

Medicinrådets protokol for 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 nye indikationer kan anbefales som mulig 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.

Om protokollen

Protokollen er grundlaget for Medicinrådets vurdering af et nyt lægemiddel. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som ansøger skal besvare i den endelige ansøgning, og som Medicinrådet skal basere sin vurdering på.

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

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	4. juli 2019
Ikrafttrædelsesdato	4. juli 2019
Dokumentnummer	52838
Versionsnummer	1.0

Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger i sagen af betydning for protokollens indhold, kan Medicinrådet tage protokollen op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen vedrørende protokollen. Hvis Medicinrådet foretager ændringer i protokollen, vil ansøgende virksomhed få besked.

© 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, 4. juli 2019

Indhold

1	Lægemiddelinformationer	3
2	Forkortelser	4
3	Formål.....	5
4	Baggrund.....	5
4.1	Nuværende behandling.....	5
4.2	Dolutegravir/lamivudin	6
5	Kliniske spørgsmål	6
5.1	Klinisk spørgsmål 1	6
5.2	Valg af effektmål.....	7
6	Litteratursøgning.....	11
7	Databehandling og analyse	12
8	Andre overvejelser	13
9	Referencer.....	13
10	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	15
11	Versionslog.....	16

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.
Forventet EMA-indikation	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.

2 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
OR:	<i>Odds ratio</i>

3 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af dolutegravir/lamivudin som mulig standardbehandling af patienter med hiv-1-infektion. I protokollen angives en definition af population(er), komparator(er) og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning, samt de metoder der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende dolutegravir/lamivudin modtaget den 27. februar 2019.

Protokollen danner grundlag for den endelige ansøgning for vurdering af dolutegravir/lamivudin sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse mellem dolutegravir/lamivudin og komparator af både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder (se tabel 1). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen [1].

4 Baggrund

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 [2].

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 [3,4]. I 2016 blev 182 personer i Danmark diagnosticeret med hiv. Herudover blev 62 personer, som allerede var diagnosticeret i udlandet, anmeldt i Danmark [3].

Ifølge data fra Det Danske HIV Kohorte Studie blev 5.268 patienter fulgt på en infektionsmedicinsk afdeling i år 2016 [5]. Ifølge Statens Seruminstutts estimat levede ca. 6.200 mennesker samme år med hiv i Danmark, heriblandt personer der ikke er diagnosticerede [3]. I 2017 var antallet ca. 6.400 patienter.

4.1 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 [2,4]. 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 [4,6].

Nye kliniske studier afprøver om bestemte to-stofskombinationer er tilstrækkelige til at opnå samme effekt og sikkerhed som kombinationen af tre antiretrovirale midler [7].

De stofklasser, der er relevante for denne vurdering, er NRTI'ere, som inkluderer lægemidlerne lamivudin, emtricitabin, abacavir, tenofovir disoproxil og tenofovir alafenamid [8] og integrasehæmmere, som blandt andet inkluderer lægemidlet dolutegravir [9].

Der er ikke en bestemt kombination af de antiretrovirale lægemidler, der betragtes som standardbehandling, da valg af behandlingsregime er afhængig af flere faktorer, og mange patienter skifter regime i behandlingsforløbet. Behandlingen skiftes, hvis der optræder resistensudvikling, bivirkninger, betydelige interaktioner med andre lægemidler eller adhærensproblemer. Op til 50 % af patienterne skifter medicin inden for det første år [4]. Valget af et alternativt behandlingsregime kan være komplekst, da der tages hensyn til patientens medicinhistorie, interaktioner og resistens mod antiretrovirale midler [4,6]. Der tages også hensyn til nemhed for patienten ved medicinindtaget. Behandlingen må forventes at være livslang.

4.2 Dolutegravir/lamivudin

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 3-stofskombinationer. Dolutegravir hæmmer aktiviteten af den hiv-kodede integrase og forhindrer herved integration af hiv-DNA i værtsens DNA. Lamivudin er en nukleosidanalog, 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.

5 Kliniske spørgsmål

De kliniske spørgsmål indeholder specifikation af patientgruppen, interventionen, alternativet/-erne til interventionen og effektmål.

