

Opsummering af Medicinrådets evidensgennemgang vedrørende antiretrovirale lægemidler til nye patienter med hiv-1-infektion

*Anbefalinger og klinisk
sammenligningsgrundlag*

Beh



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner. Medicinrådet udarbejder blandt andet fælles regionale behandlingsvejledninger, som giver en sundhedsfaglig vurdering af de lægemidler, der er sammenlignet inden for et sygdomsområde. Medicinrådet består af tre enheder, som i forbindelse med udarbejdelse af behandlingsvejledninger har følgende opgaver:

- Rådet indstiller udarbejdelse af og godkender behandlingsvejledninger.
- Sekretariatet er overordnet metodeansvarlig og betjener de forskellige fagudvalg og Rådet.
- Fagudvalgene består blandt andet af læger, farmakologer og patienter, som bidrager til vurderingen af sygdomsområdet.

Om behandlingsvejledninger

Behandlingsvejledningerne indeholder vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige at behandle patienter med inden for et sygdomsområde. Det vil almindeligvis inkludere en vurdering af:

- hvilke lægemidler der kan anses for at være ligestillede, dvs. lige gode til den relevante patientgruppe
- hvilke patienter der kan behandles med lægemidlerne
- hvilke kriterier der er for opstart af behandling
- hvilke kriterier der er for skift af behandling, herunder skift af lægemiddel hos patienter, der allerede er i behandling
- hvilke kriterier der er for stop af behandling.

Behandlingsvejledningerne danner dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for behandling af patienter på tværs af sygehuse og regioner. Behandlingsvejledningerne angiver kliniske rækkefølger af de inkluderede lægemidler på baggrund af en redegørelse for evidensen for klinisk effekt og sikkerhed.

Medicinrådets behandlingsvejledning omfatter følgende dokumenter: Opsummering, evidensgennemgang, lægemiddelrekommandation og eventuelt en omkostningsanalyse.

I *Medicinrådets opsummering* (dette dokument) præsenteres hovedresultatet af den senest opdaterede evidensgennemgang. Desuden indgår det kliniske sammenligningsgrundlag, der viser dosis og behandlingsperiode for de ligestillede lægemidler. Dette danner sammen med en eventuel *omkostningsanalyse* baggrund for Medicinrådets *lægemiddelrekommandation* til regionerne.

I *Medicinrådets evidensgennemgang* er datagrundlaget og analyserne nærmere beskrevet. Medicinrådet tager i analyserne udgangspunkt i en protokol, der er godkendt af Rådet tidligere. I evidensgennemgangen tager Medicinrådet blandt andet stilling til,



om der er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne, eller om to eller flere af disse kan ligestilles.

For yderligere information se *Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde*. Du finder denne på Medicinrådets hjemmeside.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato 22. november 2023

Dokumentnummer 183327

Versionsnummer 1.0

© Medicinrådet, 2023
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 23. november 2023



1. Baggrund

Medicinrådet har udarbejdet en opdateret evidensgennemgang (version 2.0) vedrørende lægemidler til nye patienter med hiv-1-infektion på baggrund af nye data af betydning for sygdomsområdet. Formålet er at revurdere de nuværende anbefalinger og ligestilling af lægemidlerne, jf. protokollen for opdateringen, som er tilgængelig via [Medicinrådets hjemmeside](#).

Medicinrådets behandlingsvejledning omhandler de antiretrovirale lægemidler, som gives som "tredje stof" til behandling af hiv-1-infektion, dvs. at de lægemiddelstoffer, der anvendes som "backbone" (kaldet nukleosid- og nukleotid-revers-transkriptasehæmmere – forkortet NRTI'er), ikke er omfattet af behandlingsvejledningen.

Fagudvalget estimerer, at der er under 100 nye patienter med hiv-1-infektion, der opstartes i behandling med antiretrovirale lægemidler om året i Danmark. Antallet af nye patienter med hiv-1-infektion er også faldet markant, efter at forebyggende behandling med antivirale midler, såkaldt pre-exposure profylakse (PrEP), er indført.

