

Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for bictegravir/emtricitabin/tenofovir alafenamid til behandling af hiv-1-infektion

Medicinrådets konklusion vedrørende klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at bictegravir/emtricitabin/tenofovir alafenamid til behandling af hiv-1-infektion giver **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med dolutegravir givet sammen med to antiretrovirale midler af klassen nukleosid- og nukleotid-revers-transkriptasehæmmere. Evidensens kvalitet er moderat.

Handelsnavn	Biktarvy
Generisk navn	Bictegravir/emtricitabin/tenofovir alafenamid
Firma	Gilead
ATC-kode	J05AR20
Virkningsmekanisme	Kombinationspræparat af tre antiretrovirale midler: hiv-integrasehæmmer (bictegravir), nukleosid-revers-transkriptasehæmmer (emtricitabin) og nukleotid-revers-transkriptasehæmmer (tenofovir alafenamid).
Administration/dosis	50 mg/200 mg/25 mg bictegravir/emtricitabin/tenofovir alafenamid kombinationstablet én gang dagligt.
EMA-indikation	Biktarvy er indiceret til behandling af voksne, der er inficeret med human immundefekt virus 1 (hiv 1) uden nuværende eller tidligere påvist viral resistens overfor integrasehæmmerklassen, emtricitabin eller tenofovir.
Godkendelsesdato	12. december 2018
Offentliggørelsesdato	12. december 2018
Dokumentnummer	33921
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

3TC:	Lamivudin
ABC:	Abacavir
AE:	<i>Adverse event</i> (uønsket hændelse)
aids:	<i>Acquired immunodeficiency syndrome</i> (Erhvervet Immundefekt syndrom)
BIC:	Bictegravir
DGT:	Dolutegravir
FTC:	Emtricitabin
GRADE:	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
Hiv:	Human immundefektvirus
HR:	<i>Hazard Ratio</i>
IQR:	<i>Interquatile range</i>
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
NRTI	Nukleosid- og nukleotid-revers-transkriptasehæmmere
RR:	Relativ Risiko
TAF:	Tenofovir alafenamid

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	8
6.1.1	Gennemgang af studier.....	9
6.1.2	Resultater og vurdering	10
6.1.3	Evidensens kvalitet.....	18
6.1.4	Konklusion	19
7	Andre overvejelser.....	19
8	Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	20
9	Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	20
10	Relation til eksisterende behandlingsvejledning	20
11	Referencer.....	21
12	Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	23
13	Bilag 2: GRADE-evidensprofiler	24
13.1	Cochrane Risk of Bias	24
13.2	GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af bictegravir/emtricitabin/tenofovir alafenamid	27

1 Formål

Formålet med Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af bictegravir/emtricitabin/tenofovir alafenamid til voksne med human immundefektvirus (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 bictegravir/emtricitabin/tenofovir alafenamid 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-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 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- og nukleotid-revers-transkriptasehæmmere (NRTI’er). Backbone gives med et tredje stof, som enten er en non-nukleosid-revers-transkriptasehæmmer, 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’erne og integrasehæmmerne. NRTI-klassen inkluderer lægemidlerne lamivudin, abacavir, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamid og emtricitabin [6]. Integrasehæmmerklassen inkluderer dolutegravir, raltegravir, elvitegravir. Elvitegravir gives i kombination med boosterens cobicistat, som forøger den tid, elvitegravir er i blodet [7]. Det nye lægemiddel, bictegravir, tilhører integrasehæmmerklassen.

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 bictegravir/emtricitabin/tenofovir alafenamid

Bictegravir/emtricitabin/tenofovir alafenamid er en kombinationstablet bestående af det nye lægemiddel, bictegravir, som er en andengenerations-integrasehæmmer, og NRTI'erne emtricitabin og tenofovir alafenamid, der begge allerede er godkendt og markedsført.

Bictegravir/emtricitabin/tenofovir alafenamid er godkendt til behandling af voksne patienter med hiv-1-infektion uden aktuel eller tidligere påvist viral resistens over for integrasehæmmerklassen, emtricitabin eller tenofovir.

Bictegravir/emtricitabin/tenofovir alafenamid er tilgængelig som kombinationstablet á 50 mg bictegravir, 200 mg emtricitabin og 25 mg tenofovir alafenamid. Tabletten doseres én gang i døgnet. Behandlingen er som udgangspunkt livslang.

3 Metode

Ansøgningen er valideret af Medicinrådets sekretariat. Ansøger har anvendt og fulgt den metode, der er præspecificeret i protokollen, som er godkendt den 18. maj 2018.

Fagudvalget har bedt om, at bictegravir/emtricitabin/tenofovir alafenamid sammenlignes med en kombination af tre antiretrovirale lægemidler, hvor dolutegravir gives som tredjestof sammen med en valgfri backbone af to NRTI'er. Ansøger har sammenlignet med dolutegravir/abacavir/lamivudin og dolutegravir + emtricitabin/tenofovir alafenamid.

Metodiske opmærksomhedspunkter er beskrevet under afsnit 4 (Litteratursøgning) og afsnit 5 (Databehandling).

