

Medicinrådets vurdering af dolutegravir/lamivudin 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 indikationsudvidelser kan anbefales som mulig standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler og indikationsudvidelser 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 fælles 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 vurderingen

Vurderingen af et nyt lægemiddel er Medicinrådets vurdering af, hvor effektiv og sikkert lægemidlet er i forhold til andre lægemidler til den samme gruppe patienter.

Vurderingen indgår, når Medicinrådet skal beslutte, om lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling.

Lægemidlet vurderes efter Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser – version 2. Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	23. oktober 2019
Ikrafttrædelsesdato	23. oktober 2019
Dokumentnummer	60869
Versionsnummer	1.0

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

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

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 23. oktober 2019

Indhold

1	Lægemiddelinformationer.....	3
2	Medicinrådets konklusion.....	3
3	Forkortelser.....	5
4	Formål.....	6
5	Baggrund.....	6
6	Metode.....	7
7	Litteratursøgning.....	8
8	Databehandling.....	8
9	Lægemidlets værdi.....	9
9.1	Konklusion klinisk spørgsmål 1.....	9
9.1.1	Gennemgang af studier.....	12
9.1.2	Resultater og vurdering.....	13
9.1.3	Evidensens kvalitet.....	15
10	Andre overvejelser.....	16
11	Fagudvalgets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau.....	16
12	Rådets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau.....	17
13	Relation til eksisterende behandlingsvejledning.....	17
14	Referencer.....	18
15	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	19
	Versionslog.....	20
16	Bilag 1: GRADE-evidensprofiler.....	21
16.1	Cochrane Risk of Bias.....	21
16.2	GRADE-evaluering af evidenskvaliteten.....	22

1 Lægemiddelinformationer

Lægemidlets oplysninger	
Handelsnavn	Dovato
Generisk navn	Dolutegravir/lamivudin
Firma	GSK
ATC-kode	J05AR
Virkningsmekanisme	Dolutegravir tilhører gruppen af integrasehæmmere, som hæmmer den hiv-kodede integrase, hvorved den hæmmer integration af hiv-DNA. Lamivudin tilhører gruppen af nukleosid- og nukleotid-revers-transkriptasehæmmere (NRTI'er), som hæmmer den hiv-specifikke RNA-afhængige DNA-polymerase, som omsætter det virale RNA til DNA.
Administration/dosis	Administreres som kombinationstablet indeholdende 50 mg dolutegravir og 300 mg lamivudin én gang i døgnet.
EMA-indikation	<i>Dovato is indicated for the treatment of Human Immunodeficiency Virus type 1 (HIV-1) infection in adults and adolescents above 12 years of age weighing at least 40 kg, with no known or suspected resistance to the integrase inhibitor class, or lamivudine.</i>

2 Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at dolutegravir/lamivudin til hiv-1-infektion giver **ingen dokumenteret merværdi** sammenlignet med dolutegravir og to NRTI'er. Evidensens kvalitet vurderes at være moderat.

Medicinrådet finder dog, at dolutegravir/lamivudin ikke bør anvendes til behandlingsnaive patienter med lavt CD4-celletal eller aids-definerende sygdom grundet usikkerhed omkring effekten i denne patientpopulation.

Medicinrådet kategoriserer lægemidlers værdi i en af følgende kategorier:

- **Stor merværdi:** Der er påvist en stor forbedring i effektforhold i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis markant forbedret overlevelse, markant reduktion i forekomsten af alvorlige symptomer og/eller alvorlige bivirkninger.
- **Moderat merværdi:** Der er påvist en moderat forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis moderat forbedret overlevelse, moderat reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Lille merværdi:** Der er påvist en lille forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis en dokumenteret forbedret overlevelse, en reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Merværdi af ukendt størrelse:** Der er påvist en forbedring i forhold til gældende standardbehandling, men størrelsen af forbedring kan ikke bestemmes. Lægemidlets merværdi er som minimum lille, men kunne også være moderat eller stor.
- **Ingen dokumenteret merværdi:** Der er ikke påvist en merværdi i forhold til gældende standardbehandling. Omvendt tyder den tilgængelige evidens heller ikke på, at der er en negativ værdi.
- **Negativ værdi:** Der er påvist en negativ værdi i forhold til gældende standardbehandling.
- **Samlet værdi kan ikke kategoriseres:** På grund af usikkerheder omkring effektforhold, er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi.

3 Forkortelser

ACTG:	<i>AIDS Clinical Trials Group</i>
AE:	<i>Adverse event</i> (uønsket hændelse)
Aids:	<i>Acquired immunodeficiency syndrome</i> (erhvervet immundefekt syndrom)
ATC-kode:	<i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification System</i>
CD4:	<i>Cluster of differentiation 4</i>
CI:	<i>Confidence interval</i> (konfidensinterval)
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
RR:	Relativ risiko

4 Formål

Formålet med Medicinrådets vurdering af dolutegravir/lamivudin til hiv-1-infektion er at vurdere den værdi, lægemidlet har i forhold til et eller flere lægemidler til samme patientgruppe (komparator(er)).