Væsentlige ændringer fra seneste behandlingsvejledning

Medicinrådet udgav senest en [behandlingsvejledningen, version 1.1](#), vedrørende hiv i januar 2020. De væsentlige ændringer på baggrund af den opdaterede evidensgennemgang er følgende:

- Der er fundet opdaterede data for fem studier efter 96 uger. Yderligere er der fundet to nye studier med data efter 48 uger. Netværksmetaanalyser for effektmålene viral suppression, behandlingsophør pga. uønskede hændelser og bivirkninger er opdateret på baggrund heraf. Den kvalitative sammenligning af effektmålet resistensudvikling er ligeledes opdateret. Vurdering af evidensen (GRADE) er opdateret for interventioner, hvor der er kommet nye data eller studier.
- Den opdaterede evidensgennemgang har medført ændringer i den kliniske rækkefølge af lægemidlerne for følgende interventioner: Raltegravir 1.200 mg (rykkes fra "anvend" til "overvej"), raltegravir 400 mg og elvitegravir (rykkes fra "overvej" til "anvend ikke rutinemæssigt") samt atazanavir og efavirenz (rykkes fra "anvend ikke rutinemæssigt" til "anvend ikke"). For de øvrige lægemidler (bictegravir, dolutegravir, darunavir og doravirin) er der ikke sket ændringer i rangeringen på baggrund af de opdaterede data, jf. nedenstående.



2. Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler

Medicinrådet vurderer, at der for lægemidler angivet under "anvend" ikke er klinisk betydende forskelle, jf. Tabel 2-1. Medicinrådet betragter derfor de angivne lægemidler som klinisk ligestillede, og de er dermed førstevalgspræparater til behandling af hiv-1-infektion.

Medicinrådet vurderer, at lægemidler angivet under "overvej" ikke er at betragte som klinisk ligestillede med de lægemidler, som er angivet under "anvend", jf. Tabel 2-1. Det skyldes, at disse lægemidler samlet set er rangeret dårligere, hvad angår de kritiske og vigtige effektmål. Medicinrådet anbefaler derfor kun at anvende lægemidler angivet under "overvej", hvis det ikke er muligt at anvende mindst ét af de ligestillede præparater under "anvend". Det kan være patienter, for hvem et eller flere af de anbefalede lægemidler ikke er et muligt valg på grund af fx tabletstørrelse, interaktioner eller øvrige patientspecifikke forhold. Patientforhold kan også have betydning for valg af NRTI-backbone, hvilket kan have betydning for valg af tredje stof.

Medicinrådet vurderer, at lægemidler angivet under "anvend ikke rutinemæssigt" er forbundet med flere ulemper, fx i form af anden dosering, som kan være en ulempe for patienterne, og færre positive effekter samlet set end lægemidlerne under "anvend" og "overvej", jf. Tabel 2-1. Derfor anbefaler Medicinrådet, at lægemidlerne angivet under "anvend ikke rutinemæssigt" kun anvendes i særlige tilfælde, hvis patienterne af andre årsager ikke bør opstartes med de øvrige lægemidler.

Medicinrådet vurderer, at lægemidler angivet under "anvend ikke" er forbundet med ulemper i form af fx flere bivirkninger og en øget risiko for resistens, som ikke opvejes af de positive effekter, jf. Tabel 2-1. Derfor anbefaler Medicinrådet, at lægemidlerne angivet under "anvend ikke" ikke anvendes til nyopstartede patienter.