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, 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 således, at studier, der undersøger patienter, som skifter behandling, ikke tilføjer yderligere information, som er relevant for sammenligningen af behandlingsregimerne i vurderingen af merværdi [8].

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

4 Litteratursøgning

Ansøger har foretaget en systematisk litteratursøgning. Her fandt de to studier, GS-US-380-1489 og GS-US-380-1490, som opfylder kriterierne opstillet i protokollen. Begge studier er fase 3-studier og danner grundlag for Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi af bictegravir/emtricitabin/tenofovir. Hovedresultaterne og livskvalitetsdata er publiceret i 3 referencer (tabel 1).

Tabel 1. Publikationer inkluderet i analysen af den kliniske merværdi af bictegravir/emtricitabin/tenofovir alafenamid

Reference	Klinisk forsøg	NCT-nummer
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. Gallant et al. 2017. The Lancet. [9]	GS-US-380-1489, hovedanalyse	NCT02607930
Patient-Reported Symptoms Over 48 Weeks Among Participants in Randomized, Double-Blind, Phase III Non-inferiority Trials of Adults with HIV on Co-formulated Bictegravir, Emtricitabine, and Tenofovir Alafenamide versus Co-formulated Abacavir, Dolutegravir. Wohl et al. 2018. The Patient [10]	GS-US-380-1489, analyse af livskvalitetsdata	NCT02607930
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. Sax et al. 2017. The Lancet. [11]	GS-US-380-1490, hovedanalyse	NCT02607956

Ansøger identificerede desuden et fase 2-studie [12], som undersøger bictegravir/emtricitabin/tenofovir alafenamid. Studiet blev ekskluderet, fordi bictegravir blev givet i en anden dosis end den, der blev godkendt i EMA, og som er defineret i protokollen.

Ansøger har både søgt efter referencer om bictegravir/emtricitabin/tenofovir alafenamid, og referencer som kun omhandler komparator. Ansøger identificerer derfor flere artikler, end de medtager i analysen. Ansøger har søgt efter litteratur i to forskellige databaser med tre måneders mellemrum, og søgestrengene afveg fra hinanden. Desuden er ansøgers angivelse af antallet af inkluderede referencer ikke fuldt gennemskuelig. Medicinrådets sekretariat har eftertjekket ansøgers litteratursøgning og screening og har konkluderet, at al relevant litteratur er medtaget.

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 absolute og relative værdier for det enkelte effektmål. Den relative effekt beskrives med et estimat og et konfidensinterval, der sammenholdes med generiske væsentlighedskriterier. Den absolute 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 valideret databehandlingen i ansøgningen og har ikke fundet anledning til at foretage ændringer af beregninger foretaget af ansøger.

Da studierne stadig er i gang, er data for opfølgning ved uge 96 og 144 ikke opgjort endnu. Ansøger har således kun angivet data for opfølgning på 48 uger.

Alle anførte konfidensintervaller er angivet som 95 %-konfidensintervaller.

Absolutte effektforskelle for viral suppression er justeret for baseline hiv-RNA (≤ 100.000 vs. > 100.000 kopier/ml) og region (USA vs. ikke USA), som det fremgår i publikationerne. De resterende effektmål er ikke justeret for baselinekarakteristika.

Medicinrådets sekretariat har bemærkninger til ansøgningen påfølgende punkter:

- Ansøger har ikke foretaget metaanalyser, men har medtaget en alternativ poollet analyse. Fagudvalget har ikke benyttet denne analyse, fordi ansøger ikke har poollet resultater for komparatorarmene.
- Fagudvalget vurderer, at det er forsvarligt at foretage metaanalyser for effektmålene ”viral suppression” og ”viralt svigt”, da design, population og komparator i de to studier er sammenlignelige. Medicinrådets sekretariat og fagudvalget har derfor udarbejdet metaanalyser for effektmålene. Effekt-estimerne i metaanalyserne er ikke justeret for stratificerende faktorer. Metaanalyserne vil fungere som supplerende beslutningsgrundlag for fagudvalget.
- Ansøgningen indeholder data for effektmål, der ikke er efterspurgt i protokollen. Fagudvalget har ikke anvendt de data i vurderingen af behandlingsregimet.
- For effektmålet ”ikkealvorlige bivirkninger” har ansøger leveret data for ”alle bivirkninger”, hvilket fagudvalget har accepteret.
- Data fra hiv-symptom index, som måler patienternes livskvalitet, er ikke opgjort på den måde, fagudvalget definerede i protokollen. Derfor inddrages det fulde datasæt for Hiv Symptom Index-skalaen ikke i vurderingen.

6 Klinisk merværdi

6.1 Konklusion klinisk spørgsmål

Hvad er den kliniske merværdi af bictegravir/emtricitabin/tenofovir alafenamid til behandlingsnaive patienter med hiv-1-infektion sammenlignet med dolutegravir og to NRTI'er?

Fagudvalget vurderer, at bictegravir/emtricitabin/ tenofovir alafenamid til patienter med hiv-1-infektion giver **ingen klinisk merværdi** (moderat evidens kvalitet) sammenlignet med dolutegravir og to NRTI'er.

