

Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for doravirin til behandling af hiv-1-infektion

Medicinrådets konklusion vedrørende klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at doravirin i kombination med to nukleosid- eller nukleotid-revers-transkriptasehæmmere til patienter med hiv-1-infektion giver en **lille klinisk merværdi** sammenlignet med efavirenz i kombination med to nukleosid- eller nukleotid-revers-transkriptasehæmmere. Evidensens kvalitet er lav.

Medicinrådet vurderer, at doravirin i kombination med to nukleosid- eller nukleotid-revers-transkriptasehæmmere til patienter med hiv-1-infektion giver en **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med darunavir/ritonavir i kombination med to nukleosid- eller nukleotid-revers-transkriptasehæmmere. Evidensens kvalitet er lav.

Handelsnavn	Pifeltro	Delstrigo
Generisk navn	Doravirin	Doravirin/lamivudine/tenofovir disoproxil
Firma	MSD Danmark ApS	
ATC-kode	J05AG	J05AR
Virkningsmekanisme	Doravirin er en pyridinone non-nukleosid-revers-transkriptasehæmmer (NNRTI), som hæmmer hiv revers-transkriptase, et enzym, der er nødvendigt, for at hiv kan formere sig.	
Administration/dosis	Administreres som enkelt tablet á 100 mg i kombination med andre antiretrovirale produkter én gang i døgnet.	Administreres som kombinationstablet indeholdende 100 mg doravirin, 300 mg lamivudine og 245 mg tenofovir disoproxil én gang i døgnet.
EMA-indikation	Doravirin i kombination med andre antiretrovirale produkter til behandling af voksne inficeret med hiv-1 uden aktuel eller tidligere påvist viral resistens til NNRTI-gruppen.	Doravirin/lamivudine/tenofovir disoproxil til behandling af voksne inficeret med hiv-1 uden aktuel eller tidligere påvist viral resistens til NNRTI-gruppen, lamivudine eller tenofovir.
Godkendelsesdato	30. januar 2019	
Offentliggørelsesdato	30. januar 2019	
Dokumentnummer	39637	
Versionsnummer	1.0	

Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe, se bilag 1

Definition af klinisk merværdi:

Medicinrådet kategoriserer lægemidlets kliniske merværdi i en af følgende kategorier:

Kategori 1. Stor merværdi: Vedvarende og stor forbedring i effektforhold der ikke tidligere er opnået med et relevant behandlingsalternativ. Eksempler herpå er sygdomsremission, markant stigning i overlevelsestid, langvarigt fravær af alvorlige sygdomssymptomer eller udtalt fravær af alvorlige bivirkninger.

Kategori 2. Vigtig merværdi: Markant forbedring, eksempelvis lindring af sygdomstilstand, moderat stigning i overlevelsestid, lindring af alvorlige symptomer, fravær af alvorlige bivirkninger og væsentligt fravær af andre bivirkninger.

Kategori 3. Lille merværdi: Moderat forbedring, f.eks. reduktion i ikkealvorlige sygdomssymptomer eller fravær af bivirkninger.

Kategori 4. Ingen merværdi: Ingen merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 5. Negativ merværdi: Negativ merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 6. Ikkedokumenterbar merværdi: Ikkedokumenterbar merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger. Effektforskellen kan ikke kvantificeres ud fra det videnskabelige datagrundlag.

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 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.

Forkortelser

ACTG:	<i>AIDS Clinical Trials Group</i>
Aids:	<i>Acquired immunodeficiency syndrome</i> (erhvervet immundefekt syndrom)
AE:	<i>Adverse event</i> (uønsket hændelse)
CI:	<i>Confidence interval</i> (konfidensinterval)
CNS:	Centralnervesystemet
FAS:	<i>Full Analysis Set</i>
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>
NNRTIs:	Non-nukleosid-revers-transkriptasehæmmere
NRTIs:	Nukleosid- og nukleotid-revers-transkriptasehæmmere
OR:	<i>Odds ratio</i>
RR:	Relativ risiko
SAR:	<i>Serious adverse reaction</i> (alvorlig bivirkning)

Indhold

1	Formål.....	5
2	Baggrund	5
3	Metode.....	6
4	Litteratursøgning	7
5	Databehandling.....	8
6	Klinisk merværdi	8
6.1	Konklusion klinisk spørgsmål 1	8
6.1.1	Gennemgang af studier.....	8
6.1.2	Resultater og vurdering	9
6.1.3	Evidensens kvalitet.....	16
6.1.4	Konklusion for klinisk spørgsmål 1.....	16
6.2	Konklusion klinisk spørgsmål 2	17
6.2.1	Gennemgang af studier.....	17
6.2.2	Resultater og vurdering	18
6.2.3	Evidensens kvalitet.....	24
6.2.4	Konklusion for klinisk spørgsmål 2.....	24
7	Andre overvejelser.....	25
8	Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	25
9	Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau.....	26
10	Relation til eksisterende behandlingsvejledning	26
11	Referencer.....	27
12	Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	28
13	Bilag 2: GRADE-evidensprofiler	29
13.1	Cochrane Risk of Bias	29
13.2	GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af doravirin.....	31

1 Formål

Formålet med Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af doravirin i kombination med to nukleosid- eller nukleotid-revers-transkriptasehæmmere (NRTI'er) til hiv-1-infektion er at vurdere den kliniske merværdi i forhold til et eller flere lægemidler til samme patientgruppe (komparatorer).

Med udgangspunkt i den kliniske merværdi og en omkostningsanalyse udarbejdet af Amgros vurderer Medicinrådet, om doravirin i kombination med to NRTI'er anbefales som mulig standardbehandling.

2 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-positive T-hjælper lymfocytter (også kaldet CD4-celler). Hvis infektionen ikke behandles, dræber 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. Antallet af nydiagnosticerede patienter med hiv-infektion 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 Seruminstitut levede ca. 6.200 mennesker med hiv i Danmark i 2016 [3], og ifølge data fra Det Danske HIV Kohorte Studie blev 5.268 patienter samme år fulgt hos en behandler [4].

Nuværende behandling

Målet med den nuværende behandling er at hæmme, at virus formerer sig, og herved forhindre at immunsystemet svækkes, og sygdommen udvikles. Effektiv behandling nedsætter risikoen for, at patienten udvikler aids og dør som følge heraf. En vellykket behandling eliminerer også hiv-smitte [1,3].

Danske patienter behandles som standard med en kombinationsbehandling af tre antiretrovirale midler. Den såkaldte ”backbone” af behandlingen består af to nukleosid- eller nukleotid-revers-transkriptasehæmmere (NRTI'er). Backbone gives med et tredje stof, som enten er en non-nukleosid-revers-transkriptasehæmmer (NNRTI), en proteasehæmmer eller en integrasehæmmer [3,5]. De antiretrovirale lægemidler virker på de proteiner, som hiv-partiklen indeholder, og som er nødvendige for hiv-partiklens syntese og fortsatte evne til at inficere nye CD4-celler.

De stofklasser, der er relevante for denne vurdering, er NRTI'ere, NNRTI'ere og proteasehæmmere. NRTI-klassen inkluderer lægemidlerne lamivudin, abacavir, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamid og emtricitabin [6]. NNRTI-klassen inkluderer efavirenz, rilpivirin, nevirapin og etravirin [6]. Det nye lægemiddel, doravirin, tilhører denne gruppe. Proteasehæmmere inkluderer atazanavir og darunavir [7]. Proteasehæmmerne gives med en af de to boostere ritonavir og cobicistat [3].

Der er ikke en bestemt kombination af lægemidlerne, som 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 eller adhærensproblemer. Op til 50 % af patienterne skifter medicin inden for det første år [3]. Når der skal vælges et alternativt regime, tages der hensyn til patientens medicinhistorie og resistensudvikling, som kan være meget kompleks [3,5]. Der tages også hensyn til nemhed for patienten ved medicinindtaget.

Anvendelse af det nye lægemiddel

Doravirin er en pyridinone NNRTI. Den inhiberer aktiviteten af hiv revers-transkriptase og hæmmer herved virusreplikation.

Doravirin som enkeltstof er indiceret, i kombination med andre antiretrovirale produkter, til behandling af voksne inficeret med hiv-1 uden tidligere eller aktuel viral resistens til NNRTI-gruppen. Doravirin som kombinationstablet indeholdende doravirine, lamivudine og tenofovir disoproxil er indiceret til behandling af voksne inficeret med hiv-1 uden aktuel eller tidligere påvist viral resistens til NNRTI-gruppen, lamivudine eller tenofovir.

Doravirin er tilgængelig som enkeltstoffablet á 100 mg, som skal anvendes i kombination med andre antiretrovirale lægemidler samt som kombinationstablet á 100 mg doravirin, 300 mg lamivudine og 245 mg tenofovir disoproxil. Begge skal doseres én gang i døgnet.