5.1 Klinisk spørgsmål 1

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'ere?*

Population

Patienter med hiv-1-infektion uden påvist eller mistænkt viral resistens overfor gruppen af integrasehæmmere og lamivudin.

Intervention

Dolutegravir/lamivudin som beskrevet i 4.2.

Komparator

Dolutegravir sammen med to NRTI'er.

Effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål.

5.2 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, den retningsgivende mindste klinisk relevante forskel, en evt. justeret mindste klinisk relevant forskel og kategori. I forbindelse med justeringen af Medicinrådets metodehåndbog, som trådte i kraft pr. 1. januar 2019, vil absolutte effektforskelle fremover blive kategoriseret ud fra konfidensintervaller (tabel 3, side 29 i metodehåndbogen). Det er derfor nødvendigt at foretage en justering af den mindste klinisk relevante forskel. Den *retningsgivende* mindste klinisk relevante forskel er fremkommet på samme måde som under den gamle metode og afspejler den mindste forskel, som, fagudvalget vurderer, er klinisk relevant. Når lægemidlets værdi for det enkelte effektmål skal kategoriseres, vil grænsen for konfidensintervallet blive sammenholdt med den *justerede* mindste klinisk relevante forskel. Den justerede værdi vil være det halve af den retningsgivende værdi i de tilfælde, hvor et konfidensinterval forventes at være tilgængeligt. Rationalet for denne tilgang er at sikre, at alle værdier i konfidensintervallet ligger tættere på den *retningsgivende MKRF* end på 'ingen forskel' (absolut effektforskel på 0). Eller sagt på en anden måde – alle de sandsynlige værdier for effekten er tættere på en klinisk relevant effekt end på 'ingen effekt'.

For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jf. ansøgningsskemaet. Der ønskes både punkttestimer og konfidensintervaller (for de absolutte værdier ønskes dog ikke konfidensintervaller, hvor metoderne til beregning af disse ikke er veldefinerede). For de absolutte værdier, hvor der kan beregnes konfidensintervaller efter veldefinerede metoder, vurderes den kliniske relevans (værdi), jf. tabel 3 i Medicinrådets håndbog for vurdering af nye lægemidler. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (værdi), jf. væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets håndbog. De relative effekttestimer skal angives i relativ risiko (RR) eller hazard ratio (HR). Hvis studierne resulterer i en odds ratio (OR), skal denne transformeres til relativ risiko, jf. appendiks 2 i Medicinrådets håndbog. Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål. For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel (retningsgivende og evt. justeret) samt indplacering i de tre kategorier ("dødelighed" "livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger" og "ikkealvorlige symptomer og bivirkninger").

Effektmål*	Vigtighed	Effektmålsgruppe	Måleenhed	Retningsgivende mindste klinisk relevante forskel	Justeret mindste klinisk relevante forskel
Viral suppression	Kritisk	Livskvalitet samt alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter, der opnår plasma hiv-RNA < 50 kopier/ml iht. til FDA's snapshotanalyse efter 48 og 96 uger.	5 procentpoint	2,5 procentpoint
Virologisk svigt	Kritisk	Livskvalitet samt alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter, der har bekræftet virologisk svigt efter 48 og 96 uger.	2 procentpoint	1 procentpoint
Resistens	Kritisk	Livskvalitet samt alvorlige	Andel af patienter, der har udviklet resistens ved 96 uger.	2 procentpoint	1 procentpoint

		symptomer og bivirkninger	Kvalitativ analyse af forekomst og type af resistensmutation.		
Bivirkninger/uønskede hændelser	Vigtigt	Livskvalitet samt alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter med behandlingsophør pga. uønskede hændelser ved 48 og 96 uger.	5 procentpoint	2,5 procentpoint
	Vigtigt	Livskvalitet samt alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter med bivirkninger ved 48 og 96 uger. Kvalitativ analyse af hyppighed og type af bivirkninger, herunder alvorlige bivirkninger.	10 procentpoint	5 procentpoint
Livskvalitet	Vigtig	Livskvalitet samt alvorlige symptomer og bivirkninger	Forskelle i ændring fra baseline i global scores på SF-36 eller lignende værktøjer efter 48 uger.	0,5 SD point	

Kritiske effektmål

Viral suppression

Med den nuværende behandling forventes det ikke, at en patient med hiv-infektion oplever alvorlige kliniske symptomer inden for tidsrammen af et klinisk forsøg. Derfor er kvantificering af hiv-RNA-mængden i plasma, som er et mål for viral replikation, blevet standard til at måle den antiretrovirale virkning af et behandlingsregime. Suppression af hiv-RNA (viral suppression) er et etableret surrogatmål for reduktion af risikoen for udvikling af aids og død. [10–12]. Fagudvalget vurderer, at viral suppression er et kritisk mål i klinikken og for patienterne, da umåleligt lavt virusniveau i blodet er et udtryk for sygdomskontrol og eliminerer risikoen for smitte.

Både FDA og EMA anbefaler at benytte andelen af patienter, der opnår og fortsat har viral suppression, til at måle effekten af antiretrovirale behandlingsregimer [10,11]. EMA og FDA anbefaler, at viral suppression måles ved at benytte den lavest målbare grænse for hiv-RNA. FDA har udviklet en snapshotalgoritme til at opgøre effekten af antiretrovirale midler. Den er defineret ved andelen af patienter, som har fået målt hiv-RNA < 50 kopier/ml inden for et defineret tidsrum. Patienter registreres ikke som havende hiv-RNA < 50 kopier/ml, hvis de har skiftet behandling eller ikke har fået målt hiv-RNA inden for det definerede tidsrum, uanset deres hiv-RNA-niveau.

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

De antiretrovirale regimer, der benyttes i dag, supprimerer effektivt hiv-RNA, og omkring 90 % af patienterne i kliniske studier responderer på behandlingen bestemt ved FDA's snapshotalgoritme [13,14]. Fagudvalget finder det væsentligt, at et nyt behandlingsregime ikke resulterer i dårligere effekt. Taget dette i betragtning vurderer fagudvalget, at en forskel på 5 procentpoint i andelen af patienter, der opnår plasma hiv-RNA < 50 kopier/ml i henhold til FDA's snapshotanalyse efter 48 uger og 96 uger, er klinisk relevant.

Virologisk svigt

Årsager til, at patienter ikke opnår viral suppression, inkluderer virologisk svigt, behandlingsophør eller manglende fremmøde. Fagudvalget ønsker at vurdere andelen, der oplever virologisk svigt, fordi det kan være en bekymring, at flere patienter oplever virologisk svigt, når der kun behandles med to lægemidler, selvom der ikke er forskel i viral suppression. Fagudvalget vurderer, at effektmålet er kritisk for vurderingen.

Fagudvalget ønsker effektmålet opgjort som andelen af patienter, der oplever virologisk svigt. Forekomsten af virologisk svigt vurderes på baggrund af nedenstående bekræftet ved to på hinanden følgende blodprøver:

- 1) Ved uge 12: fald fra baseline hiv-RNA på under $1 \log_{10}$ kopier per mL, med mindre der er under 200 kopier per mL.
- 2) Ved eller efter uge 24: bekræftet plasma hiv-RNA på ≥ 200 kopier per mL
- 3) Bekræftet rebound (hiv-RNA ≥ 200 kopier efter fund af < 200 kopier ved de(n) forudgående prøver).

For patienter, der behandles med komparator, vurderer fagudvalget, at kun ganske få patienter vil opleve virologisk svigt. Fagudvalget vil derfor kun acceptere en lille forskel. Derfor vurderer fagudvalget, at den mindste klinisk relevante forskel er 2 procentpoint

Resistens

Hiv-virus kan mutere og derved udvikle resistens mod de antiretrovirale midler, der bruges i behandlingen. Opstår resistens skal patienten skiftes til et andet antiviralt regime. Jo flere regimer en patient bliver resistent overfor, des sværere er det at opnå antiviral effekt. Udvikling af resistens vil altså påvirke patientens mulighed for fremtidig behandling. Fagudvalget vurderer derfor, at effektmålet er kritisk.

Resistens måles ved en genotypisk test af viral integrase, protease og revers-transkriptase hos patienter, der oplever viralt svigt, eventuelt understøttet af en fænotypisk test. Viralt svigt er i henhold til FDA's snapshotalgoritme defineret som RNA ≥ 50 kopier/ml inden for et defineret tidsrum.

Fagudvalget ønsker en kvantitativ opgørelse af andelen af patienter, som udvikler resistens og en kvalitativ beskrivelse af resistensmutationstype og alvorlighed.

Fagudvalget ønsker effektmålet opgjort som andelen af patienter, der har påvist resistens ved 96 uger. Hvis der ikke findes data for 96 uger, vil fagudvalget vurdere data for 48 uger. Effektmålet er karakteriseret ved meget få events. Der er ikke tidligere set resistens overfor dolutegravir sammen med to NRTI'er (komparator) i kliniske studier af behandlingsnaive patienter. På den baggrund fastsætter fagudvalget den mindste klinisk relevante forskel til 2 procentpoint, men fagudvalget fremhæver, at hvis der observeres resistensudvikling, er det kritisk uanset andelen.

Vigtige effektmål

Bivirkninger/uønskede hændelser

Behandlingsophør pga. af uønskede hændelser

Fagudvalget ønsker at vurdere behandlingsophør på grund af uønskede hændelser, da dette effektmål belyser, i hvor høj grad patienterne ophører behandling med intervention og komparator og som konsekvens heraf må skifte behandling. Forskellen på andelen af patienter, der stopper behandling grundet en uønsket hændelse i et direkte sammenlignende studie, kan være med til at nuancere billedet af bivirkninger, da dette siger noget om, hvor alvorlig eller generende den enkelte bivirkning er for patienten. Fagudvalget vurderer, at dette er

relevant, idet en del patienter ved behandlingsstart oplever milde/moderate forbigående bivirkninger. Disse milde/forbigående bivirkninger tillægges herved en mindre værdi.

Fagudvalget ønsker en opgørelse af uønskede hændelser fremfor bivirkninger, da uønskede hændelser er uafhængige af vurderingen af, hvorvidt hændelsen er relateret til lægemidlet. En sådan vurdering er betinget af investigators viden om lægemidlerne og kan dermed være sårbar for bias især i ublindede studier.

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

Bivirkninger

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

Fagudvalget ønsker at se data for bivirkninger fremfor uønskede hændelser, da der for uønskede hændelser på grund af den lange opfølgningstid forventeligt vil være en høj hændelsesrate i studierne, og dette mål derfor ikke vil være retvisende til at vurdere lægemidlerne i forhold til hinanden. Fagudvalget ønsker effektmålet opgjort som andelen af patienter, der har oplevet bivirkninger ved 48 og 96 uger. Da de fleste bivirkninger er milde eller moderate, accepterer fagudvalget en vis forskel mellem behandlingerne, før det betragtes som klinisk relevant. Fagudvalget vurderer på den baggrund, at den mindste klinisk relevante forskel er 10 procentpoint.

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

Generelt er der ved behandling med antiretrovirale midler opmærksomhed på ændringer i lipidprofil på grund af en forhøjet risiko for hjertekarsygdomme. Derfor ønsker fagudvalget en sammenligning af lipidprofil, herunder plasmaværdier for totalt kolesterol, triacylglycerider, LDL og HDL mellem intervention og komparatorer. Derudover ønsker fagudvalget en sammenligning af nyrefunktion bestemt ved kreatinin og estimeret GFR.

Livskvalitet

Livskvalitet kan have stor betydning for den enkelte patient og er derfor et patientnært effektmål. Særligt i denne patientpopulation, hvor behandlingen forventes at være livslang, er det vigtigt, at patienternes livskvalitet belyses, og fagudvalget betragter derfor effektmålet som vigtigt.

Fagudvalget ønsker, at effektmålet måles med det generiske instrument SF-36, som er valideret til brug hos patienter med hiv-infektion [15,16]. SF-36 bygger på 36 spørgsmål, som er delt i 8 helbredsrelaterede domæner: fysisk funktion, fysisk betingede begrænsninger, psykisk betingede begrænsninger, social funktion, fysisk smerte, psykisk helbred, energi og alment helbred. Scoren måles på en skala fra 0-100, hvor en højere score repræsenterer bedre livskvalitet [17].

Fagudvalget ønsker livskvalitet opgjort som forskellen på ændring fra baseline på den globale score af SF-36 eller lignende værktøjer efter 48 uger. Hvis data for 48 uger ikke er tilgængelig, ønsker fagudvalget at se data

for 96 uger. For helbredsrelateret livskvalitet kan en ændring på 0,5 SD af baselineværdier være en klinisk relevant forskel, og fagudvalget har derfor valgt at anvende 0,5 SD som den mindste klinisk relevante forskel, hvis SF-36 anvendes. [18].

Hvis data for SF-36 ikke er tilgængelig, men ansøger har data for et andet måleinstrument, ønsker fagudvalget at se en opgørelse for dette. Denne opgørelse skal inkludere en beskrivelse af værktøjet samt argumentation og dokumentation for mindste klinisk relevant forskel.

Mindre vigtige effektmål

Dødelighed

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

Immunologisk respons bestemt ved CD4-celletal

Suppression af virusreplikation muliggør genopretning/bevarelse af patientens immunforsvar, hvilket medfører en betydelig nedsat risiko for aids og nedsat risiko for død. Patientens immunstatus kan måles ved patientens CD4-celletal. Fagudvalget vurderer, at immunstatus er et meningsfuldt effektmål, dog forventes det ikke, at CD4-tallet vil have klinisk betydning, når patienterne har relativt høje CD4-tal (median > 400 celler/ μ l) ved baseline, hvilket vil være tilfældet hos de fleste studiepopulationer. Derudover forventer fagudvalget, at CD4-celletallet vil stige sammenligneligt hos patienter, som opnår viral suppression, hvilket er medtaget som effektmål. Fagudvalget finder derfor, at effektmålet er mindre vigtigt.

6 Litteratursøgning

Vurderingen af klinisk merværdi baseres som udgangspunkt på data fra peer-reviewed publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs EPAR – public assessment report. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser.

Sekretariatet har på baggrund af den foreløbige ansøgning undersøgt, om der findes et eller flere peer-reviewed publicerede fuldtekstartikler, hvor dolutegravir/lamivudin er sammenlignet direkte med dolutegravir sammen med to NRTI'er.

Sekretariatet fandt følgende artikel, som er relevant, og som kan anvendes til direkte sammenligning af samtlige definerede effektmål:

- **Cahn et al. 2019.** 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. Lancet.

Fagudvalget bemærker, at studiet omfatter behandlingsnaive patienter. Fagudvalget finder det ikke nødvendigt, at ansøger søger efter yderligere studier, som inkluderer behandlingserfarne patienter. 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. Desuden vurderer fagudvalget, at skiftestudier med behandlingserfarne patienter ofte er u hensigtsmæssige til at vurdere især overordnet forekomst af bivirkninger, hvilket er i overensstemmelse med erfaringer fra tidligere skiftestudier med antiretrovirale lægemidler, beskrevet i Harris 2018 [19]. 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

Virksomheden skal derfor ikke søge efter yderligere studier. Dog skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

7 Databehandling og analyse

De inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne beskrives i Medicinrådets ansøgningsskema. Det skal angives, hvilke studier der benyttes til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.

Al relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningsskema. Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data fra inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention to treat (ITT), per-protocol) samt metode. Resultater for ITT-populationen skal angives, hvis muligt, hvis komparative analyser ikke i udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR'en. Findes uoverensstemmelser, gives en mulig grund herfor.

Hvis ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede PICO-beskrivelser, specielt i forhold til præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelig for alle deltagere i et studie, vil der ikke blive gjort forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Det vil sige, at alle analyser udelukkende baseres på tilgængelige data på individniveau.

For effektmål (ORR, SAE, behandlingsstop pga. bivirkninger og ikkealvorlige bivirkninger), hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, vil den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel vil derefter blive beregnet, baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (hvis relativ risiko (RR) = 0,5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risikoreduktion (ARR) = $30 - 30 \times 0,5 = 15$ %-point).

Hvis der er mere end ét sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data eventuelt syntetiseres indirekte (evt. i form af formelle netværksmetaanalyser eller ved brug af Buchers metode), hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studiernes validitet og relevans.

For effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, vil eventuelle metaanalyser blive baseret på standardized mean difference (SMD). Den estimerede SMD vil blive omregnet til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelse i de inkluderede studier.

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier beskrives narrativt og i

tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er). Forskelle i patientkarakteristika og studiekontekst (f.eks. geografi og årstal) mellem studier skal beskrives og vurderes for at afgøre, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Valget af syntesemåde (metaanalyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

8 Andre overvejelser

Fagudvalget bemærker, at ved valg af behandling til den enkelte patient er det vigtigt at tage faktorer, der påvirker nemhed for patienten i betragtning, da dette kan påvirke behandlingscompliance. Nemhed for patienten kan påvirkes af tabletstørrelse, antal af tabletter, doseringshyppighed, om tablet(terne) skal tages med eller uden mad, og om der er interaktioner med andre lægemidler, herunder lægemidler til behandling af opportunistiske infektioner. Fagudvalget efterspørger ikke data fra ansøger, der kan belyse disse forhold og de vil ikke have afgørende betydning for kategoriseringen af lægemidlet.

Fagudvalget vil tage længden og mængden af klinisk observationstid i betragtning, da der er tale om et ændret behandlingsprincip, hvor der kun anvendes to aktive stoffer, vil det kræve længere opfølgningstid at få afdækket holdbarheden af behandlingskombinationen, hvad angår effektmålene langvarig viral suppression og risiko for resistensudvikling.

9 Referencer

1. Statens Serum Institut. Hiv - opgørelse over sygdomsforekomst 2017 [internet]. 2018 [citeret 18. juni 2019]. Tilgængelig fra: <https://www.ssi.dk/sygdomme-beredskab-og-forskning/sygdomsovervaagning/h/hiv-2017>
2. 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/>
3. 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)
4. 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>
5. 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>
6. Dansk Selskab for Infektionsmedicin. Antiretroviral behandling af HIV smittede personer [internet]. 2019. Tilgængelig fra: <http://www.infmed.dk/guidelines>
7. Ko W-C, Lee SH, Kulagin V, Santos Fernandez JR, Andrade Villanueva J, Flamm J, et al. Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferior. *Lancet*. 2018;393(10167):143–55.
8. Arts EJ, Hazuda DJ. HIV-1 antiretroviral drug therapy. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(4).

9. Pau AK, George JM. Antiretroviral therapy: Current drugs. *Infect Dis Clin North Am* [internet]. 2014;28(3):371–402. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4143801/pdf/nihms-603290.pdf>
10. 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>
11. European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection. Bd. 44. 2016.
12. 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):4–7.
13. Gallant J, Lazzarin A, Mills A, Orkin C, Podzamczar D, Tebas P, et al. Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet* (London, England) [internet]. 2017;390(10107):2063–72. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28867497>
14. Sax PE, Pozniak A, Montes ML, Koenig E, DeJesus E, Stellbrink HJ, et al. Coformulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380–1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiori. *Lancet*. 2017;390(10107):2073–82.
15. Riley ED, Bangsberg DR, Perry S, Clark RA, Moss AR, Wu AW. Reliability and validity of the SF-36 in HIV-infected homeless and marginally housed individuals. *Qual Life Res*. 2003;12(8):1051–8.
16. Hsiung PC, Fang CT, Chang YY, Chen MY, Wang J Der. Comparison of WHOQOL-BREF and SF-36 in patients with HIV infection. *Qual Life Res*. 2005;14(1):141–50.
17. Shahriar J, Delate T, Hays RD, Coons SJ. Commentary on using the SF-36 or MOS-HIV in studies of persons with HIV disease. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;1:1–7.
18. Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of Changes in Health-related Quality of Life. *Med Care* [internet]. 2003;41(5):582–92. Tilgængelig fra: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00005650-200305000-00004>
19. Harris M. What did we learn from the bictegravir switch studies? *Lancet HIV*. 2018;5(7):e336–7.

10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende hiv/aids

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

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
<i>Kan ikke udpege</i>	Region Nordjylland
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. 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)

11 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	04. juli 2019	Godkendt af Medicinrådet.