Med udgangspunkt i vurderingen og en omkostningsanalyse udarbejdet af Amgros beslutter Medicinrådet, om dolutegravir/lamivudin kan anbefales som mulig standardbehandling.

5 Baggrund

Hiv-1-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-virussen 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 uden behandling er dødelig [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 data fra Det Danske HIV Kohorte Studie blev 5.268 patienter fulgt på en infektionsmedicinsk afdeling i år 2016 [4]. Ifølge Statens Seruminstits estimat levede ca. 6.200 mennesker samme år med hiv i Danmark, heriblandt personer der ikke er diagnosticerede [2]. I 2017 var antallet ca. 6.400 patienter.

Nuværende behandling

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 en non-nukleosid-revers-transkriptasehæmmer (NNRTI), proteasehæmmer eller integrasehæmmer [3,5].

Nye kliniske studier afprøver om bestemte to-stofskombinationer er tilstrækkelige til at opnå samme effekt og sikkerhed som kombinationen af tre antiretrovirale midler [6].

De stofklasser, der er relevante for denne vurdering, er NRTI'ere, som inkluderer lægemidlerne lamivudin, emtricitabin, abacavir, tenofovir disoproxil og tenofovir alafenamid [7], og integrasehæmmere, som blandt andet inkluderer lægemidlet dolutegravir [8].

Der er ikke en bestemt kombination af de antiretrovirale lægemidler, der betragtes som standardbehandling, da valg af behandlingsregime er afhængigt 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. Behandlingen må forventes at være livslang.

Anvendelse af det nye lægemiddel

Dolutegravir/lamivudin er en to-stofskombinationstablet bestående af dolutegravir, som tilhører gruppen af integrasehæmmere, og lamivudin, som tilhører gruppen af NRTI'ere. Begge stoffer er godkendt som enkeltstoffer til indikationen og anvendes i nuværende praksis i tre-stofskombinationer. Dolutegravir hæmmer aktiviteten af den hiv-kodede integrase og forhindrer herved integration af hiv-DNA i værtens DNA. Lamivudin er en nukleosidanalogue, som hæmmer hiv-revers-transkriptase, en hiv-specifik RNA-afhængig DNA-polymerase, som omsætter det virale RNA til DNA. Idet nukleosidanalogen indsættes af DNA-polymerasen, inhiberes syntesen af hiv-DNA.

Dolutegravir/lamivudin er indiceret til behandling af voksne og unge over 12 år, som vejer mindst 40 kg, inficeret med hiv-1 uden påvist eller mistænkt viral resistens overfor gruppen af integrasehæmmere og lamivudin.

Dolutegravir/lamivudin er tilgængelig som kombinationstablet á 50 mg dolutegravir og 300 mg lamivudin. Tabletten doseres én gang i døgnet.

Dolutegravir/lamivudin kan ikke anvendes til patienter med co-infektion med hepatitis B.

6 Metode

De præspecificerede metoder i protokollen er udarbejdet af Medicinrådet. Ansøgningen er valideret af Medicinrådet.

Den endelige ansøgning fra GSK blev modtaget den 5. september 2019. Ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode, jf. protokollen, som blev godkendt i Medicinrådet den 4. juli 2019.

Ansøgningen indeholder en direkte sammenligning af dolutegravir/lamivudin og dolutegravir sammen med to NRTI'er (klinisk spørgsmål 1). Medicinrådets sekretariat og fagudvalget vurderer, at kategoriseringen kan basere sig på de indsendte analyser med følgende bemærkninger:

- Ansøger har ikke levereret data for uge 96, som efterspurgt i protokollen, da data endnu ikke er publiceret i et *peer-reviewed* tidsskrift. Fagudvalget vurderer, at vurderingen af dolutegravir/lamivudin kan baseres på data for uge 48. Langtidsdata er dog vigtigt for at kunne tage stilling til spørgsmålet om ligestilling af lægemidler.
- Ansøger har ikke leveret data for livskvalitet målt med det primært efterspurgte værktøj. Ansøger har i stedet angivet data for livskvalitet målt med EQ-5D-5L. Fagudvalget vil beskrive data for EQ-5D-5L, men det vil ikke føre til en kategorisering af effektmålet.

Fra evidens til kategori. Medicinrådet vurderer værdien af et lægemiddel ud fra den indsendte endelige ansøgning, evt. suppleret med andet materiale. I protokollen blev effektmålene angivet som ”kritiske”, ”vigtige” og ”mindre vigtige”. I vurderingen vægter de kritiske højest, de vigtige næsthøjest og de mindre vigtige indgår ikke.