6.1.1 Gennemgang af studier

Karakteristika

GS-US-380-1489

GS-US-380-1489 (NCT02607930) er et randomiseret, dobbeltblindet, kontrolleret fase 3-studie, der er udformet til at påvise klinisk sammenlignelighed (non-inferioritet med en grænse på 12 %) for det primære effektmål. Studiet inkluderede patienter fra 122 centre i 9 forskellige lande.

Patienterne er randomiseret 1:1 til behandling med henholdsvis 50 mg bictegravir/200 mg emtricitabin/35 mg tenofovir alafenamid som kombinationstablet eller 50 mg dolutegravir/600 mg abacavir/300 mg lamivudin som kombinationstablet. Begge blev doseret én gang i døgnet. Randomisering er stratificeret efter antal hiv-RNA kopier per ml plasma, CD4-celletal og region (USA eller ikke-USA). I alt blev 631 patienter inkluderet.

Studiets blandede fase er stadig i gang og er planlagt at vare 144 uger. Dataindsamling for kontrolbesøg ved uge 48 er komplet.

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

GS-US-380-1490

GS-US-380-1490 (NCT02607956) er et randomiseret, dobbeltblindet, kontrolleret fase 3-studie, der er udformet til at påvise non-inferioritet for det primære effektmål. Studiet inkluderede patienter fra 126 centre i 10 forskellige lande.

Patienterne er randomiseret 1:1 til behandling med henholdsvis 50 mg bictegravir/200 mg emtricitabin/35 mg tenofovir alafenamid som kombinationstablet eller 50 mg dolutegravir i kombination med 200 mg emtricitabin/25 mg tenofovir alafenamid. Begge blev doseret én gang i døgnet. Randomisering var stratificeret efter hiv-RNA/ml, CD4 celletal og region. I alt blev 657 patienter inkluderet.

Studiets blandede fase er stadig i gang og er planlagt at vare 144 uger. Dataindsamling for kontrolbesøg ved uge 48 er komplet.

Studiets primære effektmål er andelen af patienter, der opnår hiv-RNA/ml < 50 ved 48 uger defineret ved FDA's snapshotanalyse

Population

I studierne GS-US-380-1489 og GS-US-380-1490 indgik behandlingsnaive patienter over 18 år med hiv-RNA/ml \geq 500. Ingen af patienterne havde dekomenseret cirrose.

Patienterne i GS-US-380-1489 havde en glomerular filtrationsrate \geq 50 ml/min og var negative for *HLA-B*5701*-allelen, som er forbundet med hypersensitivitet overfor abacavir. Ingen af patienterne havde hepatitis B.

Patienterne i GS-US-380-1490 havde en glomerular filtrationsrate \geq 30 ml/min. Se tabel 1 for baselinekarakteristika for studiepopulationen.

Tabel 2. Patientkarakteristika for GS-US-380-1489 og GS-US-380-1490

Intervention	GS-US-380-1489 [8]		GS-US-380-1490 [11]	
	B/F/TAF (N = 314)	DGT/ABC/3TC (N = 315)	B/F/TAF (N = 320)	DGT/F/TAF (N = 325)
Alder, år, median (IQR)	31 (18-71)	32 (18-68)	33 (27-46)	34 (27-46)
Kvinder, n (%)	29 (9 %)	33 (10 %)	40 (13 %)	37 (11 %)
Etnicitet: kaukasiere n (%)	180 (57 %)	179 (57 %)	183 (57 %)	195 (60 %)
BMI, median (IQR)	25,1 (22,4-28,7)	24,9 (22,5-29,1)	25,0 (22,2-28,3)	24,6 (22,2-28,0)
Hiv-RNA kopier, log ₁₀ c/ml, median (IQR)	4,42 (4,03-4,87)	4,51 (4,04-4,87)	4,43 (3,95-4,90)	4,45 (4,03-4,84)
CD4-celletal, celler/μl, median (IQR)	443 (299-590)	450 (324-608)	440 (289-591)	411 (297-597)
CD4-celletal, celler/μl ≥ 200 n (%)	278 (89 %)	283 (90 %)	276 (86 %)	291 (90 %)
CD4-celletal, celler/μl ≥ 350 (%)	209 (67 %)	225 (72 %)	209 (65 %)	214 (66 %)
Asymptomatisk hiv-infektion, CDC kategori, n (%)	286 (91 %)	286 (91 %)	286 (89 %)	288 (89 %)
Patienter med aids n, (%)	12 (4 %)	15 (5 %)	24 (8 %)	26 (8 %)

IQR: *interquartile range* dvs. interkvartilafstanden, B: bictegravir, F: emtricitabin, TAF: tenofovir alafenamid, DGT: dolutegravir, 3TC: lamivudin.

Fagudvalget finder, at studiepopulationerne er sammenlignelige og at der for begge studier ikke er nogen betydende forskelle i baselinekarakteristika mellem behandlingsarmene. Sammenlignet med den danske patientpopulation er der lidt større andel, som har CD4-celletal under 350 celler/μl. Jf. opgørelse fra Statens Serum Institut er der også en større andel af patienter med aids-definerende symptomer ved diagnose i den danske patientpopulation sammenlignet med studiepopulationen [2,13]. Der er tale om små forskelle, og fagudvalget vurderer, at studiepopulationerne kan overføres til den danske population.