3 Metode

Den endelige ansøgning fra MSD Danmark ApS blev modtaget den 13. december 2018. Ansøgningen er valideret af Medicinrådets sekretariat. Ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode, jf. protokol, som blev godkendt i Medicinrådet den 29. oktober 2018.

I vurderingen af den kliniske merværdi af doravirin finder fagudvalget, at det er underordnet, hvilke specifikke NRTI'er doravirin gives i kombination med. NRTI'erne skal dog være ligestillede i RADS' baggrundsnotat [3]. Den endelige vurdering af klinisk merværdi gælder derfor både for doravirin som enkeltstof og som kombinationstablet.

Som efterspurgt i protokollen har ansøger kun leveret data for behandlingsnaive patienter. Fagudvalget vurderer, at der ikke er grund til at tro, at behandlingsregimernes effekt og bivirkningsprofil og påvirkning af livskvalitet er afhængig af, om patienten tidligere har modtaget behandling. Antagelsen gælder kun for patienter, som ikke har aktuel eller tidligere påvist resistens overfor indholdsstofferne.

Fagudvalget vurderer, at studier, der undersøger patienter, som skifter behandling, ikke tilføjer yderligere information, som er relevant for sammenligningen af behandlingsregimerne i vurderingen af merværdi. Det underbygges af viden fra tidligere udførte studier, som undersøger patienter, der skifter behandling [8].

Fagudvalget vurderer derfor, at sammenligningen med komparatorerne for behandlingsnaive patienter kan ekstrapoleres til behandlingserfarne patienter, som ikke har aktuel eller tidligere påvist resistens.

For effektmålet viralt svigt har ansøger ikke leveret data for per-protokolpopulationen, som efterspurgt i protokollen, da dette ikke er opgjort i de inkluderede studier. Ansøger har i stedet leveret data for *Protocol defined virological failure* (PDVF) opgjort for *Full Analysis Set* (FAS)-populationen og viralt svigt i henhold til FDA's snapshotanalyse opgjort for FAS-populationen.

Ansøger har ikke leveret data for effektmålet livskvalitet, da dette ikke er undersøgt i de inkluderede studier.

4 Litteratursøgning

Ansøger har søgt litteratur som beskrevet i protokollen. Ansøgers PRISMA-diagram og litteraturgennemgang fremgår af ansøgningen

Ansøger har foretaget en systematisk litteratursøgning den 23. november 2018. Søgningen identificerede to studier: DRIVE-AHEAD, som er anvendt til at vurdere den kliniske merværdi af doravirin sammenlignet med efavirenz (klinisk spørgsmål 1), og DRIVE-FORWARD, som er anvendt til at vurdere den kliniske merværdi af doravirin sammenlignet med darunavir/ritonavir (klinisk spørgsmål 2). Resultaterne er publiceret i to referencer (tabel 1). De inkluderede kliniske studier fremgår af EMAs European Public Assessment Report (EPAR) for doravirine.

Tabel 1. Publikationer inkluderet i analysen af den kliniske merværdi af doravirin

Reference	Klinisk forsøg	NCT-nummer
Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Human Immunodeficiency Virus–1 Infection: Week 48 Disoproxil Fumarate in Treatment-naïve Adults With is Non-inferior to Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Results of the DRIVE-AHEAD Trial. Orkin et al. 2018. Clinical Infectious Diseases [9]	DRIVE-AHEAD	NCT02403674
Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 (DRIVE-FORWARD): 48-week results of a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. Molina et al. 2018. The Lancet HIV [10]	DRIVE-FORWARD	NCT02275780

Ansøger har desuden inkluderet to abstracts, som beskriver 96-ugers data fra DRIVE-AHEAD og DRIVE-FORWARD. Data er endnu ikke publiceret i peer-reviewed tidsskrifter. Fagudvalget vil derfor ikke basere vurderingen af doravirin herpå.

Fra evidens til kategori. Medicinrådet vurderer den kliniske merværdi 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 af klinisk merværdi vægter de kritiske højest, de vigtige næsthøjest og de mindre vigtige indgår ikke.

Den kliniske merværdi kategoriseres først enkeltvis pr. effektmål, hvorefter der foretages en vurdering af den samlede kategori for lægemidlet på tværs af effektmålene. Kategoriseringen pr. effektmål foretages på baggrund af absolutte og relative værdier for det enkelte effektmål. Den relative effekt beskrives med et estimat og et konfidensinterval, der sammenholdes med generiske væsentlighedskriterier. Den absolutte effekt sammenholdes med den i protokollen beskrevne ”mindste klinisk relevante forskel”. Den endelige kategorisering af lægemidlets kliniske merværdi er en delvis kvalitativ proces, hvor der foretages en vurdering af det samlede datagrundlag på tværs af effektmålene.

Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og udtrykker tiltroen til evidensgrundlaget for de enkelte effekttørrelser og den endelige kategori for klinisk merværdi. 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.

5 Databehandling

Medicinrådets sekretariat har til brug for vurderingen i to tilfælde fundet grund til at foretage en beregning udover de beregninger, der er angivet i den endelige ansøgning:

- Til besvarelse af klinisk spørgsmål 1 har Medicinrådets sekretariat beregnet det relative effekttestimat for effektmålet viral suppression.
- Til besvarelse af klinisk spørgsmål 2 har Medicinrådets sekretariat beregnet det relative effekttestimat for effektmålet alvorlige bivirkninger samt beregnet det relative og absolutte effekttestimat for effektmålet viral suppression, da fagudvalget tager udgangspunkt i en anden opgørelse, end den ansøger har indsendt.

6 Klinisk merværdi

I vurderingen af den kliniske merværdi af doravirin finder fagudvalget, at det er underordnet, hvilke specifikke NRTI'er doravirin gives i kombination med. NRTI'erne skal dog være ligestillede i RADS' baggrundsnotat [3]. Den endelige vurdering af klinisk merværdi gælder derfor både for doravirin som enkeltstof og som kombinationstablet.

Fagudvalget ønsker at se doravirin sammenlignet med både efavirenz og darunavir/ritonavir, men bemærker, at sammenligningen med darunavir/ritonavir er mest relevant i forhold til behandling af danske patienter. Dette skyldes, at Dansk Selskab for Infektionsmedicin i deres nyeste guideline fra 2018 ikke længere inkluderer efavirenz som førstevalgspræparat til behandlingsnaive patienter [5].

Fagudvalget vurderer, at sammenligningen med komparatorerne for behandlingsnaive patienter kan ekstrapoleres til behandlingserfarne patienter, som ikke har aktuel eller tidligere påvist resistens, som beskrevet i afsnit 3.

6.1 Konklusion klinisk spørgsmål 1

Hvad er den kliniske merværdi af doravirin sammen med to NRTI'er til voksne behandlingsnaive patienter med hiv-1-infektion uden aktuel eller tidligere påvist resistens til NNRTI-gruppen sammenlignet med efavirenz og to NRTI'er?

Fagudvalget vurderer, at doravirin i kombination med to NRTI'er til patienter med hiv-1-infektion giver en **lille klinisk merværdi** sammenlignet med efavirenz i kombination med to NRTI'er (lav evidens kvalitet).

6.1.1 Gennemgang af studier

Karakteristika

DRIVE-AHEAD (NCT02403674) er et randomiseret, dobbeltblindet, kontrolleret fase 3-studie, der er udformet til at påvise klinisk sammenlignelighed (non-inferioritet med en grænse på 10 %) for det primære effektmål. Studiet inkluderer patienter fra 126 centre.

Patienterne er randomiseret 1:1 til behandling med 100 mg doravirin/300 mg lamivudin/300 mg tenofovir disoproxil som kombinationstablet eller 600 mg efavirenz/200 mg emtricitabin/300 mg tenofovir disoproxil som kombinationstablet. Behandling gives én gang i døgnet i 96 uger. Randomisering er stratificeret efter antal hiv-RNA kopier per ml plasma og kronisk hepatitis B og/eller C co-infektion. I alt blev 734 patienter inkluderet, 368 allokeret til behandling med doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil og 366 allokeret til behandling med efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxil.

Studiets primære effektmål er andelen af patienter, der opnår plasma hiv-RNA < 50 kopier/ml ved 48 uger defineret ved FDA's snapshotalgoritme [11].

Effektivitetsanalyser er udført på data fra FAS-populationen, hvilket inkluderer 728 patienter – 364 i hver studiearm. Sikkerhedsanalyser er baseret på sikkerhedspopulationen bestående af alle patienter, der har modtaget mindst én behandlingsdosis.

Population

Patienterne, som indgik i DRIVE-AHEAD, var over 18 år, behandlingsnaive, havde hiv-RNA/ml \geq 1000 og en glomerular filtrationsrate \geq 50 ml/min.