Både den relative og absolutte effekt indgår i kategoriseringen af et lægemiddel. Dette foregår i en trinvis proces. Fagudvalget kategoriserer først den relative foreløbige kategori på baggrund af væsentlighedskriterierne og den absolutte foreløbige kategori på baggrund af de præspecificerede mindste klinisk relevante forskelle. Her er der tale om en ren kvantitativ proces. Herefter fastlægger fagudvalget den aggregerede kategori for hvert effektmål ved at sammenholde de foreløbige kategorier. Her kan fagudvalget inddrage deres kliniske indsigt. Når den samlede kategori for lægemidlets værdi skal fastlægges, sammenevejer fagudvalget alle effektmål. Effektmålenes kategorier kombineres med effektmålenes vægt, og eventuelle kliniske overvejelser inddrages. Den samlede kategorisering af lægemidlets værdi er således delvis en kvantitativ og delvis en kvalitativ proces, hvor der foretages en klinisk vurdering af det foreliggende datagrundlag. Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og udtrykker tiltroen til evidensgrundlaget for de enkelte effektstørrelser og den endelige kategori for klinisk værdi. Evidensens kvalitet inddeles i fire niveauer: høj, moderat, lav og meget lav. GRADE-metoden er et internationalt anerkendt redskab til systematisk vurdering af evidens og udarbejdelse af anbefalinger. I denne vurdering er metoden anvendt til at vurdere evidensens kvalitet.

7 Litteratursøgning

Sekretariatet har på baggrund af den foreløbige ansøgning undersøgt, om der findes et eller flere peer-reviewede publicerede fuldttekstartikler, hvor dolutegravir/lamivudin er sammenlignet direkte med dolutegravir sammen med to NRTI'er. Sekretariatet fandt en relevant publikation, som beskriver to dobbeltblindede kliniske studier, som opfylder Medicinrådets præspecificerede kriterier og således kan anvendes til at besvare det kliniske spørgsmål i protokollen. Publikationen er listet nedenfor (tabel 1).

Tabel 1. Publikationer inkluderet i analysen af den kliniske merværdi af dolutegravir/lamivudin

Reference	Klinisk forsøg	NCT-nummer
Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. Cahn et al. 2019. Lancet [6].	GEMINI-1 og GEMINI-2	NCT02831673 og NCT02831764

Det ovennævnte primærstudie samt *European Product Assessment Report* (EPAR) for dolutegravir/lamivudin udgør datagrundlaget for de analyser, der benyttes til besvarelsen af det kliniske spørgsmål.

8 Databehandling

Medicinrådet har ikke fundet anledning til at foretage ændringer af beregninger foretaget af ansøger eller supplere med yderligere beregninger.

9 Lægemidlets værdi

9.1 Konklusion klinisk spørgsmål 1

Hvad er værdien af dolutegravir/lamivudin til voksne patienter med hiv-1-infektion uden påvist eller mistænkt viral resistens til gruppen af integrasehæmmere og lamivudin sammenlignet med dolutegravir og to NRTI'er?

Fagudvalget vurderer, at dolutegravir/lamivudin til patienter med hiv-1-infektion giver **ingen dokumenteret merværdi** sammenlignet med dolutegravir og to NRTI'er. Evidensens kvalitet vurderes at være moderat.

Fagudvalget finder dog, at dolutegravir/lamivudin ikke bør anvendes til behandlingsnaive patienter med lavt CD4-celletal eller aids-defineret sygdom grundet usikkerhed omkring effekten i denne patientpopulation.

I tabellen herunder fremgår den samlede kategori for lægemidlet og kvaliteten af den samlede evidens. Man kan også se både absolutte og relative effektforskelle samt foreløbige og aggregerede værdier.

Tabel 2: Kategorier og resultater. Data er resultater efter 48 uger.