6.1.2 Resultater og vurdering

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som henholdsvis 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 [14–16]. Både FDA og EMA anbefaler at benytte andelen af patienter, der opnår og fortsat har viral suppression, til at måle effekten af antiretrovirale behandlingsregimer [14,15]. Effektmålet er jævnfør FDA's snapshotalgoritme opgjort ved, hvor stor en andel af patienterne der opnår hiv-RNA < 50 kopier/ml ved uge 48.

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

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater	
			GS-US-380-1489 BIC/FTC/TAF vs. DTG/ABC/3TC	GS-US-380-1490 BIC/FTC/TAF vs. DTG+ FTC/TAF
Absolutte forskelle	5 procentpoint		-0,6 procentpoint [-4,8; 3,6]	-3,5 procentpoint [-7,9; 1,0]
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 = 0,99 [0,95; 1,04]	RR = 0,96 [0,92; 1,01]
	Negativ merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00		
Evidensens kvalitet	Moderat (se punkt 10.1.3)			

Første kolonne indeholder det i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder absolutte og relative effektforskelle [95 % konfidensinterval], 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). BIC: bictegravir, FTC: emtricitabin, TAF: tenofovir alafenamid, DTG: dolutegravir, ABC: abacavir, 3TC: lamivudin. RR; relativ risiko.

Generelt viser studierne høje rater af viral suppression, og derved at patienterne responderer på behandlingen.

For sammenligningen bictegravir/emtricitabin/tenofovir alafenamid vs. dolutegravir/abacavir/lamivudin opnår henholdsvis 92,4 % og 93 % af patienterne hiv-RNA < 50 kopier/ml. Den absolutte effektforskel er -0,6 procentpoint. For sammenligningen bictegravir/emtricitabin/tenofovir alafenamid vs. dolutegravir + emtricitabin/tenofovir alafenamid opnår henholdsvis 89 % og 93 % af patienterne hiv-RNA < 50 kopier/ml. Den absolutte effektforskel er -3,5 procentpoint. De absolutte effektforskelle overstiger ikke den mindste klinisk relevante forskel på 5 procentpoint.

Den relative risiko (RR) sammenlignet med dolutegravir/abacavir/lamivudin er 0,99 [0,95; 1,04], og den relative risiko sammenlignet med dolutegravir + emtricitabin/tenofovir alafenamid er 0,96 [0,92; 1,01]. De relative effektforskelle indplacerer bictegravir/emtricitabin/tenofovir alafenamid i kategorien for ingen merværdi, da konfidensintervallernes nedre grænse er ≤ 1,00.

Som supplerende information har Medicinrådets sekretariat foretaget en metaanalyse (figur 1). Det relative effektestimat på RR = 0,98 [0,95; 1,01] indplacerer også bictegravir/emtricitabin/tenofovir alafenamid i kategorien for ingen merværdi. Den absolutte risikoreduktion udregnes ud fra det relative effektestimat og medianen (og i dette tilfælde gennemsnittet) af incidensraten i komparatorarmen, som er 93 %. Den absolutte risikoreduktion bliver da 1,86 procentpoint (93 % - (0,98 * 93 %)). Det betyder, at raten af patienter, der opnår viral suppression er 1,86 procentpoint lavere hos patienter, der behandles med bictegravir/emtricitabin/tenofovir alafenamid. Denne forskel overstiger heller ikke den mindste klinisk relevante forskel.

Figur 1. Metaanalyse for andelen af patienter, der opnår plasma hiv RNA < 50 kopier/ml iht. til FDA's snapshot-analyse efter 48 uger.



Baseret på det tilgængelige data vurderer fagudvalget, at bictegravir/emtricitabin/tenofovir alafenamid har **ingen** klinisk merværdi sammenlignet med dolutegravir + 2 NRTI'er, hvad angår viral suppression.

Viralt svigt (kritisk)

Viralt svigt er defineret som hiv-RNA > 50 kopier/ml ved uge 48. Effektmålet er opgjort for per-protokolpopulationen, altså for de patienter, som har fået målt hiv-RNA ved uge 48, og som fortsat er i behandling. Dvs. opgørelsen inkluderer ikke patienter, som skifter eller ophører behandling pga. manglende effekt før uge 48, eller patienter der er udtrådt af studiet før uge 48 af andre årsager, og hvor deres sidste måling viser hiv-RNA > 50 kopier/ml.

Tabel 4. Vurdering af klinisk merværdi: andel af patienter, der har hiv RNA > 50 kopier/ml ved uge 48 (i per protokolanalyse)

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater	
			GS-US-380-1489 BIC/FTC/TAF vs. DTG/ABC/3TC	GS-US-380-1490 BIC/FTC/TAF vs. DTG+ FTC/TAF
Absolutte forskelle	3 procentpoint		-1,36 procentpoint [-3,24; 0,53]	0,73 procentpoint [-0,64; 2,09]
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 = 0,34 [0,07; 1,66]	RR = 3,16 [0,33; 30,2]
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00		
Evidensens kvalitet	Moderat (se punkt 10.1.3)			

Første kolonne indeholder det i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder absolutte og relative effektforskelle [95 % konfidensinterval], som indgår i Medicinrådets vurdering. BIC: bictegravir, FTC: emtricitabin, TAF: tenofovir alafenamid, DTG: dolutegravir, ABC: abacavir, 3TC: lamivudin RR; relativ risiko.