Tablet 2. Baselinekarakteristika af patienter i DRIVE-AHEAD

Intervention	DOR/3TC/TDF (N = 364)	EFV/ETC/TDF (N = 364)
Alder, år, median (IQR)	32 (18-70)	30 (18-69)
Kvinder, n (%)	59 (16 %)	53 (15 %)
Hvid, n (%)	177 (49 %)	170 (47 %)
Hispanic eller latino, n (%)	126 (35 %)	120 (33 %)
Hiv-RNA kopier, log ₁₀ c/ml, median (IQR)	4,4 (2,4-6,1)	4,5 (2,6-6,4)
CD4-celletal, celler/ μ l, median (IQR)	414 (19-1399)	388 (19-1452)
CD4-celletal, celler/ μ l \geq 200 n (%)	320 (88 %)	318 (87 %)
Tidligere aids diagnose, n (%)	46 (13 %)	53 (15 %)

IQR: *interquartile range* dvs. interkvartilafstanden, DOR: doravirin, 3TC: lamivudin, TDF: tenofovir disoproxil, EFV: efavirenz, ETC: emtricitabin.

Fagudvalget finder, at der ikke er nogen betydende forskelle i baselinekarakteristika mellem behandlingsarmene. Fagudvalget forventer ikke, at forskel i etnicitet mellem studiepopulationen og den danske patientpopulation påvirker behandlingsregimernes effekt. Fagudvalget vurderer derfor, at resultaterne i studiepopulationerne er overførbare til den danske population.

6.1.2 Resultater og vurdering

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

Viral suppression (kritisk)

Ved tidlig behandling med moderne effektive antiretrovirale behandlingsregimer forventes det ikke, at en patient med hiv-infektion oplever alvorlige kliniske symptomer inden for tidsrammen af et klinisk forsøg. Måling af hiv-RNA er et etableret surrogatmål for forbedring af kliniske endepunkter [11–13]. 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]. Effektmålet er jævnfør FDA's snapshotalgoritme opgjort som andelen af patienter, der opnår hiv-RNA < 50 kopier/ml ved uge 48 [11].

Tabel 3. Vurdering af klinisk merværdi: andelen af patienter, der opnår plasma hiv-RNA < 50 kopier/ml iht. til FDA's snapshotanalyse efter 48 uger

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater [95 % konfidensinterval]
Absolutte forskelle	5 procentpoint		3,5 procentpoint [-2,0; 9,0]
Relative forskelle	Stor merværdi	Nedre konf.gr. > 1,33	
	Vigtig merværdi	Nedre konf.gr. > 1,11	
	Lille merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
	Ingen merværdi	Nedre konf.gr. ≤ 1,00	RR = 1,04 [0,98; 1,12]
	Negativ merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
Evidensens kvalitet	Moderat		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra den endelige ansøgning, som indgår i Medicinrådets vurdering. Medicinrådets metodehåndbog indeholder for nuværende ikke retningslinjer for merværdikategorisering af positive effektmål som dette, men ud fra vejledningen for negative effektmål kan grænserne for merværdi ved positive effektmål udregnes. (fx er 1,33 den reciprokke værdi af 0,75).

Viral suppression i henhold til FDA's snapshotalgoritme er generelt lavere end den observeret i dansk klinisk praksis, hvor omkring 90 % af patienterne opnår respons med den nuværende behandling. Dette kan muligvis delvist skyldes, at studiet har en mere skærpet definition af svigt end i dansk praksis og dårligere compliance i den pågældende population.

Ved uge 48 er andelen af patienter, der opnår hiv-RNA < 50 kopier/ml 84,3 % (307/364) i gruppen behandlet med doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil og 80,8 % (294/364) i gruppen behandlet med efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxil. Det vil sige, at flere patienter responderede på behandlingen med doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil. Den absolutte effektforskel er 3,5 procentpoint og overstiger dermed ikke den mindste klinisk relevante forskel på 5 procentpoint.

Den relative effektforskel (relativ risiko (RR): 1,04 [0,98; 1,12]) indplacerer doravirin i kategorien for ingen merværdi, da konfidensintervallets nedre grænse er ≤ 1,00.

Baseret på det tilgængelige data, vurderer fagudvalget, at doravirin i kombination med to NRTI'er har **ingen** klinisk merværdi sammenlignet med efavirenz i kombination med to NRTI'er, hvad angår viral suppression.

Viralt svigt (kritisk)

I protokollen efterspørger fagudvalget viralt svigt opgjort ved andel af patienter, der har hiv-RNA ≥ 50 kopier/ml ved uge 48. Fagudvalget ønsker effektmålet opgjort for per-protokolpopulationen, altså for de patienter, som har fået målt hiv-RNA ved uge 48, og som fortsat er i behandling. I studiet er data ikke opgjort præcist på denne måde. Fagudvalget vælger derfor i stedet at tage udgangspunkt i opgørelsen for

Protocol defined virological failure (PDVF) opgjort for FAS-populationen, da denne opgørelse kommer tættest på, hvad fagudvalget efterspørger i protokollen. PDVF inkluderer patienter, der ikke responderer på behandlingen (målt ved hiv-RNA ≥ 50 kopier/ml ved 48 uger eller hiv-RNA ≥ 200 kopier/ml ved uge 24 eller 36), og patienter, der har *rebound* (målt ved hiv-RNA ≥ 50 kopier/ml efter initialt respons med hiv-RNA < 50 kopier/ml). Fagudvalget vurderer, at den forhåndsbestemte mindste klinisk relevante forskel ikke skal justeres på baggrund af ovenstående.

Tabel 4. Vurdering af klinisk merværdi: andelen af patienter, der har hiv-RNA ≥ 50 kopier/ml ved uge 48

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater [95 % konfidensinterval]
Absolutte forskelle	3 procentpoint		2,2 procentpoint
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. $< 0,75$	
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. $< 0,90$	
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. $< 1,00$	
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. $\geq 1,00$	RR = 1,57 [0,82; 3,02]
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. $> 1,00$	
Evidensens kvalitet	Lav		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra den endelige ansøgning, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Andelen af patienter, der oplever PDVF, er 6,0 % (22/364) i gruppen behandlet med doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil og 3,8 % (14/364) i gruppen behandlet med efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxil. Det vil sige, at flere patienter svigtede på behandlingen med doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil. Den absolutte effektforskel er 2,2 procentpoint og overstiger dermed ikke den mindste klinisk relevante forskel på 3 procentpoint.

Den relative effektforskel (RR: 1,57 [0,82; 3,02]) indplacerer doravirin i kategorien for ingen klinisk merværdi, da konfidensintervallets øvre grænse er $\geq 1,00$.

Baseret på det tilgængelige data, vurderer fagudvalget, at doravirin i kombination med to NRTI'er har **ingen** klinisk merværdi sammenlignet med efavirenz i kombination med to NRTI'er, hvad angår viralt svigt.

Resistensudvikling (kritisk)

Resistens måles ved en genotypisk og fænotypisk test af viral integrase, protease og revers-transkriptase hos patienter, der oplever viralt svigt. Fagudvalget ønskede effektmålet opgjort som andelen af patienter, der har udviklet resistens ved 48 uger. Ansøger har leveret data for både genotypisk og fænotypisk resistens ved 48 uger.

Tabel 5. Vurdering af klinisk merværdi: andelen af patienter, der har udviklet resistens ved 48 uger

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater [95 % konfidensinterval]
Absolutte forskelle	2 procentpoint		-1,4 procentpoint
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,75	
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. ≥ 1,00	RR = 0,55 [0,20; 1,46]
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
Evidensens kvalitet	Lav		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra den endelige ansøgning, som indgår i Medicinrådets vurdering.

57 patienter i gruppen behandlet med doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil og 64 patienter i gruppen behandlet med efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxil opfyldte kriterierne for at blive testet for resistens. Resultater for resistens er tilgængelige for 22 patienter i doravirin-armen og 23 patienter i efavirenz-armen.

I gruppen behandlet med doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil udviklede 1,6 % (6/364) både genotypisk og fænotypisk resistens, og i gruppen behandlet med efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxil udviklede 3,0 % (11/364) både genotypisk og fænotypisk resistens. Det vil sige, at færre patienter udvikler resistens med doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil. Den absolutte forskel mellem grupperne er -1,4 procentpoint og overstiger dermed ikke den mindste klinisk relevante forskel på 2 procentpoint.

De relative effektforskelle for resistens (0,55 [0,20; 1,46]) indplacerer doravirin i kategorien for ingen klinisk merværdi, da konfidensintervallets øvre grænse er ≥ 1,00.

Baseret herpå vurderer fagudvalget, at doravirin i kombination med to NRTI'er har **ingen** klinisk merværdi sammenlignet med efavirenz i kombination med to NRTI'er, hvad angår resistensudvikling.

Alvorlige bivirkninger (kritisk)

Tabel 6. Vurdering af klinisk merværdi: andelen af patienter med alvorlige bivirkninger

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater [95 % konfidensinterval]
Absolutte forskelle	2 procentpoint		-0,8 procentpoint [-2,5; 0,5]
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,75	
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. ≥ 1,00	RR = 0,25 [0,03; 2,23]
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
Evidensens kvalitet	Lav		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra den endelige ansøgning, som indgår i Medicinrådets vurdering.

