

Medicinrådets protokol for vurdering af cabotegravir/rilpivirin til behandling af hiv-1-infektion



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser skal anbefales som mulig standardbehandling. Medicinrådet udarbejder også behandlingsvejledninger og rekommandationer for anvendelse af medicin på sygehusene. Derudover kan Medicinrådet tage andre typer sager op, der handler om medicinanvendelse.

Om protokollen

Protokollen beskriver, hvordan Medicinrådet vil foretage vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som den ansøgende virksomhed skal besvare i sin endelige ansøgning. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen, det lægemiddel, Medicinrådet undersøger, den behandling, Medicinrådet sammenligner med, og effektmålene. Udover de(t) kliniske spørgsmål indeholder protokollen også en beskrivelse af, hvordan litteratursøgning, -selektion og databehandling skal foregå.

Protokollen er udarbejdet med udgangspunkt i *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder, og den ansøgende virksomheds foreløbige ansøgning, der fortæller, hvilke data der findes for lægemidlet.

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 den ansøgende virksomhed få besked.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	7. december 2020
-------------------------	------------------

Dokumentnummer	98781
-----------------------	-------

Versionsnummer	1.0
-----------------------	-----



Indholdsfortegnelse

1.	Begreber og forkortelser.....	3
2.	Introduktion	4
2.1	Hiv-1-infektion	4
2.2	Cabotegravir/rilpivirin.....	4
2.3	Nuværende behandling	5
3.	Kliniske spørgsmål	6
3.1	Klinisk spørgsmål.....	6
3.2	Effektmål	6
3.2.1	Kritiske effektmål	8
3.2.2	Vigtige effektmål	9
4.	Litteratursøgning	11
5.	Den endelige ansøgning.....	12
6.	Evidensens kvalitet	14
7.	Andre overvejelser	14
7.1	Lægemiddelinteraktioner med rilpivirin	14
7.2	Håndtering af behandlingsophør og dårlig compliance	14
7.3	Ændret ressourceforbrug.....	15
8.	Relation til behandlingsvejledning.....	15
9.	Referencer	15
10.	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	16
11.	Versionslog	17

© Medicinrådet, 2020
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 7. december 2020



1. Begreber og forkortelser

Aids	<i>Acquired immunodeficiency syndrome (erhvervet immundefekt syndrom)</i>
AE	Adverse event
CD4	<i>Cluster of differentiation 4</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
EUnetHTA:	<i>European Network for Health Technology Assessment</i>
FDA:	<i>The Food and Drug Administration</i>
FINOSE:	Finland, Norge og Sveriges samarbejde om medicinske teknologivurderinger
GRADE:	System til at vurdere evidens (<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>)
HTA:	Medicinsk teknologivurdering (<i>Health Technology Assessment</i>)
IQWiG:	<i>The Institute for Quality and Efficiency in Healthcare</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
MKRF:	Mindste klinisk relevante forskel
NICE:	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparison and Outcome</i>)
NNRTI	Non-nukleosid-revers-transkriptasehæmmer
NRTI	Nukleosid- og nukleotid-revers-transkriptasehæmmer
PP:	<i>Per Protocol</i>
RCT	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR:	Relativ risiko
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>



2. Introduktion

Protokollen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en foreløbig ansøgning fra GSK, som ønsker, at Medicinrådet vurderer cabotegravir/rilpivirin til hiv-1-infektion. Vi modtog den foreløbige ansøgning den 6. juli 2020.

2.1 Hiv-1-infektion

Hiv-infektion er en kronisk infektion med human immundefektvirus (hiv), som primært overføres seksuelt og via blod. Hiv angriber immunforsvaret ved at inficere de hvide blodlegemer, som kaldes CD4-celler (også kaldet CD4-positive T-hjælper lymfocytter). Hvis infektionen ikke behandles, ødelægger hiv-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 danske patientpopulation har overvejende 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, men har været faldende de seneste år og ligger nu omkring 200 [2]. I 2018 blev 159 personer i Danmark diagnosticeret med hiv. Herudover blev 59 personer, som allerede var diagnosticeret i udlandet, anmeldt i Danmark [2].

Ifølge Statens Seruminstits estimat levede ca. 6.500 mennesker med hiv i Danmark i 2018, heriblandt personer der ikke er diagnosticerede [2]. Ifølge data fra Statens Serum Institut lever 5.900 patienter i Danmark med diagnosticeret hiv [2].

2.2 Cabotegravir/rilpivirin

Cabotegravir/rilpivirin på tablet- og injektionsform er indiceret til henholdsvis indledende kortvarig behandling og længerevarende behandling af behandlingserfarne voksne patienter med hiv-1 uden påvist eller mistænkt viral resistens overfor cabotegravir eller rilpivirin.

Cabotegravir/rilpivirin er en to-stofsbehandling bestående af cabotegravir, som tilhører gruppen af integrasehæmmere, og rilpivirin, som tilhører gruppen af non-nukleosid-revers-transkriptase-hæmmere (NNRTI'ere). Cabotegravir hæmmer aktiviteten af proteinet hiv-integrase og forhindrer herved integration af hiv-DNA i værtens DNA. Rilpivirin hæmmer proteinet hiv-revers-transkriptase, en hiv-specifik RNA-afhængig DNA-polymerase, som omsætter det virale RNA til DNA.

Cabotegravir og rilpivirin er tilgængelige som enkeltstoftabletter á henholdsvis 30 mg og 25 mg og som injektionsvæske med henholdsvis 600 mg og 900 mg. Tabletterne doseres én gang i døgnet i de første 4 uger af behandlingen. Herefter administreres injektionsvæskerne som to intramuskulære injektioner hver 2. måned.



Rilpivirin har allerede markedsføringstilladelse som enkeltstofstablet til behandling af behandlingsnaive patienter i 3-stofskombination, men indgår ikke i den senest publicerede lægemiddelrekommandation vedr. behandlingsnaive patienter [3]. Rilpivirin anvendes i klinisk praksis til behandlingserfarne patienter.

Fagudvalget forventer, at 2-5 % af behandlingserfarne hiv-patienter vil kandidere til behandlingen på grund af udfordringer med de nuværende behandlingstilbud. Det er f.eks. patienter, som oplever væsentlige udfordringer eller gener ved daglig pilleindtagelse, der medfører behandlingsrelateret nedsat livskvalitet, dårlig compliance eller generende bivirkninger. Det kan også være patienter der tager meget medicin, pga. behandling for andre sygdomme. På sigt kan en større gruppe af patienter være interesserede i behandlingen.

2.3 Nuværende behandling

Målet med behandling af hiv-1-infektion er at supprimere hiv-viral replikation til umåleligt lavt niveau og dermed forhindre, at patienten udvikler aids og dør. En vellykket behandling eliminerer også hiv-smitte.

Siden 1995 har der været effektiv behandling mod hiv-1-infektion, som i dag anses for at være en kronisk sygdom. 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 [4,5]. Der vil dog stadig være virus i kroppen, og behandlingen er således ikke helbredende og må derfor forventes at være livslang.

Danske patienter behandles som standard med en kombinationsbehandling af to nukleosid-revers-transkriptasehæmmere (NRTI'ere) og et tredje stof, som enten er én non-nukleosid-revers-transkriptasehæmmer (NNRTI), proteasehæmmer eller integrasehæmmer [4,6]. Det seneste år er behandling med to-stofskombinationen, dolutegravir/lamivudin, også blevet en del af det etablerede behandlingsregime [1,3].

Det er ikke en bestemt kombination af de antiretrovirale lægemidler, der betragtes som standardbehandling, da valg af behandlingsregime er afhængig af flere faktorer (f.eks. bivirkninger og resistens til tidligere behandlinger), 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.



3. Kliniske spørgsmål

Medicinerådet bruger kliniske spørgsmål til vurderinger af lægemidlers værdi for patienterne. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen (population), af det lægemiddel, Medicinerådet undersøger (interventionen), af den behandling, Medicinerådet sammenligner med (komparator(er)), og af effektmålene.

3.1 Klinisk spørgsmål

Hvilken værdi har cabotegravir/rilpivirin givet som injektionsbehandling sammenlignet med to NRTI'er og et tredje stof for behandlingserfarne patienter med hiv-1-infektion?

Population

Voksne behandlingserfarne patienter med hiv-1-infektion og hiv-1 RNA <50 kopier/ml uden påvist eller mistænkt viral resistens til gruppen af integrasehæmmere og rilpivirin (eller NNRTI'ere fraset isoleret K103N-mutation).

Intervention

Intramuskulære injektioner med 600 mg cabotegravir plus 900 mg rilpivirin hver anden måned forudgået af oral behandling med 30 mg cabotegravir plus 25 mg rilpivirin i 4 uger.

Komparator

Standardbehandling med to NRTI'er og et tredje stof.

Effektmål

De valgte effektmål står i tabel 1.

3.2 Effektmål

Medicinerådet mener, at vurderingen af lægemidlets værdi bliver bedst understøttet af de effektmål, vi har nævnt i tabel 1. For hver effektmål har Medicinerådet fastsat en mindste klinisk relevant forskel. I det følgende afsnit argumenterer vi for valget af effektmål og de mindste klinisk relevante forskelle.

Tabel 1 Oversigt over valgte effektmål

Effektmål*	Vigtighed	Effektmålsgruppe**	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Viral suppression	Kritisk	Livskvalitet samt alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter, der har plasma hiv-RNA < 50 kopier/ml iht. til FDA's snapshotanalyse efter 48 og 96 uger.	3 procentpoint



Effektmål*	Vigtighed	Effektmålsgruppe**	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Virologisk svigt	Kritisk	Livskvalitet samt alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter, der har bekræftet virologisk svigt efter 48 og 96 uger.	2 procentpoint
Resistens	Kritisk	Livskvalitet samt alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter, der udvikler resistens ved 96 uger.	2 procentpoint
			Kvalitativ analyse af forekomst og type af resistensmutation.	-
Bivirkninger/ uønskede hændelser	Vigtigt	Livskvalitet samt alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter med behandlings-ophør pga. uønskede hændelser ved 48 og 96 uger.	5 procentpoint
	Vigtigt	Livskvalitet samt alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter med ikke-injektionsrelaterede bivirkninger ved 48 og 96 uger.	10 procentpoint
			Andel af patienter med injektionsrelaterede bivirkninger grad 3-4 ved 48 og 96 uger.	5 procentpoint ved 48 uger 10 procentpoint ved 96 uger
			Kvalitativ analyse af hyppighed og type af bivirkninger, herunder alvorlige bivirkninger.	-
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.	Se tekst s. 10

*For alle effektmål ønsker Medicinrådet data med længst mulig opfølgningstid, medmindre andet er angivet.

** Effektmålsgruppe refererer til de væsentligheds-kriterier, som Medicinrådet lægger til grund for kategoriseringen af de relative forskelle i effekt, bivirkninger eller livskvalitet.



3.2.1 Kritiske effektmål

Viral suppression

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

Både FDA og EMA anbefaler at benytte andelen af patienter, der opnår og fortsat har viral suppression, til at måle effekten af antiretrovirale behandlingsregimer [7,8]. 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 fortsat har 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.

Det må formodes, at 100 % af de patienter, der skifter til intramuskulære injektioner af cabotegravir/rilpivirin, vil have supprimeret HIV-RNA, og behandlingen skal derfor kunne fastholde en effektiv suppression af virus. Fagudvalget finder det væsentligt, at det nye behandlingsregime ikke resulterer i dårligere effekt. Taget dette i betragtning vurderer fagudvalget, at en forskel på 3 procentpoint i andelen af patienter, der fortsat har 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 i henhold til FDA's snapshotalgoritme, 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 ved to på hinanden følgende blodprøver med plasma hiv-RNA \geq 200 kopier per mL.



For patienter, der behandles med komparator, vurderer fagudvalget, at kun ganske få 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 og er derfor et kritisk effektmål. Resistens måles ved en genotypisk test af viral integrase, protease og revers-transkriptase hos patienter, der oplever viralt svigt, eventuelt understøttet af en fænotypisk test. Viralt svigt er i henhold til FDA's snapshotalgoritme defineret som RNA \geq 50 kopier/ml ved uge 48 og 96 og er således en betegnelse for de patienter, der ikke har viral suppression.