Tabel 2-1. Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler til opstart af behandlingsnaive patienter med hiv-1-infektion

	Lægemiddel og dosis
Anvend til 75 % af populationen*	Bictegravir 50 mg én gang dagligt + 2 NRTI'er** Dolutegravir 50 mg én gang dagligt + 1*** eller 2 NRTI'er**
Overvej	Raltegravir 1.200 mg én gang dagligt + 2 NRTI'er** Darunavir 800 mg én gang dagligt + cobicistat 150 mg eller ritonavir 100 mg + 2 NRTI'er** Doravirin 100 mg én gang dagligt + 2 NRTI'er**



Lægemiddel og dosis	
Anvend ikke rutinemæssigt	Raltegravir 400 mg to gange dagligt + 2 NRTI'er** Elvitegravir 150 mg én gang dagligt + cobicistat 150 mg + 2 NRTI'er**
Anvend ikke	Atazanavir 300 mg én gang dagligt + cobicistat 150 mg eller ritonavir 100 mg + 2 NRTI'er** Efavirenz 600 mg én gang dagligt + 2 NRTI'er**

* Procentsatsen beskriver den andel af patientpopulationen, der som minimum bør opstarte behandling med det lægemiddel, der bliver førstevalg i rekkommandationen.

Behandlingerne kan gives som kombinationstabletter eller enkelttabletter.

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

- Lamivudin 300 mg én gang dagligt + tenofovir disoproxil 245 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 (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).

*** Dolutegravir + 300 mg lamivudin én gang dagligt. Dolutegravir/lamivudin bør ikke anvendes til patienter, der er koinficerede med hepatitis B, hvorfor der skal foretages en test for hepatitis B før påbegyndelse af behandling. Derudover har transmitteret resistens, og hvor fremskreden sygdommen er, også betydning for, om kombinationen kan anvendes. Prøvesvar herfor skal derfor ligeledes foreligge før opstart af denne 2-stofsbehandling. Ofte vil hurtig behandlingsopstart inden alle relevante prøver foreligger være ønskeligt. Her kan anvendes 3-stofsbehandling, dvs. dolutegravir + 2 NRTI'er, hvorefter tenofovir kan seponeres, hvis svar på HBV-serologi, resistensundersøgelse og CD4-tal tillader dette.

2.1 Baggrund for Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler

Herunder opsummerer Medicinrådet de faktorer, der har været afgørende for den kliniske rækkefølge af lægemidler til nye patienter med hiv-1-infektion. For en uddybende beskrivelse henvises til evidensgennemgangen, version 2.0.

Baggrund for Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler vedrørende klinisk spørgsmål 1

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

Vægtning af effekt og sikkerhed mellem lægemidlerne

Medicinrådet har foretaget en samlet vurdering af samtlige inkluderede lægemidler, dvs. også for de lægemidler, hvor der ikke er fundet nye data i opdateringen, da den kliniske rækkefølge af lægemidlerne afhænger af den samlede evidens for behandling med antiretrovirale lægemidler.

De kritiske effektmål, som har været afgørende for den kliniske rækkefølge af lægemidlerne, er viral suppression og resistens. Derudover er behandlingsophør på



grund af uønskede hændelser og bivirkninger inddraget i vurderingen som kritiske effektmål. Det er derfor vægtet højest, at de anbefalede lægemidler og derved mulige førstevalgspræparater viser gode resultater på de vigtige effektmål, og at der ikke er væsentlige bekymringer om lægemidlernes sikkerhed. Desuden vægtes langtidsresultater, dvs. defineret som data opgjort efter 96 uger højest, da behandlingen forventes at være livslang.

Evidensens kvalitet

Den samlede vurdering af lægemidlerne baseres både på direkte og indirekte evidens i form af netværksmetaanalyser samt på kvalitative sammenligninger, hvilket giver en usikkerhed i resultaterne. Idet ingen af behandlingsalternativerne adskiller sig markant fra hinanden, hvad angår evidensens kvalitet, har det ikke haft en indflydelse på anbefalingerne.