Effektmål	Måleenhed	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi pr. effektmål
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
Viral suppression	Andel af patienter, der opnår plasma hiv-RNA < 50 kopier/ml iht. til FDA's snapshotanalyse efter 48 og 96 uger. MKRF: 5 %-point	Kritisk	-1,82 %-point [-4,57; 0,92]	Kan ikke kategoriseres ^a	RR: 0,98 [0,95; 1,01]	Ingen dokumenteret merværdi ^b	Ingen dokumenteret merværdi
Virologisk svigt	Andel af patienter, der har bekræftet virologisk svigt efter 48 og 96 uger. MKRF: 2 %-point	Kritisk	0,28 %-point [-0,70; 1,32]	Kan ikke kategoriseres ^a	RR: 1,50 [0,43; 5,30]	Kan ikke kategoriseres ^a	Kan ikke kategoriseres ^c
Resistens	Andel af patienter, der har udviklet resistens ved 96 uger. MKRF: 2 %-point	Kritisk	0,00 % point [-51,17; 30,77]	Kan ikke kategoriseres ^a	RR: NA [0,05; 7,90]	Kan ikke kategoriseres ^a	Kan ikke kategoriseres ^c
	Kvalitativ analyse af forekomst og type af resistensmutation.		Narrativ beskrivelse				
Bivirkninger/ uønskede hændelser	Andel af patienter med behandlingsophør pga. uønskede hændelser ved 48 og 96 uger. MKRF: 5 %-point	Vigtig	-0,14 %-point [-1,73; 1,45]	Ingen dokumenteret merværdi ^c	RR: 0,94 [0,47; 1,88]	Kan ikke kategoriseres ^a	Lille merværdi
	Andel af patienter med bivirkninger ved 48 og 96 uger. MKRF: 10 %-point		-5,97 %-point [-10,14; -1,79]	Ingen dokumenteret merværdi ^c	RR: 0,75 [0,61; 0,92]	Merværdi af ukendt størrelse ^d	
	Kvalitativ analyse af hyppighed og type af bivirkninger, herunder alvorlige bivirkninger.		Narrativ beskrivelse				
Livskvalitet		Vigtig	NA	Kan ikke kategoriseres	NA	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
Samlet kategori for lægemidlets værdi		Ingen dokumenteret merværdi					
Kvalitet af den samlede evidens		Moderat					

^aDa konfidensintervallet er for bredt.

^bDa LL er over 0,90 og under 1,00, og UL er over 1,00.

^cDa UL er under MKRF.

^dDa UL er mellem 0,90 og 1,00, og LL er under 0,75.

^eFagudvalget vurderer, at der er ingen forskel mellem de sammenlignede grupper.

9.1.1 Gennemgang af studier

Karakteristika

GEMINI-1 og -2 er to identiske randomiserede, dobbeltblindede, kontrollerede fase 3-studier. Begge studier udføres i 192 centre i 21 lande. GEMINI-1 og -2 inkluderer henholdsvis 714 og 719 voksne (≥ 18) behandlingsnaive patienter med hiv-1-infektion og hiv-1-RNA på 500.000 kopier per ml eller mindre. Patienterne blev randomiseret 1:1 til behandling med dolutegravir (50 mg) plus lamivudin (300 mg) eller dolutegravir (50 mg) plus tenofovir disoproxil fumarate (300 mg) og emtricitabin (200 mg). Behandling gives oralt en gang dagligt.

Studiets primære effektmål er andelen af patienter, der opnår plasma hiv-RNA < 50 kopier/ml ved uge 48 defineret ved FDA's snapshotalgoritme.

Effektanalyser er udført på data fra *intention-to-treat-exposed* (ITT-*exposed*)-populationen.

Sikkerhedsanalyser er baseret på sikkerhedspopulationen bestående af alle patienter, der har modtaget mindst én behandlingsdosis.

Population

Nedenfor rapporteres de relevante baselinekarakteristika for patienter i GEMINI-1 og -2.

Tabel 1. Publikationer inkluderet i analysen af den kliniske merværdi af dolutegravir/lamivudin

	Dolutegravir/lamivudin (n = 716)	Dolutegravir/tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabin (n = 717)
Alder (år), n (%)	32,0 (26-40)	33,0 (26-42)
< 35	420 (59 %)	408 (57 %)
35 til < 50	231 (32 %)	229 (32 %)
≥ 50	65 (9 %)	80 (11 %)
Køn, n (%)		
Kvinde	113 (16 %)	98 (14 %)
Mand	603 (84 %)	619 (86 %)
Hiv-1-RNA (log ₁₀ kopier /ml)	4,42 ($\pm 0,66$)	4,45 ($\pm 0,65$)
≤ 100.000 kopier/ml	576 (80 %)	564 (79 %)
> 100.000 kopier/ml	140 (20 %)	153 (21 %)
CD4-celletal (celler/ μ l)	462,0 ($\pm 219,2$)	461,3 ($\pm 213,1$)
≤ 200 celler/ μ l	63 (9 %)	55 (8 %)
> 200 celler/ μ l	653 (91 %)	662 (92 %)
Hiv infektionskategori		
Stadie 0	1 (<1 %)	1 (<1 %)
Stadie 1	257 (36 %)	263 (37 %)
Stadie 2	392 (55 %)	393 (55 %)
Stadie 3	66 (9 %)	60 (8 %)

Der er balance i baselinekarakteristika mellem interventions- og kontrolarmen.

Fagudvalget bemærker, at patienter med aids er ekskluderet fra studiet. Dette er forskelligt fra den danske population, hvor ca. 14 % har klinisk aids. Det kan have betydning for generaliserbarheden til patienter med meget fremskreden hiv-infektion ved behandlingsstart. Det kan også have betydning for effekten i studierne, da der erfaringsmæssigt kan være forskelle i behandlingsrespons i gruppen af patienter med højt viralt load og/eller lavt CD4-tal, selvom der ikke er forskel på effekten i de overordnede patientgrupper.

Fraset patienter med aids-defineret sygdom og/eller lavt CD4-celletal finder fagudvalget, at studiepopulationen er sammenlignelig med en tilsvarende dansk patientpopulation.

9.1.2 Resultater og vurdering

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor.

Viral suppression (kritisk)

Ved uge 48 opnår 91,5 % (655/716) behandlet med dolutegravir/lamivudin og 93,3 % (669/717) behandlet med dolutegravir/tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabin viral suppression (hiv-RNA < 50 kopier/ml). Det svarer til en forskel på -1,82 %-point [-4,57; 0,92]. På grund af bredden på konfidensintervallet omkring den absolutte effektforskel, hvor den nedre grænse ligger i kategorien for negativ værdi, kan den foreløbige værdi af dolutegravir/lamivudin **ikke kategoriseres**.

Den relative effektforskel 'relativ risiko (RR)' er 0,98 [0,95; 1,01] og indplacerer dolutegravir/lamivudin i kategorien ingen dokumenteret merværdi, da konfidensintervallets nedre grænse er over 0,90 og under 1,00, og den øvre grænse er over 1,00. Baseret på den relative effektforskel er den foreløbige værdi af dolutegravir/lamivudin **ingen dokumenteret merværdi**.

På aggregeret niveau vurderer fagudvalget, at dolutegravir/lamivudin har **ingen dokumenteret merværdi** sammenlignet med dolutegravir og to NRTI'er, hvad angår viral suppression (høj evidenskvalitet). Fagudvalget bemærker, at hele konfidensintervallet omkring den absolutte effektforskel ligger inden for den retningsgivende mindste klinisk relevante forskel på -5 til 5 %-point.

Fagudvalget bemærker desuden, at der i publikationen er data, som viser, at der ser ud til at være væsentligt forringet viral suppression i subgruppen af patienter, der har CD4-celletal under 200. Det forringede respons er ikke entydigt relateret til virologisk svigt.

Virologisk svigt (kritisk)

Ved uge 48 oplever 0,84 % (6/716) behandlet med dolutegravir/lamivudin og 0,56 % (4/717) behandlet med dolutegravir/tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabin virologisk svigt. Det svarer til en forskel på 0,28 %-point [-0,70; 1,32]. På grund af bredden på konfidensintervallet omkring den absolutte effektforskel, hvor den øvre grænse ligger i kategorien for negativ værdi, kan den foreløbige værdi af dolutegravir/lamivudin **ikke kategoriseres**.

Den relative effektforskel 'RR' er 1,50 [0,43; 5,30]. På grund af bredden på konfidensintervallet omkring den relative effektforskel kan den foreløbige værdi af dolutegravir/lamivudin **ikke kategoriseres**.

Metodeteknisk kan værdien af dolutegravir/lamivudin på aggregeret niveau **ikke kategoriseres** sammenlignet med dolutegravir og to NRTI'er, hvad angår virologisk svigt (moderat evidenskvalitet). Fagudvalget bemærker, at hele konfidensintervallet omkring den absolutte effektforskel ligger inden for den retningsgivende mindste klinisk relevante forskel på -2 til 2 %-point. Fagudvalget bemærker også, at konfidensintervallet for RR indeholder 1, og der er ganske få hændelser i begge arme. Fagudvalget vurderer derfor, at der er ingen forskel mellem de sammenlignende grupper, hvad angår virologisk svigt.

Resistens (kritisk)

Effekt målet vurderes samlet ud fra en kvantitativ og kvalitativ vurdering. Ved uge 48 er der ingen patienter, der har udviklet resistens. Den absolutte effektforskel er 0,00 %-point [-51,17; 30,77]. På grund af bredden af konfidensintervallet, som indeholder både negativ værdi og merværdi, kan den foreløbige værdi af dolutegravir/lamivudin **ikke kategoriseres**.

Punkttestimatet for den relative effektforskel kan ikke beregnes, men ansøger har beregnet konfidensintervallet til [0,05; 7,90] ved brug af metoden '4 ghosts'. På grund af bredden af konfidensintervallet omkring den relative effektforskel kan den foreløbige værdi af dolutegravir/lamivudin **ikke kategoriseres**.

Metodeteknisk kan værdien af dolutegravir/lamivudin på aggregeret niveau **ikke kategoriseres** sammenlignet med dolutegravir og to NRTI'er, hvad angår resistens (moderat evidens kvalitet). Fagudvalget bemærker, at ingen patienter udvikler resistens, hvorfor fagudvalget vurderer, at der er ingen forskel mellem de sammenlignede grupper, hvad angår resistens.

Bivirkninger/uønskede hændelser (vigtig)

Effekt målet vurderes samlet ud fra behandlingsophør på grund af uønskede hændelser, bivirkninger samt en kvalitativ gennemgang af hyppighed og type af bivirkninger, herunder alvorlige bivirkninger.

Behandlingsophør pga. uønskede hændelser

Ved uge 48 er 2,1 % (15/716) behandlet med dolutegravir/lamivudin og 2,2 % (16/717) behandlet med dolutegravir/tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabin, som har ophørt behandling på grund af uønskede hændelser. Det svarer til en forskel på -0,14 %-point [-1,73; 1,45]. Den øvre grænse for konfidensintervallet er under den justerede mindste klinisk relevante forskel på 2,5. Baseret på den absolutte effektforskel er den foreløbige værdi af dolutegravir/lamivudin derfor **ingen dokumenteret merværdi**.

Den relative effektforskel 'RR' er 0,94 [0,47; 1,88]. På grund af bredden af konfidensintervallet omkring den relative effektforskel kan den foreløbige værdi af dolutegravir/lamivudin **ikke kategoriseres**.

På aggregeret niveau vurderer fagudvalget, at dolutegravir/lamivudin har **ingen dokumenteret merværdi** sammenlignet med dolutegravir og to NRTI'er, hvad angår behandlingsophør på grund af uønskede hændelser (moderat evidens kvalitet).

Bivirkninger

Ved uge 48 har 17,6 % (126/716) behandlet med dolutegravir/lamivudin og 23,6 % (169/717) behandlet med dolutegravir/tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabin haft en bivirkning. Det svarer til en forskel på -5,97 %-point [-10,14; -1,79]. Den øvre grænse for konfidensintervallet (-1,79) er under den justerede mindste klinisk relevante forskel på 5. Baseret på den absolutte effektforskel er den foreløbige værdi af dolutegravir/lamivudin derfor **ingen dokumenteret merværdi**.

Den relative effektforskel 'RR' = 0,75 [0,61; 0,92]) indplacerer dolutegravir/lamivudin i kategorien merværdi af ukendt størrelse, da konfidensintervallets øvre grænse er over 0,90 og under 1,00, og nedre grænse er under 0,75. Baseret på den relative effektforskel er den foreløbige værdi af dolutegravir/lamivudin **merværdi af ukendt størrelse**.

På aggregeret niveau vurderer fagudvalget, at dolutegravir/lamivudin har **merværdi af ukendt størrelse** sammenlignet med dolutegravir og to NRTI'er, hvad angår bivirkninger (moderat evidenskvalitet). Fagudvalget forventer dog, at forskellen mellem lægemidlerne er beskeden baseret på den absolutte effektforskel.

Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

De rapporterede bivirkninger forbundet med behandling med dolutegravir/lamivudin er for størstedelen ikkealvorlige. Fagudvalget finder dog, at de ikkealvorlige bivirkninger er af stor betydning for patienten, da behandlingen er livslang.

Fagudvalget bemærker, at forskellen mellem lægemidlerne hovedsageligt er drevet af kvalme. Fagudvalget formoder, at forskellen er forbundet med behandling med tenofovir disoproxil fumarate. De rapporterede bivirkninger i studiet stemmer overens med fagudvalgets erfaringer med de anvendte lægemidler.

Samlet vurdering af bivirkninger/uønskede hændelser

Samlet vurderer fagudvalget, at dolutegravir/lamivudin har **lille merværdi**, sammenlignet med dolutegravir og to NRTI'er, hvad angår bivirkninger/uønskede hændelser. Fagudvalget bemærker, at der ikke er forskel i andelen af patienter, der ophører behandling. Fagudvalget lægger vægt på, at der er færre bivirkninger forbundet med behandling med dolutegravir/lamivudin end med dolutegravir og to NRTI'er.

Livskvalitet (vigtig)

Data for livskvalitet er ikke opgjort med det primært efterspurgte værktøj. Derfor kan værdien af dolutegravir/lamivudin **ikke kategoriseres**.

Ansøger har angivet data for livskvalitet målt med EQ-5D-5L. Der er ingen signifikant forskel mellem de to arme, hvad angår gennemsnitlig ændring fra baseline til uge 48. På den baggrund vurderer fagudvalget, at der ikke er forskel på de to behandlinger, hvad angår livskvalitet.

9.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for klinisk spørgsmål 1 er samlet set vurderet som værende **moderat**. Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 1.

Evidensens kvalitet er nedgraderet på baggrund af følgende GRADE-domæner:

- På alle effektmål på nær viral suppression er der nedgraderet for *'imprecision'*, da konfidensintervallet krydser den kliniske beslutningsgrænse for at anbefale eller ej, og/eller fordi kriteriet for *'optimal information size'* ikke er opfyldt.

10 Andre overvejelser

Fagudvalget bemærker, at kombinationen ikke kan anvendes til patienter med kronisk hepatitis.

11 Fagudvalgets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget vurderer, at dolutegravir/lamivudin til patienter med hiv-1-infektion giver:

- **ingen dokumenteret merværdi** sammenlignet med dolutegravir og to NRTI'er. Evidensens kvalitet vurderes at være moderat.

Fagudvalget har baseret deres vurdering af dolutegravir/lamivudin på tre kritiske og to vigtige effektmål.

På det kritiske effektmål 'viral suppression' har dolutegravir/lamivudin ingen dokumenteret merværdi. Fagudvalget bemærker dog, at viral suppression er forringet i subgruppen af patienter med CD4-celletal under 200, og selvom det ikke er entydigt relateret til virologisk svigt, vurderer fagudvalget, at der er forbehold for effekten til denne patientgruppe.

På de kritiske effektmål 'virologisk svigt' og 'resistens' kan værdien af dolutegravir/lamivudin metodemæssigt ikke kategoriseres. For 'virologisk svigt' bemærker fagudvalget, at konfidensintervallet omkring den absolutte effektforskel ligger inden for den retningsgivende mindste klinisk relevante forskel på -2 til 2 %-point. Ligeledes er der få hændelser i begge behandlingsarme, og fagudvalget vurderer derfor, at der er ingen forskel mellem de sammenlignede grupper.

For 'resistens' ønskede fagudvalget effektmålet opgjort som andelen af patienten, som udvikler resistens samt en kvalitativ beskrivelse af typen af resistensmutation. Det kvantitative data kan metodemæssigt ikke kategoriseres, men fagudvalget bemærker, at ingen patienter har udviklet resistens i nogen af behandlingsarmene ved uge 48, hvorfor fagudvalget finder, at der er ingen forskel mellem de sammenlignende grupper.

Det vigtige effektmål 'bivirkninger/uønskede hændelser' blev vurderet kvantitativt ved andelen af patienter, der ophører behandlingen på grund af uønskede hændelser samt andelen af patienter, der oplever bivirkninger. De to kvantitative mål er suppleret af en kvalitativ gennemgang af bivirkningerne forbundet med behandling. På effektmålet 'behandlingsophør pga. uønskede hændelser' har dolutegravir/lamivudin ingen dokumenteret merværdi. På effektmålet 'bivirkninger' har dolutegravir/lamivudin merværdi af ukendt størrelse. Bivirkningsprofilen for to-stofsbehandlingen er ikke væsentlig forskellig fra tre-stofsbehandlingen. Fagudvalget vurderer, at den aggregerede værdi for effektmålet er en lille merværdi.

På det vigtige effektmål 'livskvalitet' kan værdien af dolutegravir/lamivudin ikke kategoriseres, da der i opgørelsen af data er anvendt et andet måleredskab end det, der er primært efterspurgt i protokollen. Fagudvalget bemærker dog, at data for livskvalitet målt med EQ-5D-5L viser, at der ikke er forskel mellem de to behandlinger, hvad angår livskvalitet.

Samlet vurderer fagudvalget, at dolutegravir/lamivudin har **ingen dokumenteret merværdi** sammenlignet med dolutegravir og to NRTI'er. Det er fagudvalgets vurdering, at behandlinger, der er effektive til behandlingsnaive patienter, også som udgangspunkt vil være det til behandlingserfarne patienter, som skal skifte, men at der her også er andre forhold, der påvirker valg af behandling, f.eks. behandlingshistorik, bivirkninger og påvist eller mistænkt resistens. Fagudvalget vurderer, at resultaterne fra studiet med behandlingsnaive patienter kan anvendes som baggrund for en vurdering også til de behandlingserfarne, som har indikation til skift af behandling med hensyntagen til patientens tidligere behandlingshistorik. På

baggrund af det tilgængelige data, finder fagudvalget dog ikke, at dolutegravir/lamivudin bør anvendes til patienter med lavt CD4-celletal eller symptomatisk hiv-1-infektion.

12 Rådets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau

Medicinrådet vurderer, at dolutegravir/lamivudin til hiv-1-infektion giver **ingen dokumenteret merværdi** sammenlignet med dolutegravir og to NRTI'er. Evidensens kvalitet vurderes at være moderat.

Medicinrådet finder dog, at dolutegravir/lamivudin ikke bør anvendes til behandlingsnaive patienter med lavt CD4-celletal eller aids-definerende sygdom grundet usikkerhed omkring effekten i denne patientpopulation.