Fagudvalget ønsker en kvantitativ opgørelse af andelen af patienter, som udvikler resistens og en kvalitativ beskrivelse af resistensmutationstype og alvorlighed. Fagudvalget vil lægge størst vægt på sidstnævnte, da mutationstypen er af afgørende betydning for patientens efterfølgende behandlingsmuligheder. Fagudvalget ønsker effektmålet opgjort som andelen af patienter, der har påvist resistens ved 96 uger. Hvis der ikke findes data for 96 uger, vil fagudvalget vurdere data for 48 uger. Effektmålet er karakteriseret ved meget få events, og fagudvalget fremhæver, at hvis der observeres resistensudvikling, er det kritisk uanset andelen. På den baggrund fastsætter fagudvalget den mindste klinisk relevante forskel til 2 procentpoint.

3.2.2 Vigtige effektmål

Bivirkninger/uønskede hændelser

Behandlingsophør pga. af uønskede hændelser

Fagudvalget ønsker at vurdere behandlingsophør pga. uønskede hændelser, da dette effektmål belyser, i hvor høj grad patienterne ophører behandling 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 eller summen af bivirkninger er for patienten. Fagudvalget vurderer, at dette er relevant, idet en del patienter ved behandlingsstart oplever milde/moderate forbigående bivirkninger. Disse milde/forbigående bivirkninger tillægges herved en mindre værdi.

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

Fagudvalget vurderer, at effektmålet er vigtigt for vurderingen, og ønsker effektmålet opgjort som andelen af patienter, som ophører behandling på grund af uønskede



hændelser ved 48 og 96 uger. Fagudvalget vurderer, at tidshorizonten 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.

Ikke-injektionsrelaterede bivirkninger

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

Fagudvalget ønsker for dette effektmål 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 ikke-injektionsrelaterede 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.

Injektionsrelaterede bivirkninger af grad 3-4

Da den nye behandling er en injektionsbehandling, ønsker fagudvalget at se på andelen af injektionsrelaterede bivirkninger. Fagudvalget forventer en del lette injektionsrelaterede gener og ønsker derfor en opgørelse af injektionsrelaterede bivirkninger af grad 3-4, fordi det vil være dem, der vil være til særlig gene for patienten og/eller kræve yderligere behandling eller monitorering. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 5 %-point ved 48 uger og 10 %-point ved 96 uger vil være klinisk relevant.

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 [9,10]. 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 [11].



Fagudvalget ønsker livskvalitet opgjort som forskellen på ændring fra baseline på den globale score af SF-36 efter 48 uger. Hvis data for 48 uger ikke er tilgængelig, ønsker fagudvalget at se data for 96 uger. Der findes ingen valideret værdi for en mindste klinisk relevant forskel på SF-36 hos hiv-patienter, og fagudvalget ønsker derfor, at ansøger redegør for den mindste klinisk relevante forskel.

Hvis data for SF-36 ikke er tilgængelige, men ansøger har data for et andet måleinstrument, ønsker fagudvalget at se en opgørelse for dette. Fagudvalget ønsker, at ansøger argumenterer for valg af værktøj og redegør for den mindste klinisk relevante forskel.

Fagudvalget ønsker desuden en kvalitativ gennemgang af resultaterne for hver af de valgte værktøjs underdomæner.

4. Litteratursøgning

Medicinrådets vurdering af lægemidlets værdi vil i udgangspunktet være baseret på data fra fuldtekstartikler publiceret i videnskabelige, fagfællebedømte (peer-reviewed) tidsskrifter og data fra Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMAs) European Public Assessment Reports (EPAR). Herudover kan data fra Food and Drug Administration (FDA) og internationalt anerkendte HTA-agenturer (fx NICE, EUnetHTA, FINOSE og IQWiG) indgå i vurderingen. Hvis disse data er tilstrækkelige til at kunne vurdere lægemidlet, vil Medicinrådet som hovedregel ikke anvende andre data¹. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. Hvis ansøger har kendskab til upublicerede data, der kan belyse eventuelle angivne mangler, kan de indgå/indsendes, jf. Medicinrådets kriteriepapir.

Medicinrådet er i den foreløbige ansøgning blevet orienteret om, at der findes to studier (FLAIR og ATLAS), hvor cabotegravir/rilpivirin er sammenlignet direkte med komparator, og ønsker at artikler fra studierne indgår i vurderingen.

- FLAIR (NCT02938520)
- ATLAS (NCT02951052)

Det er ikke tilstrækkeligt datagrundlag til en komplet besvarelse af de(t) kliniske spørgsmål, da doseringshyppigheden afviger fra den, der er defineret i det kliniske spørgsmål. Fagudvalget beder ansøger inddrage følgende studier i en redegørelse for doseringshyppigheden.