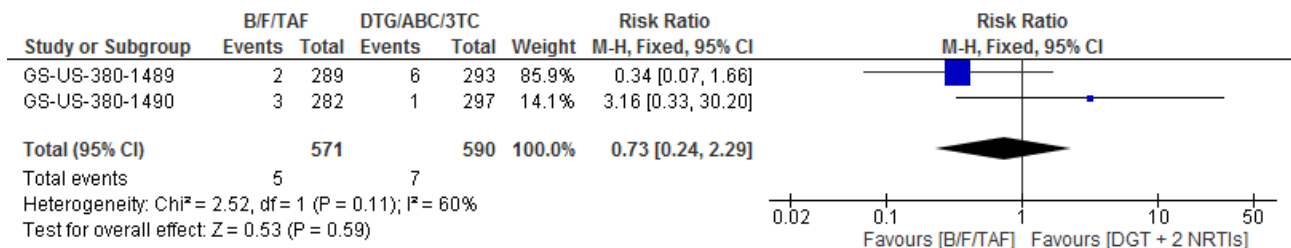
Generelt viser studierne, at meget få patienter oplever svigt.

For sammenligningen bictegravir/emtricitabin/tenofovir alafenamid vs. dolutegravir/abacavir/lamivudin oplever henholdsvis 2 (0,6 %) og 6 (1,9 %) patienter svigt defineret som målt hiv-RNA > 50 kopier/ml ved uge 48. Det vil sige, at 1,36 procentpoint færre patienter oplever viralt svigt i gruppen behandlet med bictegravir/emtricitabin/tenofovir alafenamid. Omvendt er det for sammenligningen bictegravir/emtricitabin/tenofovir alafenamid vs. dolutegravir + emtricitabin/tenofovir alafenamid, hvor henholdsvis 3 (1 %) og 1 (0,3 %) patienter oplever svigt. Det betyder, at der er 0,73 procentpoint færre i gruppen behandlet med dolutegravir + emtricitabin/tenofovir alafenamid, der oplever behandlingssvigt. De absolutte effektforskelle overstiger ikke den mindste klinisk relevante forskel på 3 procentpoint.

Den relative risiko sammenlignet med dolutegravir/abacavir/lamivudin er 0,34 [0,07; 1,66], og den relative risiko sammenlignet med dolutegravir + emtricitabin/tenofovir alafenamid er 3,16 [0,33; 30,2]. De relative effektforskelle indplacerer bictegravir/emtricitabin/tenofovir alafenamid i kategorien for ingen merværdi, da konfidensintervallernes nedre grænse er $\leq 1,00$.

Som supplerende information har Medicinrådets sekretariat foretaget en metaanalyse (figur 2). Det relative effekttestimat er 0,73 [0,24; 2,29]. Den absolutte forskel udregnes ud fra det relative effekttestimat og medianen (som i dette tilfælde også er gennemsnittet) af incidensraten i komparatorarmen, som er 1,2 %. $\left(\frac{0,34+2,09}{2}\right)$. Den absolutte risikoreduktion bliver da 0,3 procentpoint (1,2 % - (0,73 * 1,2 %)), hvilket betyder, at raten for viralt svigt er 0,3 procentpoint lavere hos patienter, der behandles med bictegravir/emtricitabin/tenofovir alafenamid.

Figur 2. Metaanalyse for andelen af patienter, der opnår plasma hiv RNA > 50 kopier/ml efter 48 uger



Baseret på det tilgængelige data vurderer fagudvalget, at bictegravir/emtricitabin/tenofovir alafenamid har **ingen** klinisk merværdi sammenlignet med dolutegravir + 2 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 har ønsket effektmålet opgjort som andelen af patienter, der har udviklet resistens ved 48 uger.

En subgruppe af patienter med hiv-RNA ≥ 50 kopier/ml opfyldte kriterierne for at blive testet for resistens (under 10 patienter i hver studiearm). Kun patienter, hvor der var biologisk rationale for, at patienten kunne have udviklet resistens, blev testet. Ingen af de testede patienter havde udviklet resistens, hvilket tyder på, at det gælder for begge regimer, at patienterne ikke udvikler resistens, som medfører, at behandlingen svigter.

Baseret herpå vurderer fagudvalget, at bictegravir/emtricitabin/tenofovir alafenamid har **ingen** klinisk merværdi sammenlignet med dolutegravir + 2 NRTI'er, hvad angår resistensudvikling.

Alvorlige bivirkninger (kritisk)

Alvorlige bivirkninger er ikke opgjort i studiet GS-US-380-1490 (bictegravir/emtricitabin/tenofovir alafenamid vs. dolutegravir + emtricitabin/tenofovir alafenamid), og ansøger har derfor kun leveret data for GS-US-380-1489 (bictegravir/emtricitabin/tenofovir alafenamid vs. dolutegravir/abacavir/lamivudin).

Tabel 5. Vurdering af klinisk merværdi: andel af patienter med alvorlige bivirkninger af studiemedicinen

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater	
			GS-US-380-1489 BIC/FTC/TAF vs. DTG/ABC/3TC	GS-US-380-1490 BIC/FTC/TAF vs. DTG+ FTC/TAF
Absolutte forskelle	2 procentpoint		0 procentpoint [-0,88;0,88]	Ikke rapporteret
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= 1,00 [0,06; 16,00]	
Evidensens kvalitet	Lav (se punkt 10.1.3)			

Første kolonne indeholder det i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder absolutte og relative effektforskelle [95 % konfidensinterval], som indgår i Medicinrådets vurdering. BIC: bictegravir, FTC: emtricitabin, TAF: tenofovir alafenamid, DTG: dolutegravir, ABC: abacavir, 3TC: lamivudin RR; relativ risiko.

Kun én patient i hver studiearm oplever alvorlige bivirkninger relateret til studiemedicinen. Den absolutte forskel er estimeret til 0 procentpoint. Den absolutte effektforskel overstiger ikke den mindste klinisk relevante forskel på 2 procentpoint.

Den relative effektforskel (RR: 1,00 [0,06; 16,00]) lever op til kriteriet for ingen klinisk merværdi, da konfidensintervallets øvre grænse er $\geq 1,00$.

På baggrund af det tilgængelige data vurderer fagudvalget, at bictegravir/emtricitabin/tenofovir alafenamid har **ingen** klinisk merværdi sammenlignet med dolutegravir + 2 NRTI'er, hvad angår alvorlige bivirkninger.

Behandlingsophør pga. uønskede hændelser (vigtig)

Tabel 6. Vurdering af klinisk merværdi: andel af patienter med behandlingsophør pga. uønskede hændelser ved 48 uger

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater	
			GS-US-380-1489 BIC/FTC/TAF vs. DTG/ABC/3TC	GS-US-380-1490 BIC/FTC/TAF vs. DTG+ FTC/TAF
Absolutte forskelle	5 procentpoint		-1,3 procentpoint [-2,65; 0,11]	1,25 procentpoint [-0,23; 2,74]
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= 0,11 [0,01; 2,06]	RR= 5,08 [0,60; 43,23]
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00		
Evidensens kvalitet	Moderat (se punkt 10.1.3)			

Første kolonne indeholder det i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder absolutte og relative effektforskelle [95 % konfidensinterval], som indgår i Medicinrådets vurdering. BIC: bictegravir, FTC: emtricitabin, TAF: tenofovir alafenamid, DTG: dolutegravir, ABC: abacavir, 3TC: lamivudin RR; relativ risiko.

I studiet GS-US-380-1489 ophører fire patienter med behandling, fordi de oplever uønskede hændelser. Alle fire patienter behandles med dolutegravir/abacavir/lamivudin, hvilket svarer til en absolut risikoreduktion på -1,3 procentpoint til fordel for bictegravir/emtricitabin/tenofovir alafenamid. I studiet GS-US-380-1490 ophører seks patienter med behandling, fordi de oplever uønskede hændelser. Fem af patienterne behandles med bictegravir/emtricitabin/tenofovir alafenamid. Det vil sige, at der er en absolut risikoreduktion på 1,25 procentpoint til fordel for dolutegravir + emtricitabin/tenofovir alafenamid. De absolutte effektforskelle overstiger ikke den mindste klinisk relevante forskel på 5 procentpoint.

Den relative risiko sammenlignet med dolutegravir/abacavir/lamivudin er 0,11 [0,01; 2,06], og den relative risiko sammenlignet med dolutegravir + emtricitabin/tenofovir alafenamid er 5,08 [0,60; 43,23]. De relative effektforskelle indplacerer bictegravir/emtricitabin/tenofovir alafenamid i kategorien for ingen merværdi, da konfidensintervallernes nedre grænse er ≤ 1,00.

På baggrund af det tilgængelige data vurderer fagudvalget, at bictegravir/emtricitabin/tenofovir alafenamid har **ingen** klinisk merværdi sammenlignet med dolutegravir + 2 NRTI'er, hvad angår behandlingsophør pga. uønskede hændelser.

Ikkealvorlige bivirkninger (vigtig)

Ansøger har ikke leveret data for andelen af patienter, som får ikkealvorlige bivirkninger, da disse ikke er opgjort i de inkluderede studier. I stedet har ansøger leveret data for alle bivirkninger, der vurderes at være relateret til studiemedicinen. Da ganske få patienter (< 1%) oplever alvorlige bivirkninger relateret til studiemedicinen, vurderer fagudvalget, at det leverede data vil afspejle andelen af patienter, som oplever ikkealvorlige bivirkninger. Fagudvalget vurderer derfor, at den forhåndsbestemte mindste klinisk relevante forskel ikke skal justeres

Table 7. Vurdering af klinisk merværdi: andel af patienter med ikkealvorlige bivirkninger af studiemedicinen