13 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

RADS har senest i oktober 2016 udarbejdet en behandlingsvejledning for behandling af patienter med hiv-1-infektion (Baggrundsnotat for terapiområde HIV/AIDS, oktober 2016). Medicinrådet vil i 2019 udarbejde en ny behandlingsvejledning for området. Fagudvalget ønsker at forholde sig til spørgsmålet om, hvorvidt dolutegravir/lamivudin kan ligestilles med andre lægemidler i forbindelse med udarbejdelsen af den kommende behandlingsvejledning, og det uanset om dolutegravir/lamivudin bliver anbefalet som mulig standardbehandling eller ej.

14 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]. 2019. Tilgængelig fra: <http://www.infmed.dk/guidelines>
6. Cahn P, Madero JS, Arribas JR, Antinori A, Ortiz R, Clarke AE, et al. Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferior. *Lancet*. 2019;393(10167):143–55.
7. Arts EJ, Hazuda DJ. HIV-1 antiretroviral drug therapy. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(4).
8. 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>

15 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.

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

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
Sekretariatets arbejdsgruppe: Ditte Marie Irwin-Clugston (projekt- og metodeansvarlig) Karen Kleberg Hansen (projektdeltager) Ilse Linde (fagudvalgs koordinator) Kirsten Holdt Henningsen (teamleder)

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	23. oktober 2019	Godkendt af Medicinrådet.

16 Bilag 1: GRADE-evidensprofiler

16.1 Cochrane Risk of Bias

Bias	Risk of bias	Elaboration
Risk of bias arising from the randomization process	Low	Centraliseret computergenereret proces. Patienter blev screenet og stratificeret efter hiv-RNA-mængde (≤ 100.000 eller > 100.000 kopier/ml) og CD4-celletal (200 eller > 200 celler/ml). Behandlingsallokering blev foretaget ved brug af en central randomiseringsplan genereret af SAS (version 9.2).
Risk of bias due to deviations from the intended interventions		
Effect of assignment to intervention	Low	Allokering til behandling er dobbelt-blindet.
Effect of adhering to intervention	Low	Dobbelt-blindet studie. Transparent og begrænset frafald. Der er ikke betydelige forskelle i årsager til frafald mellem grupperne.
Missing outcome data	Low	Transparent og begrænset frafald. Der er ikke betydelige forskelle i årsager til frafald mellem grupperne. Der er udført ITT- <i>exposed</i> og <i>per-protocol</i> analyser.
Risk of bias in measurement of the outcome	Low	Effektmålene forventes ikke påvirket grundet blinding.
Risk of bias in selection of the reported result	Low	Protokol er offentlig tilgængelig. Der rapporteres på alle relevante effektmål.
Overall risk of bias	Low	

16.2 GRADE-evaluering af evidenskvaliteten

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Dolutegravir/lamivudin	Dolutegravir og to NRTI'er	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		

Viral suppression (follow up: 48 weeks)

2	RCT	not serious	not serious	not serious	not serious	none	655/716 (91.5 %)	669/717 (93.3 %)	RR 0.98 (0.95 to 1.01)	19 fewer per 1.000 (from 47 fewer to 9 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
---	-----	-------------	-------------	-------------	-------------	------	------------------	------------------	----------------------------------	--	--------------	----------

Virologisk svigt (follow up: 48 weeks)

2	RCT	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	6/716 (0.8 %)	4/717 (0.6 %)	RR 1.50 (0.43 to 5.30)	3 more per 1.000 (from 3 fewer to 24 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-----	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	---------------	---------------	----------------------------------	--	------------------	----------

Resistens (follow up: 48 weeks)

2	RCT	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	0/716 (0.0 %)	0/717 (0.0 %)	NA (0.05 to 7.90)	-	-⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-----	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	---------------	---------------	-----------------------------	---	-------------------	----------

Behandlingsophør pga. uønskede hændelser (follow up: 48 weeks)

2	RCT	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	15/716 (2.1 %)	16/717 (2.2 %)	RR 0.94 (0.47 to 1.88)	1 fewer per 1.000 (from 12 fewer to 20 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
---	-----	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	----------------	----------------	----------------------------------	--	------------------	-----------

Bivirkninger (follow up: 48 weeks)

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Dolutegravir/lamivudin	Dolutegravir og to NRTI'er	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
2	RCT	not serious	not serious	not serious	serious ^b	none	126/716 (17.6%)	169/717 (23.6 %)	RR 0.75 (0.61 to 0.92)	59 fewer per 1.000 (from 92 fewer to 19 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT

Livskvalitet (follow up: 48 weeks)

2	RCT	Data er ikke tilgængelig										IMPORTANT
---	-----	--------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	-----------

^a Der nedgraderes, da CI krydser den kliniske beslutningsgrænse for at anbefale eller ej.

^b Der nedgraderes, da kriteriet for 'optimal information size' ikke er opfyldt.