En ud af 364 patienter behandlet med doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil og fire ud af 364 patienter behandlet med efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxil oplever alvorlige bivirkninger. Det vil sige, at færre patienter oplever alvorlige bivirkninger med doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil. Den absolutte forskel mellem grupperne er -0,8 procentpoint. Den absolutte effektforskel overstiger dermed ikke den mindste klinisk relevante forskel på 2 procentpoint.

Den relative effektforskel (RR: 0,25 [0,03; 2,23]) indplacerer doravirin i kategorien for ingen merværdi, da konfidensintervallets øvre grænse er $\geq 1,00$. Det brede konfidensinterval omkring punkttestimatet er et resultat af, at der er få hændelser i begge studiearme.

Baseret på det tilgængelige data vurderer fagudvalget, at doravirin i kombination med to NRTI'er har **ingen** klinisk merværdi sammenlignet med efavirenz i kombination med to NRTI'er, hvad angår alvorlige bivirkninger.

Behandlingsophør pga. uønskede hændelser (vigtig)

Tabel 7. Vurdering af klinisk merværdi: andelen af patienter, der ophører behandling pga. uønskede hændelser ved 48 uger

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater [95 % konfidensinterval]
Absolutte forskelle	5 procentpoint		-3,6 procentpoint [-6,9; -0,5]
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,75	
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	RR = 0,46 [0,23; 0,92]
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. $\geq 1,00$	
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
Evidensens kvalitet	Lav		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra den endelige ansøgning, som indgår i Medicinrådets vurdering.

I alt ophører 35 patienter med behandling, fordi de oplever uønskede hændelser, heraf 11 ud af 364 patienter behandlet med doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil og 24 ud af 364 patienter behandlet med efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxil. Det vil sige, at færre patienter ophører behandling med doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil. Den absolutte forskel mellem grupperne er -3,6 procentpoint og overstiger dermed ikke den mindste klinisk relevante forskel på 5 procentpoint.

De hyppigste årsager til behandlingsophør var udslæt og centralnervesystem (CNS)-relaterede hændelser. 10 patienter behandlet med efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxil stoppede pga. udslæt. Ni patienter behandlet med efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxil og fire patienter behandlet med doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil stoppede pga. CNS-relaterede hændelser.

Den relative effektforskel (RR: 0,46 [0,23; 0,92]) indplacerer doravirin i kategorien lille klinisk merværdi, da konfidensintervallets øvre grænse er $< 1,00$.

Fagudvalget lægger vægt på, at punkttestimatet for den relative forskel indikerer, at dobbelt så mange patienter i efavirenz-armen ophører behandling, og at forskellen er signifikant. Fagudvalget lægger også vægt på, at der er få hændelser, hvilket betyder, at det er svært at opnå en stor absolut forskel. Af disse grunde lægger fagudvalget størst vægt på det relative effektestimat og vurderer, at doravirin i kombination med to NRTI'er har en **lille** klinisk merværdi sammenlignet med efavirenz i kombination med to NRTI'er.

Ikkealvorlige bivirkninger (vigtig)

Tabel 8. Vurdering af klinisk merværdi: andelen af patienter med ikkealvorlige bivirkninger

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater [95 % konfidensinterval]
Absolutte forskelle	10 procentpoint		-31,9 procentpoint [-38,6; -24,8]
Relative forskelle	Stor merværdi	Ikke muligt	
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,80	RR = 0,49 [0,42; 0,59]
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 0,90	
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. ≥ 0,90	
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
Evidensens kvalitet	Moderat		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra den endelige ansøgning, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Andelen af patienter, der oplever ikkealvorlige bivirkninger er 31,0 % (113/364) i gruppen behandlet med doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil og 62,9 % (229/364) i gruppen behandlet efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxil. Det vil sige, at færre patienter får ikkealvorlige bivirkninger med doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil. Den absolutte forskel mellem grupperne er -31,9 procentpoint og overstiger dermed den mindste klinisk relevante forskel på 10 procentpoint.

Den relative effektforskel (RR: 0,49 [0,42; 0,59]) indplacerer doravirin i kategorien for vigtig merværdi, da konfidensintervallets øvre grænse er < 0,80.

Det fremgår både for de absolutte og relative effektestimater, at andelen af patienter, der oplever ikkealvorlige bivirkninger halveres ved behandling med doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil sammenlignet med efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxil. Fagudvalget lægger vægt på, at den absolutte forskel er langt over den mindste klinisk relevante forskel, og det relative effektestimat indikerer vigtig merværdi. Derfor vurderer fagudvalget, at doravirin i kombination med to NRTI'er har en **vigtig** klinisk merværdi sammenlignet med efavirenz i kombination med to NRTI'er, hvad angår ikkealvorlige bivirkninger.

Kvalitativ vurdering af bivirkninger

Fagudvalget har bedt ansøger om at beskrive lægemidlernes bivirkningsprofil, og hvordan behandlingerne påvirker patienternes knogletæthed og lipidprofil. Ansøger har ikke leveret information vedrørende knogletæthed, da dette ikke er undersøgt i de inkluderede studier. Effektmålet tildeles ikke en merværdikategori.

Bivirkninger

Generelt gælder det, at størstedelen af de rapporterede bivirkninger er ikkealvorlige bivirkninger. Da behandlingen er livslang, finder fagudvalget dog, at også ikkealvorlige bivirkninger er af stor betydning for patienten.

I DRIVE-AHEAD-studiet er det angivet, at de hyppigste bivirkninger er kvalme, svimmelhed, unormale drømme og udslæt. Frekvenserne for patienter, der oplevede kvalme, var sammenlignelige (5 % vs. 7 %) mellem de to studiearme. Frekvensen i doravirin-armen var lavere for svimmelhed (7 % vs. 32 %), unormale drømme (5 % vs. 9 %) og udslæt (2 % vs. 9 %).

Produktresuméet for doravirin fremhæver kun kvalme og hovedpine som de hyppigste bivirkninger. Produktresuméet for efavirenz fremhæver udslæt, svimmelhed, kvalme, hovedpine og træthed som de hyppigste bivirkninger.

I DRIVE-AHEAD-studiet er prædefinerede neurologiske og psykiatriske uønskede hændelser også opgjort. Modsat bivirkninger er det for uønskede hændelser ikke vurderet, om det er behandlingen, som er skyld i hændelsen. Der var signifikant flere patienter i efavirenz-armen, der oplevede svimmelhed, søvnforstyrrelser og ændret sensorium. Der var derudover numerisk flere patienter i efavirenz-armen, der oplevede depression og psykoser.

De rapporterede bivirkninger i studiet stemmer overens med fagudvalgets erfaringer med efavirenz. Fagudvalget finder, at der er væsentlige forskelle på bivirkningsprofilerne, da bivirkningsdata tyder på, at der er mindsket forekomst af udslæt og neuropsykiatriske hændelser ved behandling med doravirin.

Lipidprofil

Der var statistisk signifikant forskel mellem studiearmene i den gennemsnitlige ændring af LDL og non-HDL-kolesterol. Ved uge 48 var værdierne gennemsnitligt lidt lavere end ved baseline hos patienter behandlet med doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil og gennemsnitligt højere end baseline for patienter behandlet med efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxil.

Patienter behandlet med doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil havde også gennemsnitligt numerisk lavere triglycerider og minimalt lavere total-kolesterol ved uge 48, mens patienter behandlet med efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxil gennemsnitligt havde numerisk højere triglycerider og total-kolesterol ved 48 uger end ved baseline.

Den gennemsnitlige ændring fra baseline i total-kolesterol/HDL-kolesterol ratio var -0,23 for gruppen behandlet med doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil og -0,18 for gruppen behandlet med efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxil,

Fagudvalget finder, at gruppen behandlet med doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil har en bedre lipidprofil end komparator-gruppen. Dog bemærker fagudvalget, at der ikke er væsentlig forskel i total-kolesterol/HDL-kolesterol ratio mellem grupperne.

Livskvalitet (vigtig)

Der findes ikke publiceret data for livskvalitet for doravirin i kombination med to NRTI'er. Fagudvalget vurderer derfor, at doravirin i kombination med to NRTI'er har en **ikkedokumenterbar** klinisk merværdi sammenlignet med efavirenz i kombination med to NRTI'er, hvad angår livskvalitet.

6.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for klinisk spørgsmål 1 er samlet set vurderet som værende **lav**. Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 2.

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

- På samtlige effektmål er der nedgraderet for inkonsistens, da der kun er data fra ét studie, hvorfor det er usikkert, om studiet estimerer den sande størrelsesorden af effekten.
- På samtlige effektmål, med undtagelse af effektmålene viral suppression og ikkealvorlige bivirkninger, er der nedgraderet for unøjagtighed, da konfidensintervallet krydser den kliniske beslutningsgrænse for at anbefale eller ej, eller kriteriet for *optimal information size* ikke er opfyldt

6.1.4 Konklusion for klinisk spørgsmål 1

Fagudvalget vurderer, at doravirin i kombination med to NRTI'er til patienter med hiv-1-infektion giver en **lille klinisk merværdi** sammenlignet med efavirenz i kombination med to NRTI'er (lav evidenskvalitet).