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater	
			GS-US-380-1489 BIC/FTC/TAF vs. DTG/ABC/3TC	GS-US-380-1490 BIC/FTC/TAF vs. DTG+ FTC/TAF
Absolutte forskelle	10 procentpoint		-14,2 [-21,5; -6,93]	-7,73 [-14,05; -1,40]
Relative forskelle	Stor merværdi	Ikke muligt		
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,80		
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 0,90	RR= 0,65 [0,51; 0,81]	
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. ≥ 0,90		RR=0,70 [0,52; 0,94]
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00		
Evidensens kvalitet	Moderat (se punkt 10.1.3)			

Første kolonne indeholder det i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder absolutte og relative effektforskelle [95 % konfidensinterval], som indgår i Medicinrådets vurdering. BIC: bictegravir, FTC: emtricitabin, TAF: tenofovir alafenamid, DTG: dolutegravir, ABC: abacavir, 3TC: lamivudin RR; relativ risiko.

I studiet GS-US-380-1489 oplever 26 % og 40 % af patienterne behandlet med henholdsvis bictegravir/emtricitabin/tenofovir alafanamid og dolutegravir/abacavir/lamivudine ikkealvorlige bivirkninger. Den absolutte forskel er -14 procentpoint til fordel for bictegravir/emtricitabin/tenofovir alafanamid. Resultatet overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 10 procentpoint. Den relative risiko er 0,65 [0,51; 0,81]. Det indplacerer bictegravir/emtricitabin/tenofovir alafanamid i kategorien for lille klinisk merværdi, da konfidensintervallets øvre grænse er < 0,90. Forskellen på frekvensen er hovedsagelig drevet af, at flere patienter behandlet med dolutegravir/abacavir/lamivudine får kvalme. Baseret på klinisk erfaring vurderer fagudvalget, at det kan skyldes, at regimet indeholder abacavir.

I studiet GS-US-380-1490 er der også færre patienter, der oplever ikkealvorlige bivirkninger ved behandling med bictegravir/emtricitabin/tenofovir alafanamid. Ca. 18 % af patienterne behandlet med bictegravir/emtricitabin/tenofovir alafanamid oplever bivirkninger, mens ca. 26 % af patienterne behandlet med dolutegravir + emtricitabin/tenofovir alafenamid oplever bivirkninger. Den absolutte forskel er -8 procentpoint til fordel for bictegravir/emtricitabin/tenofovir. Dette overstiger ikke den mindste klinisk relevante forskel. Den relative risiko er 0,70 [0,52; 0,94]. Det relative effektestimat indplacerer bictegravir/emtricitabin/tenofovir i kategorien for ingen klinisk merværdi, da konfidensintervallets øvre grænse er ≥ 0,90.

For begge studier var resultaterne for både de absolutte og relative forskelle mellem de to grupper signifikant forskellige. Da den absolutte forskel GS-US-380-1490 er tæt på den forhåndsdefinerede mindste klinisk relevante forskel, indikerer resultaterne samlet set for begge studier, at frekvensen af ikkealvorlige bivirkninger er lavere, når patienter behandles med bictegravir/emtricitabin/tenofovir.

Afhængig af hvilken backbone der vælges sammen med dolutegravir, nedsætter bictegravir/emtricitabine/tenofovir muligvis frekvensen af bivirkninger i forskellig grad.

På baggrund af det tilgængelige data vurderer fagudvalget, at bictegravir/emtricitabin/tenofovir giver en lille klinisk merværdi sammenlignet med dolutegravir + 2 NRTI'er, hvad angår ikkealvorlige bivirkninger.

Kvalitativ vurdering af bivirkninger, knogletæthed og lipidprofil (vigtig)

Fagudvalget har bedt ansøger om at beskrive lægemidlernes bivirkningsprofil, og hvordan behandlingerne påvirker patienternes knogletæthed og lipidprofil.

Baseret på observerede bivirkninger fra studierne, lipidprofiler og knoglemineraldensiteter i de to studier vurderer fagudvalget, at regimerne er sammenlignelige. Effektmålet tildeles ikke en merværdikategori.

Bivirkninger

Generelt gælder det, at størstedelen af de rapporterede bivirkninger er lette eller moderate (sværhedsgrad 1 eller 2). Men da behandlingen er livslang, finder fagudvalget, at også ikkealvorlige bivirkninger er af stor betydning for patienten.

I studierne var de mest frekvente bivirkninger hovedpine, diarré, træthed, øvre luftvejsinfektioner og kvalme.

I GS-US-380-1489-studiet var der 13 procentpoint færre, der fik kvalme, når de blev behandlet med bictegravir/emtricitabin/tenofovir alafenamid sammenlignet med dolutegravir/lamivudin/abacavir. Baseret på klinisk erfaring vurderer fagudvalget, at det kan skyldes, at regimet indeholder abacavir.

Patientens rapportering af kvalme indgår i Hiv Symptom Index-skalaen, der måler patienternes livskvalitet baseret på patienternes oplevelse af bivirkninger. Fagudvalget bemærker, at data for denne skala tyder på, at kvalmen er forbigående for en andel af patienterne. Ved uge 4 og 12 er der signifikant forskel mellem studiearmene for patienter, der oplever kvalme. Ved uge 48 er forskellen ikke længere signifikant.