Andre overvejelser

Der er ikke taget stilling til andre overvejelser i opdateringen, herunder patientværdier og præferencer. For beskrivelse heraf henvises til [behandlingsvejledningen, version 1.1.](#)

2.2 Øvrige forhold

Fagudvalget har i opdateringen foretaget justeringer i opstartskriterier. Der er herudover ikke taget stilling til øvrige forhold i opdateringen. For beskrivelse af kriterier for monitorering, skift og seponering henvises til [behandlingsvejledningen, version 1.1.](#)

Kriterier for opstart af behandling

Antiretroviral behandling anbefales til alle hiv-smittede. For behandlingsnaive hiv-smittede udgør resistens et begrænset problem i Danmark, men transmitteret resistens kan være et problem for den enkelte patient, specielt hvis der bruges tredjestoffer med lavere genetisk barriere mod resistens. Den behandlende læge skal rekvirere en hiv-resistensbestemmelse, før der startes behandling hos en nydiagnosticeret hiv-patient. Forekommer resistens, skal behandlingen tilpasses, så snart resultatet foreligger. Behandling af patienten bør ikke udsættes, mens resistenstest afventes.



3. Medicinrådets kliniske sammenligningsgrundlag

I det kliniske sammenligningsgrundlag har Medicinrådet beskrevet de ligestillede lægemidler med dosis og antal doseringer over den relevante tidsperiode for populationen i det kliniske spørgsmål.

Perioden for sammenligningen er fastlagt til 1 dag, da alle behandlingsregimer består af en eller flere tabletter, som tages peroralt dagligt. Nogle tabletter kombinerer to eller tre stoffer i en tablet. Behandlingen med antiretrovirale lægemidler forventes at være livslang.

Det kliniske sammenligningsgrundlag fremgår af Tabel 3-1.

Tabel 3-1. Klinisk sammenligningsgrundlag for tredjestoffer kategoriseret under "anvend"

Lægemiddel	Formulering	Sammenligningsdosis	Sammenligningsgrundlag
Bictegravir/ emtricitabin/ TAF	Co-formulering Biktarvy	50 mg/200 mg/25 mg	1 tablet én gang dagligt (50/200/25 mg)
Dolutegravir	Enkeltstoffer	50 mg	1 tablet à 50 mg én gang dagligt
Lamivudin		300 mg	1 tablet à 300 mg én gang dagligt
TDF		245 mg	1 tablet à 245 mg én gang dagligt
Dolutegravir	Enkeltstoffer	50 mg	1 tablet à 50 mg én gang dagligt
Emtricitabin		200 mg	1 tablet à 200 mg én gang dagligt
TDF		245 mg	1 tablet à 245 mg én gang dagligt
Dolutegravir	Enkeltstof	50 mg	1 tablet à 50 mg én gang dagligt
Emtricitabin/ TDF	Co-formulering	200 mg/245 mg	1 tablet én gang dagligt (200/45 mg)
Dolutegravir	Enkeltstof	50 mg	1 tablet à 50 mg én gang dagligt
Emtricitabin/ TAF	Co-formulering Descovy	200 mg/ 25 mg	1 tablet én gang dagligt (200/25 mg)



Lægemiddel	Formulering	Sammenligningsdosis	Sammenligningsgrundlag
Dolutegravir	Enkeltstoffer	50 mg	1 tablet à 50 mg én gang dagligt
Lamivudin		300 mg	1 tablet à 300 mg én gang dagligt
Dolutegravir/ Lamivudin	Co-formulering Dovato	50 mg/300 mg	1 tablet én gang dagligt (50 mg/300 mg)

Sammenligningsgrundlaget gælder en gennemsnitlig voksen patient med hiv-1-infektion.

I den nye lægemiddelrekommandation vil kun den billigste kombination af de ligestillede lægemidler + NRTI-backbone blive rangeret efter den samlede pris. Det vil være gældende under både "anvend" og "overvej", jf. Tabel 2-1. Det vil også gøre overblikket over lægemidlerne mere overskueligt for klinikerne.



4. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	22. november 2023	Godkendt af Medicinrådet.

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk