en eventuel udvikling over tid. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 5 procentpoint er klinisk relevant.

### Bivirkninger

Da behandlingen er livslang, finder fagudvalget, at det er vigtigt for vurderingen, hvor mange patienter der oplever bivirkninger, idet bivirkninger har indflydelse på patienternes livskvalitet og sandsynlighed for at skifte behandling.

Fagudvalget ønsker at se data for bivirkninger fremfor uønskede hændelser, da der for uønskede hændelser på grund af den lange opfølgningstid forventeligt vil være en høj hændelsesrate i studierne, og dette mål

derfor ikke vil være retvisende til at vurdere lægemidlerne i forhold til hinanden. Fagudvalget ønsker effektmålet opgjort som andelen af patienter, der har oplevet bivirkninger ved 48 og 96 uger. Da de fleste bivirkninger er milde eller moderate, accepterer fagudvalget en vis forskel mellem behandlingerne, før det betragtes som klinisk relevant. Fagudvalget vurderer på den baggrund, at den mindste klinisk relevante forskel er 10 procentpoint.

Fagudvalget ønsker desuden at vurdere typen, alvorligheden, varigheden og hyppigheden af de forskellige bivirkninger baseret på data fra de kliniske studier for kvalitativt at kunne analysere forskelle mellem interventionerne. Dette skyldes, at nogle typer af bivirkninger kan have større betydning for patienten og være af længere varighed end andre.

### *Mindre vigtige effektmål*

#### **Dødelighed**

Målet med antiretroviral behandling er at nedsætte mængden af hiv-virus i kroppen og dermed reducere risiko for aids og død. Dødelighed er et kritisk effektmål for patienten, men er ikke et effektivt mål til at bestemme forskellen i effekt mellem behandlingsregimer. Dødeligheden blandt patienter med hiv-infektion, som starter i moderne kombinationsbehandling, er lav. Fagudvalget forventer også, at dette er tilfældet i de kliniske studier. Der vil derfor kun være få events i studierne, og der forventes ikke, at der kan påvises forskelle i dødelighed i studierne. Fagudvalget baserer derfor ikke deres vurdering af lægemidlerne på dette effektmål.

#### **Livskvalitet**

Livskvalitet er et vigtigt effektmål, men fagudvalget vurderer, at livskvalitet sjældent er opgjort i de kliniske randomiserede studier af antiretroviral behandling. Videre vurderer fagudvalget, at de data, der findes på livskvalitet, og de værktøjer, der er anvendt til at måle livskvalitet i de kliniske studier, ikke er egnede til at skelne mellem lægemidlerne i denne behandlingsvejledning. Fagudvalget mener, at livskvalitet til dels er indeholdt i effektmålene, der vedrører bivirkninger og behandlingsophør, og fagudvalget forventer ikke, at der findes valide data på livskvalitet, der kan nuancere vurderingen yderligere. Derfor indgår livskvalitet ikke som selvstændigt effektmål i vurderingen.

## 5 Andre overvejelser

### 5.1 Patientværdier og -præferencer

Patienternes værdier og præferencer for behandling vil blive beskrevet i behandlingsvejledningen. Overvejelser om dette udarbejdes så vidt muligt ud fra den litteratur, der er identificeret til at besvare det kliniske spørgsmål, suppleret ved at inddrage viden fra patient(er) i fagudvalget.

### 5.2 Længden og mængden af observationstid

Da der er tale om livslang behandling, kan det kræve lang opfølgningstid at få afdækket den fulde bivirkningsprofil inklusive potentielle langtidsbivirkninger eller sjældne, men alvorlige bivirkninger. Det er fagudvalgets erfaring, at den fulde bivirkningsprofil kun er fuldt afdækket efter flere års observationstid. På den baggrund vurderer fagudvalget, at en opfølgningstid på 48 uger er for kort til at kunne ligestille interventionerne.

## 6 Øvrige forhold

Fagudvalget udarbejder anbefalinger for opstart, skift og monitorering af effekt for de udvalgte lægemidler. Anbefalinger om dette udarbejdes så vidt muligt ud fra den litteratur, der er identificeret til at besvare det kliniske spørgsmål. Foreligger der ikke data for disse problemstillinger, vil anbefalinger være baseret på fagudvalgets kliniske ekspertise.

Fagudvalget vil også tage stilling til andre forhold, der kan påvirke valg af tredje stof, som for eksempel doseringshyppighed, og specielt om der er interaktioner med andre lægemidler, herunder lægemidler til behandling af opportunistiske infektioner.

### 6.1 Behandlingserfarne patienter

Fagudvalget vil i behandlingsvejledningen beskrive, hvornår skift af behandling bør overvejes, og hvilke hensyn der bør tages ved skift.

### 6.2 Kontraindikationer

Fagudvalget vil i behandlingsvejledningen angive, om lægemidlerne er kontraindicerede ved eventuelle komorbiditeter. Angivelserne vil basere sig på fagudvalgets viden underbygget af videnskabelig litteratur og ud fra den litteratur, der er identificeret til at besvare det kliniske spørgsmål.

### 6.3 Forebyggende behandling (PrEP)

I 2017 vurderede Sundhedsstyrelsen, at antiretrovirale midler bør benyttes som forebyggende behandling (*Pre Exposure Prophylaxis*, PrEP) til en afgrænset målgruppe med høj risiko for hiv-smitte [16]. Danske Regioner har nedsat en arbejdsgruppe, der udarbejder retningslinjer for anvendelse af PrEP i Danmark [17]. Medicinrådets behandlingsvejledning gennemgår udelukkende evidensen for brug af antiretrovirale lægemidler til patienter, der er hiv-smittede, men fagudvalget vil beskrive og henvise til arbejdsgruppens konklusioner vedrørende PrEP.

## 7 Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur

Litteratursøgning gennemføres i henhold til Metodehåndbog version 1.1 for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde [18].

### 7.1 Søgning efter kliniske retningslinjer

Der søges efter guidelines på engelsk og nordiske sprog. Der søges i relevante nationale og internationale selskabers databaser og hjemmesider.

I det omfang det er metodemæssigt forsvarligt, vil fagudvalget anvende kliniske retningslinjer som et udgangspunkt for litteratursøgning og evidensgennemgang. Retningslinjerne skal opfylde Medicinrådets kvalitetskrav, indeholde de nødvendige informationer til en opdatering, og de benyttede in- og eksklusionskriterier skal svare til de i protokollen beskrevne PICO. Gennemgang af relevante guidelines afgrænses til publicering fra 2015 og frem.

## 7.2 Søgning efter systematiske oversigtsartikler og primærstudier

Litteratursøgningen efter oversigts- og primærartikler gennemføres i nedenstående databaser.

	Cochrane DSR	MEDLINE	Embase	CENTRAL
Systematiske oversigtsartikler	X	X	X	
Primærartikler		X	X	X

For alle databaser gælder, at der søges i den senest tilgængelige udgave. For MEDLINE indebærer dette, at også databasen med endnu ikke indekserede artikler bliver inkluderet.

Stoffernes generiske navne inkluderes i søgningen sammen med deres handelsnavne. Hvor der er relevante indekseringstermer (f.eks. Medical Subject Headings, MeSH) inkluderes disse i søgningen, ligesom der tages højde for alternative stavemåder og forskellige ordendelser.

## 7.3 Udvalgelse af litteratur

To personer screener uafhængigt af hinanden de fundne guidelines og vurderer, om de er relevante for besvarelsen af de kliniske spørgsmål.

To personer screener uafhængigt af hinanden på titel- og abstractniveau de primærartikler og systematiske oversigtsartikler, som fremkommer ved søgningen. Alle studier, som vurderes at være relevante af mindst én person, vil blive læst i deres helhed. To personer gennemlæser dernæst uafhængigt af hinanden disse udvalgte systematiske oversigtsartikler og primærartikler i deres fulde længde og vurderer, hvorvidt de skal inkluderes. Uoverensstemmelser drøftes med en tredjepart.

Abstracts og konferenceposter kan ikke indgå i evidensgrundlaget.

## 7.4 Kvalitetsvurdering

Udvalgte guidelines vurderes af to uafhængige personer på deres kvalitet vha. AGREE II. To personer vurderer uafhængigt af hinanden anvendeligheden af systematiske oversigtsartikler vha. AMSTAR. Den samlede evidenskvalitet vurderes vha. GRADE.

## 8 Databehandling og analyse

Dataekstraktion foretages uafhængigt af to personer. Hvis der er mere end ét sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data syntetiseres indirekte (evt. i form af netværksmetaanalyser). Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Valget af syntesemetode begrundes.