Fagudvalget finder, at den kliniske merværdi kan overføres til patienter, der skal skifte behandling, så længe de ikke har aktuel eller tidligere påvist resistens overfor NNRTI- eller NRTI-gruppen.

Nedenfor ses et overblik over den kliniske merværdi af doravirin i kombination med to NRTI'er for hvert effektmål.

Effektmål	Vigtighed	Klinisk merværdi	Evidensens kvalitet
Viral suppression	Kritisk	Ingen	Moderat
Viralt svigt	Kritisk	Ingen	Lav
Resistensudvikling	Kritisk	Ingen	Lav
Alvorlige bivirkninger	Kritisk	Ingen	Lav
Behandlingsophør pga. AE	Vigtig	Lille	Lav
Ikkealvorlige bivirkninger	Vigtig	Vigtig	Moderat
Kvalitativ vurdering af bivirkninger	Vigtig	-	-
Livskvalitet	Vigtig	Ikke dokumenterbar	-
Samlet vurdering		Lille	Lav

De eksisterende behandlinger til hiv-infektion har i kliniske studier vist høj effekt og få bivirkninger, og resultaterne for de kritiske effektmål kan derfor primært bruges til at vurdere, om det nye lægemiddel er inferiørt. Fagudvalget lægger vægt på, at doravirin på de kritiske effektmål ikke er dårligere end efavirenz.

Fagudvalget lægger i den samlede vurdering særlig vægt på, at halvt så mange patienter behandlet med doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil får ikkealvorlige bivirkninger. Fagudvalget finder, at dette er af stor betydning for patienten, da behandlingen er livslang. Ikkealvorlige bivirkninger kan desuden føre til skift af behandling. Fagudvalget lægger også vægt på, at signifikant færre patienter ophører behandling, når de behandles med doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil.

Samlet vurderer fagudvalget derfor, at doravirin i kombination med to NRTI'er giver en lille klinisk merværdi sammenlignet med efavirenz i kombination med to NRTI'er. Fagudvalget har orienteret sig i data

med 96 ugers opfølgning og finder, at data ved uge 48 og 96 umiddelbart viser samme tendens. Fagudvalget bemærker desuden, at forskellen mellem grupperne for effektmålet resistensudvikling ved uge 96 tangerer en klinisk relevant forskel til fordel for doravirin, og at forskellen i behandlingsophør på grund af uønskede hændelser er større end den mindste kliniske relevante forskel til fordel for doravirin. Fagudvalget formoder dermed, at data med 96 ugers opfølgning vil give anledning til minimum samme merværdi.

6.2 Konklusion klinisk spørgsmål 2

Hvad er den kliniske merværdi af doravirin sammen med to NRTI'er til voksne behandlingsnaive patienter med hiv-1-infektion uden aktuel eller tidligere påvist resistens til NNRTI-gruppen sammenlignet med darunavir/ritonavir og to NRTI'er?

Fagudvalget vurderer, at doravirin i kombination med to NRTI'er til patienter med hiv-1-infektion giver en **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med darunavir/ritonavir i kombination med to NRTI'er (lav evidens kvalitet).

6.2.1 Gennemgang af studier

Karakteristika

DRIVE-FORWARD (NCT02275780) er et randomiseret, dobbeltblindet, kontrolleret fase 3-studie, der er designet til at påvise klinisk sammenlignelighed (non-inferioritet med en grænse på -10 procentpoint) for det primære effektmål. Studiet inkluderer patienter fra 125 centre i 15 lande.

Patienterne er randomiseret 1:1 til behandling med 100 mg doravirin eller 800 mg darunavir plus 100 mg ritonavir i kombination med enten 300 mg tenofovir disoproxil og 200 mg emtricitabin eller 600 mg abacavir og 300 mg lamivudin. Behandling gives én gang i døgnet i op til 96 uger. Randomisering er stratificeret efter antal hiv-RNA kopier per ml plasma og NRTI-kombination. I alt blev 769 patienter inkluderet, 385 allokeret til behandling med doravirin og to NRTI'er og 384 allokeret til behandling med darunavir/ritonavir og to NRTI'er.

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

Effektivitetsanalyser er udført på data fra FAS-populationen, hvilket inkluderer 766 patienter - 383 i hver studiearm. Sikkerhedsanalyser er baseret på sikkerhedspopulationen bestående af alle patienter, der har modtaget mindst én behandlingsdosis.

Population

Patienterne, som indgik i DRIVE-FORWARD, var over 18 år, behandlingsnaive, havde hiv-RNA/ml \geq 1000 og en glomerular filtrationsrate \geq 50 ml/min.

Tabel 9. Baselinekarakteristika af patienter i DRIVE-FORWARD

Intervention	Doravirin regime (N = 383)	Darunavir + ritonavir regime (N = 383)
Alder, år, median (IQR)	33 (27-41)	34 (27-43)
Kvinder, n (%)	64 (17 %)	57 (15 %)
Hvid, n (%) hispanic/latino, n (%)	280 (73 %) 93 (24 %)	280 (73 %) 86 (22 %)
Hiv-RNA kopier, log ₁₀ c/ml, median (IQR)	4,4 (4,0-4,9)	4,4 (4,0-4,8)
CD4-celletal, celler/ μ l, median (IQR)	410 (299-550)	393 (257-547)
CD4-celletal, celler/ μ l \geq 200 n (%)	341 (89 %)	316 (83 %)
Tidligere aids diagnose, n (%)	36 (9 %)	37 (10 %)

IQR: *interquartile range* dvs. interkvartilafstanden

Fagudvalget finder, at der ikke er nogen betydelige forskelle i baselinekarakteristika mellem behandlingsarmene. Fagudvalget forventer ikke, at forskel i etnicitet mellem patientgrupper påvirker behandlingsregimernes effekt. Jf. opgørelse fra Statens Serum Institut er der også en lidt større andel af patienter med aids-definerende symptomer ved diagnose i den danske patientpopulation sammenlignet med studiepopulationen [2,14] Der er tale om små forskelle, og fagudvalget vurderer, at resultaterne i studiepopulationerne er overførbare til den danske population.

6.2.2 Resultater og vurdering

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

Viral suppression (kritisk)

Ved tidlig behandling med moderne effektive antiretrovirale behandlingsregimer forventes det ikke, at en patient med hiv-infektion oplever alvorlige kliniske symptomer inden for tidsrammen af et klinisk forsøg. Måling af hiv-RNA er et etableret surrogatmål for forbedring af kliniske endepunkter [11–13]. 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]. Effektmålet er jævnfør FDA's snapshotalgoritme opgjort som andelen af patienter, der opnår hiv-RNA < 50 kopier/ml ved uge 48 [11].

Tabel 10. Vurdering af klinisk merværdi: andelen af patienter, der opnår plasma hiv-RNA < 50 kopier/ml iht. til FDA's snapshotanalyse efter 48 uger

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater [95 % konfidensinterval]
Absolutte forskelle	5 procentpoint		3,9 procentpoint [-1,6; 9,4]
Relative forskelle	Stor merværdi	Nedre konf.gr. > 1,33	
	Vigtig merværdi	Nedre konf.gr. > 1,11	
	Lille merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
	Ingen merværdi	Nedre konf.gr. ≤ 1,00	RR = 1,05 [0,98; 1,12]
	Negativ merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
Evidensens kvalitet	Moderat		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra den endelige ansøgning, som indgår i Medicinrådets vurdering. Medicinrådets metodehåndbog indeholder for nuværende ikke retningslinjer for merværdikategorisering af positive effektmål som dette, men ud fra vejledningen for negative effektmål kan grænserne for merværdi ved positive effektmål udregnes (f.eks. er 1,33 den reciprokke værdi af 0,75).

Viral suppression i henhold til FDA's snapshotalgoritme er generelt lavere end den observeret i dansk klinisk praksis, hvor omkring 90 % af patienterne opnår respons med den nuværende behandling. Dette kan muligvis delvist skyldes, at studiet har en mere skærpet definition af svigt end i dansk praksis og dårligere compliance i den pågældende population.

Ved uge 48 er andelen af patienter, der opnår hiv-RNA < 50 kopier/ml, 84 % (321/383) i gruppen behandlet med doravirin i kombination med to NRTI'er og 80 % (306/383) i gruppen behandlet med darunavir/ritonavir i kombination to NRTI'er. Det vil sige, at flere patienter responderede på behandlingen med doravirin i kombination med to NRTI'er. Den absolutte effektforskel er 3,9 procentpoint og overstiger dermed ikke den mindste klinisk relevante forskel på 5 procentpoint.

Den relative effektforskel (relativ risiko (RR): 1,05 [0,98; 1,12]) indplacerer doravirin i kategorien for ingen merværdi, da konfidensintervallets nedre grænse er ≤ 1,00.

Baseret på det tilgængelige data vurderer fagudvalget, at doravirin i kombination med to NRTI'er har **ingen** klinisk merværdi sammenlignet med darunavir/ritonavir i kombination med to NRTI'er, hvad angår viral suppression.

Viralt svigt (kritisk)

I protokollen efterspørger fagudvalget viralt svigt opgjort ved andel af patienter, der har hiv-RNA ≥ 50 kopier/ml ved uge 48. Fagudvalget ønsker effektmålet opgjort for per-protokolpopulationen, altså for de patienter, som har fået målt hiv-RNA ved uge 48, og som fortsat er i behandling. I studiet er data ikke opgjort præcis på denne måde. I stedet tager fagudvalget udgangspunkt i opgørelsen for andelen af patienter i FAS-populationen, der har fået målt hiv-RNA ved 48 uger og har hiv-RNA ≥ 50 kopier/ml. Fagudvalget vurderer, at den forhåndsbestemte mindste klinisk relevante forskel ikke skal justeres.

Table 11. Vurdering af klinisk merværdi: andelen af patienter, der har hiv-RNA \geq 50 kopier/ml ved uge 48

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater [95 % konfidensinterval]
Absolutte forskelle	3 procentpoint		-0,5 procentpoint
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,75	
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. \geq 1,00	RR = 0,86 [0,40; 1,83]
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
Evidensens kvalitet	Lav		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra den endelige ansøgning, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Andelen af patienter, der oplever viralt svigt er 3,1 % (12/383) i gruppen behandlet med doravirin og to NRTI'er og 3,7 % (14/383) i gruppen behandlet med darunavir/ritonavir og to NRTI'er. Det vil sige, at færre patienter svigtede på behandlingen med doravirin i kombination med to NRTI'er. Den absolutte effektforskel er -0,5 procentpoint og overstiger dermed ikke den mindste klinisk relevante forskel på 3 procentpoint.

Den relative effektforskel (RR: 0,86 [0,40; 1,83]) indplacerer doravirin i kategorien for ingen merværdi, da konfidensintervallets øvre grænse er \geq 1,00.

Baseret på det tilgængelige data vurderer fagudvalget, at doravirin i kombination med to NRTI'er har **ingen** klinisk merværdi sammenlignet med darunavir/ritonavir i kombination med to NRTI'er, hvad angår effektmålet viralt svigt.

Resistensudvikling (kritisk)

Resistens måles ved en genotypisk og fænotypisk test af viral integrase, protease og revers-transkriptase hos patienter, der oplever viralt svigt. Fagudvalget ønskede effektmålet opgjort som andelen af patienter, der har udviklet resistens ved 48 uger.

Resultater for resistens er tilgængelig for i alt 15 patienter ud af 43 patienter med PDVF ved uge 48, heraf 7 patienter i gruppen behandlet med doravirin og to NRTI'er og 8 patienter i gruppen behandlet med darunavir/ritonavir og to NRTI'er. Ingen patienter udviklede genotypisk og fænotypisk resistens. Fagudvalget bemærker, at resultaterne for dette studie ikke stemmer overens med resultaterne fra DRIVE-AHEAD-studiet, hvor 6 patienter i doravirin-gruppen udviklede resistens. Fagudvalget finder derfor, at der er risiko for, at dette studie i mindre grad kan benyttes til at belyse risikoen for udvikling af resistens overfor doravirin.

På den baggrund vurderer fagudvalget, at doravirin i kombination med to NRTI'er har en **ikkedokumenterbar** klinisk merværdi sammenlignet med darunavir/ritonavir i kombination med to NRTI'er, hvad angår resistensudvikling. Evidensens kvalitet er lav.

Alvorlige bivirkninger (kritisk)

Tabel 12. Vurdering af klinisk merværdi: andelen af patienter med alvorlige bivirkninger

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater [95 % konfidensinterval]
Absolutte forskelle	2 procentpoint		0,0 procentpoint [-1,2; 1,2]
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,75	
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. ≥ 1,00	RR = 1,00 [0,06; 15,93]
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
Evidensens kvalitet	Lav		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra den endelige ansøgning, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Én ud af 383 patienter behandlet med doravirin og to NRTI'er og én ud af 383 patienter i gruppen behandlet med darunavir plus ritonavir og to NRTI'er oplever alvorlige bivirkninger. Det svarer til en absolut forskel på 0,0 procentpoint og overstiger dermed ikke den mindste klinisk relevante forskel på 2 procentpoint.

Den relative effektforskel (RR: 1,00 [0,06; 15,93]) indplacerer doravirin i kategorien for ingen merværdi, da konfidensintervallets øvre grænse er ≥ 1,00. Det brede konfidensinterval omkring punkttestimatet er et resultat af, at der er få hændelser i begge studiearme.

Baseret på det tilgængelige data vurderer fagudvalget, at doravirin i kombination med to NRTI'er har **ingen** klinisk merværdi sammenlignet med darunavir/ritonavir i kombination med to NRTI'er, hvad angår alvorlige bivirkninger.

Behandlingsophør pga. uønskede hændelser (vigtig)

Tabel 13. Vurdering af klinisk merværdi: andelen af patienter, der ophører behandling pga. uønskede hændelser ved 48 uger

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater [95 % konfidensinterval]
Absolutte forskelle	5 procentpoint		-1,6 procentpoint [-4; 0,6]
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,75	
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. ≥ 1,00	RR = 0,50 [0,19; 1,32]
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
Evidensens kvalitet	Lav		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra den endelige ansøgning, som indgår i Medicinrådets vurdering.

I alt ophører 18 patienter med behandling, fordi de oplever uønskede hændelser, heraf 6 ud af 383 patienter behandlet med doravirin og to NRTI'er og 12 ud af 383 patienter behandlet med darunavir/ritonavir og to NRTI'er. Det svarer til en absolut forskel på -1,6 procentpoint til fordel for doravirin og to NRTI'er. Den absolutte effektforskel overstiger ikke den mindste klinisk relevante forskel på 5 procentpoint.

Den relative effektforskel (RR: 0,50 [0,19; 1,32]) indplacerer doravirin i kategorien for ingen merværdi, da konfidensintervallets øvre grænse er $\geq 1,00$.

Baseret på det tilgængelige data vurderer fagudvalget, at doravirin i kombination med to NRTI'er har **ingen** klinisk merværdi sammenlignet med darunavir/ritonavir i kombination med to NRTI'er, hvad angår behandlingsophør på grund af uønskede hændelser.

Ikkealvorlige bivirkninger (vigtig)

Tabel 14. Vurdering af klinisk merværdi: andelen af patienter med ikkealvorlige bivirkninger

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater [95 % konfidensinterval]
Absolutte forskelle	10 procentpoint		-1,6 procentpoint [-8,1; 5,0]
Relative forskelle	Stor merværdi	Ikke muligt	
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,80	
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 0,90	
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. $\geq 0,90$	RR = 0,95 [0,77; 1,17]
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
Evidensens kvalitet	Lav		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra den endelige ansøgning, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Andelen af patienter, der oplever ikkealvorlige bivirkninger er 30,5 % (117/383) i gruppen behandlet med doravirin og to NRTI'er og 32,1 % (123/383) i gruppen behandlet darunavir/ritonavir og to NRTI'er. Det svarer til en absolut forskel på -1,6 procentpoint til fordel for darunavir plus ritonavir og to NRTI'er. Den absolutte effektforskel overstiger ikke den mindste klinisk relevante forskel på 10 procentpoint.

Den relative effektforskel (RR: 0,95 [0,77; 1,17]) indplacerer doravirin i kategorien for ingen merværdi, da konfidensintervallets øvre grænse er $\geq 1,00$.

Baseret på det tilgængelige data vurderer fagudvalget, at doravirin i kombination med to NRTI'er har **ingen** klinisk merværdi sammenlignet med darunavir/ritonavir i kombination med to NRTI'er, hvad angår ikkealvorlige bivirkninger.

Kvalitativ vurdering af bivirkninger

Fagudvalget har bedt ansøger om at beskrive lægemidlernes bivirkningsprofil, og hvordan behandlingerne påvirker patienternes knogletæthed og lipidprofil. Ansøger har ikke leveret information vedrørende knogletæthed, da dette ikke er undersøgt i de inkluderede studier. Effektmålet tildeles derfor ikke en merværdikategori.

Bivirkninger

Generelt gælder det, at størstedelen af de rapporterede bivirkninger er ikkealvorlige bivirkninger. Da behandlingen er livslang, finder fagudvalget dog, at også ikkealvorlige bivirkninger er af stor betydning for patienten.

I studiet var de hyppigste bivirkninger diarré, kvalme og hovedpine. Frekvenserne var sammenlignelige for patienter, der oplevede kvalme (7 % vs. 8 %) og hovedpine (6 % vs. 3 %). I doravirin-armen var der færre der oplevede diarré (5 % vs. 13 %) sammenlignet med darunavir/ritonavir.

Andelen af patienter, der fik udslæt eller neuropsykiatriske bivirkninger var 6 % eller derunder og sammenlignelig mellem de to studiearme.

Bivirkningsdata fra studiet stemmer overens med produktresuméerne for doravirin og darunavir. For doravirin er de hyppigste bivirkninger kvalme og hovedpine. For darunavir er de hyppigste bivirkninger diarré, kvalme, hovedpine og udslæt.

Overordnet vurderer fagudvalget, at bivirkningsprofilerne er sammenlignelige bortset fra frekvensen af kvalme.

Fagudvalget fremhæver, at der ikke var forskel mellem de to behandlingsarme i forhold til andelen af patienter, der oplever ikkealvorlige bivirkninger. Data tyder dog på, at diarré udgør en større andel af bivirkningerne hos patienter behandlet med darunavir, hvilket må betyde, at der generelt er en lidt højere forekomst af andre bivirkninger hos patienter behandlet med doravirin. På baggrund af data fra studiet er det ikke tydeligt, hvorvidt behandling med doravirin er forbundet med en bestemt type bivirkning.

Lipidprofil

Der var statistisk signifikant forskel mellem studiearmene i den gennemsnitlige ændring af LDL og non-HDL-kolesterol. Ved uge 48 var værdierne gennemsnitligt lavere end ved baseline hos patienter behandlet med doravirin og to NRTI'er og gennemsnitligt højere end baseline for patienter behandlet med darunavir/ritonavir og to NRTI'er.

Patienter behandlet med doravirin og to NRTI'er havde også gennemsnitligt numerisk lidt lavere triglycerider og total-kolesterol ved uge 48, mens patienter behandlet med darunavir/ritonavir og to NRTI'er gennemsnitligt havde numerisk højere triglycerider og total-kolesterol ved 48 uger end ved baseline.

Samlet set finder fagudvalget, at doravirin har en bedre lipidprofil end darunavir/ritonavir.

Livskvalitet (vigtig)

Der findes ikke publiceret data for livskvalitet for doravirin. Fagudvalget vurderer derfor, at doravirin i kombination med to NRTI'er har en **ikkedokumenterbar** klinisk merværdi sammenlignet med darunavir/ritonavir i kombination med to NRTI'er, hvad angår livskvalitet.

6.2.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for klinisk spørgsmål 2 er samlet set vurderet som værende lav. Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 2.

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

- På samtlige effektmål er der nedgraderet for inkonsistens, da der kun er data fra et studie, hvorfor det er usikkert, om studiet estimerer den sande størrelsesorden af effekten.
- På samtlige effektmål, med undtagelse af effektmålet viral suppression, er der nedgraderet for unøjagtighed, da konfidensintervallet krydser den kliniske beslutningsgrænse for at anbefale eller ej, eller kriteriet for *optimal information size* ikke er opfyldt.

6.2.4 Konklusion for klinisk spørgsmål 2

Fagudvalget vurderer, at doravirin i kombination med to NRTI'er til patienter med hiv-1-infektion giver en **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med darunavir/ritonavir i kombination med to NRTI'er (lav evidenskvalitet).

Fagudvalget finder, at den kliniske merværdi kan overføres til patienter, der skal skifte behandling, så længe de ikke har aktuel eller tidligere påvist resistens overfor NNRTI- eller NRTI-gruppen.

Nedenfor ses et overblik over den kliniske merværdi af doravirin i kombination med to NRTI'er for hvert effektmål.

Effektmål	Vigtighed	Klinisk merværdi	Evidensens kvalitet
Viral suppression	Kritisk	Ingen	Moderat
Viralt svigt	Kritisk	Ingen	Lav
Resistensudvikling	Kritisk	Ikkedokumenterbar	Lav
Alvorlige bivirkninger	Kritisk	Ingen	lav
Behandlingsophør pga. AE	Vigtig	Ingen	Lav
Ikkealvorlige bivirkninger	Vigtig	Ingen	Lav
Kvalitativ vurdering af bivirkninger	Vigtig	Ingen	Lav
Livskvalitet	Vigtig	Ikkedokumenterbar	-
Samlet vurdering		Ingen	Lav

De eksisterende behandlinger til hiv-infektion har i kliniske studier vist høj effekt og få bivirkninger, og resultaterne for de kritiske effektmål kan derfor primært bruges til at vurdere, om det nye lægemiddel er inferiørt. Fagudvalget lægger vægt på, at doravirin på de kritiske effektmål ikke er dårligere end darunavir/ritonavir.

Fagudvalget lægger derudover vægt på, at doravirin har ingen klinisk merværdi sammenlignet med darunavir/ritonavir, hvad angår sikkerhed, og at bivirkningsprofilen for de to lægemidler er sammenlignelig.

Samlet vurderer fagudvalget derfor, at doravirin i kombination med to NRTI'er giver en ingen klinisk merværdi sammenlignet med darunavir/ritonavir i kombination med to NRTI'er. Fagudvalget har orienteret sig i data med 96 ugers opfølgning og finder, at data ved uge 48 og 96 umiddelbart viser samme tendens.

Fagudvalget formoder dermed ikke, at data med 96 ugers opfølgning vil give anledning til en anden konklusion.

7 Andre overvejelser

Nemhed for patienten

Doravirin kan både tages som en kombinationstablet eller som enkeltstof. Dette er også tilfældet for komparatorerne. For behandlingsnaive patienter skal alle regimerne tages én gang dagligt.

Efavirenz bør tages uden mad og før sengetid. Dette kan påvirke nemhed for patienten. Doravirin kan tages med eller uden mad.

Tabletten er relativt stor ligesom de allerstørste af andre kombinationstabletter (Pifeltro er 19,00 mm x 9,50 mm, Delstrigo er 21,59 mm x 11,30 mm, Atripla er anført i medicin.dk som 10 x 20 mm, Efavirenz Teva 600 mg som 10,8 x 21,7, Rezolsta som 11,5 x 23 og Prezista 800 mg som 10,2 x 20,1). Nogle patienter vil således på den baggrund forventes at foretrække en anden behandling.

Darunavir skal tages sammen med en booster, hvilket giver anledning til interaktioner med andre lægemidler. Efavirenz inducerer CYP3A4- og CYP2B6-enzymet og har flere interaktioner end doravirin.

Praktiske forhold

Det er til fordel for darunavir, at der ikke skal tages højde for risikoen for transmitteret resistens, og risikoen for udvikling af krydsresistens, som kan være et problem for både efavirenz og doravirin.

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. Fagudvalget har orienteret sig i data, hvor patienterne har været i behandling i 96 uger og finder overordnet, at disse data ikke viser uventede eller nye bivirkninger ved behandling med doravirin.

8 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget vurderer, at doravirin i kombination med to nukleosid- eller nukleotid-revers-transkriptasehæmmere til patienter med hiv-1-infektion giver en **lille klinisk merværdi** sammenlignet med efavirenz i kombination med to nukleosid- eller nukleotid-revers-transkriptasehæmmere (lav evidens kvalitet).

Fagudvalget vurderer, at doravirin i kombination med to nukleosid- eller nukleotid-revers-transkriptasehæmmere til patienter med hiv-1-infektion giver en **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med darunavir/ritonavir i kombination med to nukleosid- eller nukleotid-revers-transkriptasehæmmere (lav evidens kvalitet).

9 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Medicinrådet vurderer, at doravirin i kombination med to nukleosid- eller nukleotid-revers-transkriptasehæmmere til patienter med hiv-1-infektion giver en **lille klinisk merværdi** sammenlignet med efavirenz i kombination med to nukleosid- eller nukleotid-revers-transkriptasehæmmere (lav evidens kvalitet).

Medicinrådet vurderer, at doravirin i kombination med to nukleosid- eller nukleotid-revers-transkriptasehæmmere til patienter med hiv-1-infektion giver en **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med darunavir/ritonavir i kombination med to nukleosid- eller nukleotid-revers-transkriptasehæmmere (lav evidens kvalitet).

10 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

RADS har senest oktober 2016 udarbejdet en behandlingsvejledning for behandling af patienter med hiv-1-infektion (Baggrundsnotat for terapiområde HIV/AIDS, oktober 2016).

Medicinrådet har den 12. december 2018 besluttet, at der i 2019 skal udarbejdes en opdateret/ny behandlingsvejledning for området. Fagudvalget ønsker at forholde sig til spørgsmålet om, hvorvidt doravirin kan ligestilles med andre lægemidler i forbindelse med udarbejdelse af den kommende behandlingsvejledning, og det uanset om doravirin bliver anbefalet som mulig standardbehandling eller ej.