- LATTE-2 (NCT02120352)
- ATLAS-2M (NCT03299049)

Ansøger skal ikke søge efter yderligere data, men skal konsultere EMAs EPAR for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

¹ For yderligere detaljer se [Medicinrådets kriteriepapir om anvendelse af upublicerede data](#)



5. Den endelige ansøgning

Ansøger skal bruge Medicinrådets ansøgningsskema til sin endelige ansøgning. Vær opmærksom på følgende:

Studier og resultater

- Beskriv de inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne.
- Angiv, hvilke studier/referencer der er benyttet til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.
- Brug som udgangspunkt ansøgningsskemaet til ekstraktion af al relevant data.
- Krydstjek de ekstraherede data med de resultater, der fremgår af de relevante EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser mellem resultaterne fra artikler og EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser i forhold til PICO (population, intervention, komparator og effektmål) mellem protokollen og studierne.
- Vurdér, hvordan uoverensstemmelserne påvirker estimerterne.

Statistiske analyser

- Begrund valget af syntesemetode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Udfør en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af de ekstraherede data.
- Hvis data for et effektmål ikke er baseret på alle deltagere i et studie, skal ansøger ikke gøre forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken analysepopulation (fx intention-to-treat (ITT), per-protocol) der er anvendt.
- Angiv en sensitivitetsanalyse baseret på ITT-populationen, hvis den komparative analyse ikke er baseret herpå.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken statistisk analysemetode der er anvendt.
- Basér de statistiske analyser for dikotome effektmål på den relative forskel.
- Beregn den absolutte forskel med udgangspunkt i den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen (jf. appendiks 5 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).
- Foretag eventuelt en indirekte analyse, hvis der ikke foreligger direkte sammenlignende studier, og hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Anvend eventuelt Buchers metode for indirekte justeret sammenligning.



Metaanalyser

- Foretag en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt, hvis der er mere end ét sammenlignende studie.
- Basér metaanalyser vedr. effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, på standardized mean difference (SMD). Omregn den estimerede SMD til den foretrukne skala for effektmålet (jf. appendiks 7 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).
- Udfør alene netværksmetaanalyse i de undtagelsesvisse situationer, hvor Medicinrådet specifikt beder om det i protokollen. Redegør i disse tilfælde for, i hvilken grad antagelserne om transitivitet og konsistens er opfyldt (gerne ved hjælp af passende statistiske metoder).
- Begrund for alle statistiske analyser valget mellem 'fixed effects'-modeller og 'random effects'-modeller.
- Beskriv den anvendte metode detaljeret.
- Narrative analyser
- Begrund valget af syntesemetode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Syntetiser data narrativt, hvis det ikke er en mulighed at udarbejde komparative analyser baseret på statistiske metoder.
- Beskriv studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er).
- Beskriv forskelle mellem studier, og vurder, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Vær opmærksom på, at Medicinrådets sekretariat forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studierne validitet og relevans, uanset valg af analysemetode.

Sundhedsøkonomiske analyser

En sundhedsøkonomisk ansøgning består af en sammenhængende, dynamisk sundhedsøkonomisk model og et teknisk dokument, hvor modellen og de antagelser, der er bygget ind i modellen, beskrives, og hvor ansøgers sundhedsøkonomiske analyse fremgår. Ved dynamisk forstås, at en variabel kun skal ændres ét sted for at være gennemgående for hele modellen. Anvend eventuelt Medicinrådets metodevejledning og tjekliste til sundhedsøkonomiske modeller til at teste modellens dynamik, og at modellen overholder formelle krav.

En sundhedsøkonomisk analyse er ikke et resultat, men er en bred analyse af modellens dynamik, hvilke parametre der har indflydelse på resultaterne, samt hvorfor og hvordan disse parametre indgår. Derfor skal det tekniske dokument som minimum indeholde følgende:



- Beskriv den valgte modelstruktur grundigt.
- Beskriv, hvis der er anvendt en indirekte analyse, hvordan den vil blive håndteret i den sundhedsøkonomiske analyse.
- Begrund og beskriv samtlige antagelser i modellen, og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Beskriv alle de inkluderede studier, argumentér for deres relevans, og beskriv, hvor og hvordan data anvendes i modellen.
- Begrund både de inkluderede og ekskluderede omkostninger.
- Beskriv, hvad der driver modellen, fx behandlingstid eller lægemiddelomkostninger.
- Ekstrapoleret data skal beskrives.
- Udfør følsomhedsanalyser, som belyser hvilke parametre i modellen der har størst indflydelse på resultatet.
- Argumentér for eventuelle afvigelser fra protokollen og den kliniske ansøgning.
- Budgetkonsekvensanalysen skal være dynamisk med omkostningsanalysen, uden diskontering og patientomkostninger.

6. Evidensens kvalitet

Medicinrådet anvender GRADE (Grading of Recommendations, Assessments, Development and Evaluation) til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Evidensens kvalitet fortæller, i hvor høj grad man kan have tiltro til den evidens, Medicinrådet baserer vurderingen af lægemidlets værdi på.

7. Andre overvejelser

7.1 Lægemiddelinteraktioner med rilpivirin

Fagudvalget ønsker at inddrage lægemiddelinteraktioner med rilpivirin i vurderingen af lægemidlets værdi.

7.2 Håndtering af behandlingsophør og dårlig compliance

Fagudvalget ønsker, at ansøger bidrager med information, der kan indgå i en vurdering af, hvordan behandlingsophør og manglende fremmøde til behandling/dårlig compliance bør håndteres i betragtning af den langvarige effekt og tilstedeværelse af lægemiddelstof i kroppen efter administration.



7.3 Ændret ressourceforbrug

Fagudvalget er opmærksomme på, at injektionsbehandling med cabotegravir/rilpivirin stiller andre krav til organisering og ressourceforbrug på hospitalerne, end det er tilfældet med den nuværende perorale behandling. Fagudvalget ønsker at ansøgere bidrager med relevante informationer om håndtering af behandlingen, herunder holdbarhed, opbevaring, administration mm. samt belyser potentialet for at behandlingen kan administreres hos praktiserende læge eller i eget hjem. Fagudvalget ønsker derover disse scenarier belyst i følsomhedsanalyser i den sundhedsøkonomiske analyse.

8. Relation til behandlingsvejledning

Medicinrådets behandlingsvejledning til hiv-1-infektion omhandler behandlingsnaive patienter. Cabotegravir/rilpivirin som injektionsbehandling vil derfor ikke blive indplaceret i behandlingsvejledningen.

9. Referencer

1. Medicinraadet. Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende antiretrovirale lægemidler til behandlingsnaive patienter med hiv-1-infektion - version 1.1. 2020.
2. Statens Serum Institut. Hiv - opgørelse over sygdomsforekomst 2018. 2019.
3. Medicinraadet. Medicinrådets lægemiddelrekommandation og behandlingsvejledning vedrørende antiretrovirale lægemidler til behandlingsnaive patienter med hiv-1-infektion - version 1.1. 2020.
4. RADS. Baggrundsnotat for terapiområde HIV / AIDS. 2016.
5. Hansen A-BE, Hansen BL, Lindhardt BØ, Kjeldsen HC. HIV-AIDS [internet]. sundhed.dk. 2017. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/infektioner/tilstand-e-og-sygdomme/virusinfektioner/hiv-aids/>
6. Dansk Selskab for Infektionsmedicin. Antiretroviral behandling af HIV smittede personer. 2019.
7. 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. 2015.
8. European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection. Bd. 44. 2016.
9. 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.
10. 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.
11. 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



10. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende hiv/aids

Forvaltningslovens § 3, stk. 2/§ 4, stk. 2, har været anvendt i forbindelse med udpegning af medlemmer til dette fagudvalg

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Ann-Brit Eg Hansen <i>Overlæge, klinisk lektor</i>	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
Christian Wejse Afdelingslæge, lektor, ph.d.	Region Midtjylland
Olav Ditlevsen Larsen <i>Overlæge, ph.d.</i>	Region Syddanmark
Toke Barfod <i>Overlæge, lektor</i>	Region Sjælland
Jan Gerstoft <i>Professor, overlæge, dr.med.</i>	Region Hovedstaden
Kan ikke opfylde Medicinrådets habilitetekrav	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
Michael Alexander Eckmann <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

11. Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
1.0	7. december 2020	Godkendt af Medicinrådet