## 9 Referencer

1. Hansen A-BE, Hansen BL, Lindhardt BØ, Kjeldsen HC. HIV-AIDS [internet]. sundhed.dk. 2017. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/infektioner/tilstande-og-sygdomme/virusinfektioner/hiv-aids/>
2. Statens Serum Institut. EPI-NYT. Overvågning og forebyggelse af smitsomme sygdomme. Hiv 2016 [internet]. ssi.dk. 2017. Tilgængelig fra: [https://www.ssi.dk/Aktuelt/Nyhedsbreve/EPI-NYT/2017/Uge 36 - 2017.aspx](https://www.ssi.dk/Aktuelt/Nyhedsbreve/EPI-NYT/2017/Uge%2036%20-%202017.aspx)
3. RADS. Baggrundsnotat for terapiområde HIV / AIDS [internet]. 2016. Tilgængelig fra: <http://rads.dk/media/3893/bgn-hiv-aids-vers-5-2-inkl-bilag-1-og-2-okt-2016.pdf>
4. DANHIV. Dansk HIV database National Årsrapport 2017 [internet]. 2017. Tilgængelig fra: <https://www.rigshospitalet.dk/afdelinger-og-klinikker/hjerte/infektionsmedicinsk-klinik/forskning/Documents/det-danske-hiv-kohorte-studie-aarsrapport-2016.pdf>
5. Dansk Selskab for Infektionsmedicin. Antiretroviral behandling af HIV smittede personer [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <http://www.infmed.dk/guidelines>
6. Ko W-C, Lee SH, Kulagin V, Santos Fernandez JR, Andrade Villanueva J, Flamm J, et al. Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferior. *Lancet*. 2018;393(10167):143–55.
7. RADS - Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, Medicinrådet. Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation for terapiområdet HIV/AIDS version 5.3 [internet]. 2017. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/media/6246/hiv-rekommandation-53.pdf>
8. Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, Duiculescu D, Eberhard A, Gutiérrez F, et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2013;369(19):1807–18.
9. Pau AK, George JM. Antiretroviral therapy: Current drugs. *Infect Dis Clin North Am* [internet]. 2014;28(3):371–402. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4143801/pdf/nihms-603290.pdf>
10. Gallant J, Moyle G, Berenguer J, Shalit P, Cao H, Liu Y-P, et al. Atazanavir Plus Cobicistat: Week 48 and Week 144 Subgroup Analyses of a Phase 3, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Trial. *Curr HIV Res*. 2017;15(3):216–24.
11. US. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Research C for DE and. Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Developing Antiretroviral Drugs for Treatment, Guidance for Industry [internet]. 2015. Tilgængelig fra: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm355128.pdf>
12. European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection. Bd. 44. 2016.
13. Marschner IC, Collier AC, Coombs RW, RT DA, DeGruttola V, Fischl MA, et al. Use of changes in plasma levels of human immunodeficiency virus type 1 RNA to assess the clinical benefit of antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 1998;177(1):40–7.
14. Gallant J, Lazzarin A, Mills A, Orkin C, Podzamczar D, Tebas P, et al. Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet (London, England)* [internet]. 2017;390(10107):2063–72. Tilgængelig fra:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28867497>

15. Sax PE, Pozniak A, Montes ML, Koenig E, DeJesus E, Stellbrink HJ, et al. Coformulated bicitgravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority. *Lancet*. 2017;390(10107):2073–82.
16. Sundhedsstyrelsen. Forebyggende behandling (PrEP) mod hiv i særlige risikogrupper [internet]. 2017. Tilgængelig fra: <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2017/~media/998C3A64E5224E58B99715131DD5C909.ashx>
17. Danske Regioner. Danske Regioners anbefalinger vedr. ibrugtagning af PrEP. 2019.
18. Medicinrådet. Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde version 1.1 [internet]. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/media/4268/metodehaandbog-for-terapiomraader.pdf>



## 10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende hiv/aids

Forvaltningslovens § 4, stk. 2, har været anvendt i forbindelse med udpegning af medlemmer til dette fagudvalg.

<b>Formand</b>	<b>Indstillet af</b>
Ann-Brit Eg Hansen <i>Overlæge, klinisk lektor</i>	Lægevidenskabelige Selskaber
<b>Medlemmer</b>	<b>Udpeget af</b>
Christian Wejse <i>Afdelingslæge, lektor, ph.d.</i>	Region Midtjylland
Olav Ditlevsen Larsen <i>Overlæge, ph.d.</i>	Region Syddanmark
Toke Barfoed <i>Overlæge, lektor</i>	Region Sjælland
Jan Gerstoft <i>Professor, overlæge, dr.med.</i>	Region Hovedstaden
Marianne Kjettrup-Jensen <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Bjarne Ørskov Lindhardt <i>Ledende overlæge, klinisk lektor</i>	Udpeget af formanden
Paul Thomsen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Bent Hansen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter

### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 <a href="mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk">medicinraadet@medicinraadet.dk</a>
Sekretariatets arbejdsgruppe: Karen Kleberg Hansen (projekt- og metodeansvarlig) Ditte Marie Irwin-Clugston (projektdeltager) Ehm Andersson Galijatovic (projektdeltager) Jesper Skov Neergaard (projektdeltager) Ilse Linde (fagudvalgs koordinator) Jan Odgaard-Jensen (biostatistiker) Bettina Fabricius Christensen (informationsspecialist) Annemette Anker Nielsen (teamleder)

## 11 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	10. april 2019	Godkendt af Medicinrådet.