11 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 2016 [internet]. 2017. Tilgængelig fra: <https://www.rigshospitalet.dk/afdelinger-og-klinikker/finsen/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#antiviral_behandling_af_hiv_smittede_personer_2015.pdf
6. Arts EJ, Hazuda DJ. HIV-1 antiretroviral drug therapy. Cold Spring Harb Perspect Med. 2012;2(4).
7. 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>
8. Harris M. What did we learn from the bictegravir switch studies? Lancet HIV. 2018;5(7):e336–7.
9. Orkin C, Squires KE, Molina J-M, Sax PE, Wong W-W, Sussmann O, et al. Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate is Non-inferior to Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment-naïve Adults With Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Week 48 Results of the DRIVE-AHEAD Trial. Clin Infect Dis [internet]. 2018;(Xx Xxxx):1–10. Tilgængelig fra: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciy540/5088828>
10. Molina JM, Squires K, Sax PE, Cahn P, Lombaard J, DeJesus E, et al. Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 (DRIVE-FORWARD): 48-week results of a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. Lancet HIV. 2018;5(5):e211–20.
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. Statens Serum Institut. Årsopørelse HIV 2017 [internet]. Tilgængelig fra: <https://www.ssi.dk/sygdomme-beredskab-og-forskning/sygdomsovervaagning/h/hiv-2017>

12 Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende hiv/aids

Formand	Indstillet af
Ann-Brit Eg Hansen <i>Overlæge, klinisk lektor</i>	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
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 medicinraadet@medicinraadet.dk
Sekretariatets arbejdsgruppe Ditte Marie Irwin-Clugston (projekt- og metodeansvarlig) Thea Christensen (projektmedarbejder) Ilse Linde (koordinator) Kirsten Holdt Henningsen (teamleder)

13 Bilag 2: GRADE-evidensprofiler

13.1 Cochrane Risk of Bias

DRIVE-AHEAD

Bias	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (Selection bias)	Lav risiko for bias	Randomisering blev udført ved anvendelse af interaktivt stemmeresponssystem / integreret webresponssystem (IVRS / IWRS). Randomisering blev stratificeret efter antal hiv-RNA kopier per ml plasma ($\leq 100,000$ eller $> 100,000$ kopier/mL) og kronisk hepatitis B og/eller C co-infektion (ja/nej).
Allocation concealment (Selection bias)	Lav risiko for bias	Allokering blev udført ved hjælp af IVRS / IWRS.
Blinding of participants and personnel (Performance bias)	Lav risiko for bias	Blinding af patienter, investigator, sundhedspersonale i studiet og studiesponsor er sikret. Blindingen er forsøgt holdt, ved at patienter i begge behandlingsarme har fået aktiv behandling og matchende placebobehandling.
Blinding of outcome assessment (Detection bias)	Lav risiko for bias	Blinding af patienter, investigator, sundhedspersonale i studiet og studiesponsor er sikret. Blindingen er forsøgt holdt, ved at patienter har fået aktiv behandling og matchende placebobehandling i begge behandlingsarme.
Incomplete outcome data (Attrition bias)	Lav risiko for bias	Effektivitetsanalyser er udført på data fra <i>Full Analysis Set</i> (FAS)-populationen. Sikkerhedsanalyser er baseret på sikkerhedspopulationen bestående af alle patienter, der har modtaget mindst en dosis. Antal deltagere med manglende data er balanceret på tværs af grupper og med lignende årsager til manglende data.
Selective reporting (Reporting bias)	Lav risiko for bias	Protokol er tilgængelig, og alle studiets præspecificerede effektmål af interesse.
Other bias	Lav risiko for bias	

DRIVE-FORWARD

Bias	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (Selection bias)	Lav risiko for bias	Randomisering blev udført ved anvendelse af interaktivt stemmeresponssystem / integreret webresponssystem (IVRS / IWRS). Randomisering blev stratificeret efter antal hiv-RNA kopier per ml plasma ($\leq 100,000$ eller $> 100,000$ kopier/mL) og NRTI-kombination.
Allocation concealment (Selection bias)	Lav risiko for bias	Allokering blev udført ved hjælp af IVRS / IWRS.
Blinding of participants and personnel (Performance bias)	Lav risiko for bias	Blinding af patienter, investigator, sundhedspersonale i studiet og studiesponsor er sikret. Blindingen er forsøgt holdt, ved at patienter i begge behandlingsarme har fået aktiv behandling og matchende placebobehandling.
Blinding of outcome assessment (Detection bias)	Lav risiko for bias	Blinding af patienter, investigator, sundhedspersonale i studiet og studiesponsor er sikret. Blindingen er forsøgt holdt, ved at patienter i begge behandlingsarme har fået aktiv behandling og matchende placebobehandling.
Incomplete outcome data (Attrition bias)	Lav risiko for bias	Effektivitetsanalyser blev udført på data <i>fra Full Analysis Set</i> (FAS)-populationen. Sikkerhedsanalyser er baseret på sikkerhedspopulationen bestående af alle patienter, der har modtaget mindst en dosis. Antal deltagere med manglende data er balanceret på tværs af grupper og med lignende årsager til manglende data.
Selective reporting (Reporting bias)	Lav risiko for bias	Protokol er tilgængelig, og alle studiets præspecificerede effektmål af interesse.
Other bias	Lav risiko for bias	

13.2 GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af doravirin

Klinisk spørgsmål 1

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	doravirin and two NRTI's	efavirenz and two NRTI's	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Viral suppression (follow up: 48 weeks)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	307/364 (84.3%)	294/364 (80.8%)	RR 1.04 (0.98 to 1.12)	32 more per 1.000 (from 16 fewer to 97 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Viralt svigt (PDVF) (follow up: 48 weeks)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	22/363 (6.1%)	14/364 (3.8%)	RR 1.57 (0.82 to 3.02)	22 more per 1.000 (from 7 fewer to 78 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Resistensudvikling (follow up: 48 weeks)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	6/364 (1.6%)	11/364 (3.0%)	RR 0.55 (0.20 to 1.46)	14 fewer per 1.000 (from 14 more to 24 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Alvortlige bivirkninger (follow up: 48 weeks)												

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	doravirin and two NRTI's	efavirenz and two NRTI's	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	1/364 (0.3%)	4/364 (1.1%)	RR 0.25 (0.03 to 2.23)	8 fewer per 1.000 (from 11 fewer to 14 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Behandlingsophør pga. uønskede hændelser (follow up: 48 weeks)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^c	none	11/364 (3.0%)	24/364 (6.6%)	RR 0.46 (0.23 to 0.92)	36 fewer per 1.000 (from 5 fewer to 51 fewer)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Ikkealvorlige bivirkninger (follow up: 48 weeks)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	113/364 (31.0%)	229/364 (62.9%)	RR 0.49 (0.42 to 0.59)	321 fewer per 1.000 (from 258 fewer to 365 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

- Der nedgraderes, da der kun er et studie, og det derfor er usikkert, om dette estimerer størrelsesordenen på effekten korrekt.
- Der nedgraderes, da CI krydser den kliniske beslutningsgrænse for at anbefale eller ej.
- CI krydser ikke den kliniske beslutningsgrænse for at anbefale eller ej, men der nedgraderes, da kriteriet for OIS ikke er opfyldt.

Klinisk spørgsmål 2

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	doravirin and two NRTI's	darunavir/ritonavir and two NRTI's	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Viral suppression (follow up: 48 weeks)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	321/383 (83.8%)	306/383 (79.9%)	RR 1.05 (0.98 to 1.12)	40 more per 1.000 (from 16 fewer to 96 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Viralt svigt (follow up: 48 weeks)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	12/383 (3.1%)	14/383 (3.7%)	RR 0.86 (0.40 to 1.83)	5 fewer per 1.000 (from 22 fewer to 30 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Resistensudvikling (follow up: 48 weeks)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	0/383 (0.0%)	0/383 (0.0%)	OR 1.0000 (0.0198 to 50.5300)	0 fewer per 1.000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Alvorlige bivirkninger (follow up: 48 weeks)												

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	doravirin and two NRTI's	darunavir/ritonavir and two NRTI's	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	1/383 (0.3%)	1/383 (0.3%)	RR 1.00 (0.06 to 15.93)	0 fewer per 1.000 (from 2 fewer to 39 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Behandlingsophør pga. uønskede hændelser (follow up: 48 weeks)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	6/383 (1.6%)	12/383 (3.1%)	RR 0.50 (0.19 to 1.32)	16 fewer per 1.000 (from 10 more to 25 fewer)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Ikkealvorlige bivirkninger (follow up: 48 weeks)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	117/383 (30.5%)	123/383 (32.1%)	RR 0.95 (0.77 to 1.17)	16 fewer per 1.000 (from 55 more to 74 fewer)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; OR: Odds ratio

Explanations

- a. Der nedgraderes, da der kun er et studie, og det derfor er usikkert, om dette estimerer størrelsesordenen på effekten korrekt.
- b. Der nedgraderes, da CI krydser den kliniske beslutningsgrænse for at anbefale eller ej