Udover kvalme var frekvensen af bivirkningerne sammenlignelig mellem de to studiearme. Fagudvalget finder, at bictegravir/emtricitabin/tenofovir alafenamid kan tilbyde en merværdi sammenlignet med dolutegravir/lamivudin/abacavir alene baseret på frekvensen af kvalme.

Fagudvalget finder overordnet, at der ikke er væsentlige forskelle i bivirkningsprofilerne for bictegravir/emtricitabin/tenofovir alafenamid og dolutegravir + 2 NRTI'er.

Knogletæthed

Knogletæthed er opgjort i studiet GS-US-380-1489. Den gennemsnitlige procentvise ændring fra baseline af knogletæthed i hofte og rygsøjle var sammenlignelig mellem de to regimer. Hvad angår knogletæthed vurderer fagudvalget derfor, at bictegravir/emtricitabin/tenofovir alafenamid ikke er klinisk betydende forskellig fra dolutegravir/lamivudin/abacavir. Denne vurdering er i overensstemmelse med Biktarys EPAR. Regimet dolutegravir/lamivudin/abacavir er ikke tidligere blevet forbundet med knogletoksicitet [17].

Lipid profil

Patienters lipidprofil er opgjort i GS-US-380-1489 og GS-US-380-1490. Ved 48 uger var medianværdien for totalt kolesterol, LDL, triacylglycerider og HDL sammenlignelige mellem studiearmene i de to studier. Fagudvalget finder derfor, at der ikke er klinisk betydende forskelle mellem de to regimer, hvad angår deres påvirkning af patienters lipidprofil.

Livskvalitet (vigtig)

Ansøger har leveret data for SF-36, som fagudvalget har efterspurgt.

Tabel 8. Vurdering af klinisk merværdi: forskelle i ændring fra baseline i global scores på SF-36 efter 48 uger

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Medicinrådets vurdering BIC/FTC/TAF vs. DTG/ABC/3TC
Absolutte forskelle fra baseline ved uge 48	0,5 SD point	Median (IQR) SF-PCS: 0,1 (-3,3 - 3,1) vs. 0,2 (-2,6 - 2,8) Median (IQR): SF-MCS: 2,3 (-1,6 - 9,0) vs. 2,1 (-4,0 - 7,0)
Evidensens kvalitet	lav	

Første kolonne indeholder det i protokollen og metodehåndbogen præspecifiserede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data fra ansøgningen, som indgår i Medicinrådets vurdering. IQR: *interquartile range*, SF-PSC: *physical component summary score* i SF-36 spørgeskemaet. SF-MCS: *mental component summary score* i SF-36 spørgeskemaet.

Ansøger har leveret data for SF-36 som medianen af ændring fra baseline og interkvartilafstanden ved 48 uger. Dette indikerer, at data ikke er normalfordelt, og den mindste klinisk relevante forskel ikke kan udregnes. En stigning på SF-36-skalaen indikerer bedre livskvalitet. For behandling med bictegravir/emtricitabin/tenofovir alafenamid og dolutegravir/lamivudin/abacavir var medianændringen fra baseline henholdsvis 0,1 og 0,2 for den fysiske score og 2,3 og 2,1 point for den mentale score. Ændringerne er ikke signifikant forskellige mellem grupperne (p-værdi henholdsvis 0,85 og 0,09).

Fagudvalget vurderer, at data indikerer, at livskvaliteten ikke er forskellig mellem behandlingerne.

På baggrund af det spinkle datagrundlag vurderer fagudvalget, at bictegravir/emtricitabin/tenofovir alafenamid har **ikke dokumenterbar** klinisk merværdi, hvad angår livskvalitet.

6.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for klinisk spørgsmål 1 er samlet set **moderat**. Overvejelser vedrørende vurdering af evidensens kvalitet kan ses i bilag 2.

Evidensens kvalitet er bestemt ud fra den laveste vurdering af evidensens kvalitet for de kritiske effektmål. Evidensens kvalitet er ikke vurderet for effektmål, der har ikkedokumenterbar merværdi.

6.1.4 Konklusion

Fagudvalget vurderer, at bictegravir/emtricitabin/tenofovir alafenamid giver **ingen klinisk merværdi** for patienter med hiv-1-infektion sammenlignet med dolutegravir + 2 NRTI'er (moderat evidens kvalitet).

Nedenfor ses et overblik over den kliniske merværdi af bictegravir/emtricitabin/tenofovir alafenamid for hvert effektmål.

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

Fagudvalget har lagt vægt på, at begge regimer viser en god effekt, og at de ikke er forbundet med udvikling af resistens. Dertil er begge lægemidler forbundet med få alvorlige bivirkninger. Fagudvalget bemærker, at der kan være forskel i frekvensen af kvalme, afhængigt af hvilken backbone dolutegravir gives med, men ikke i sådan grad at det påvirker den samlede merværdi-kategorisering. Evidensens kvalitet er moderat.

Baseret på data for behandlingsnaive patienter har fagudvalget tildelt bictegravir/emtricitabin/tenofovir alafenamid **ingen** klinisk merværdi. 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 integrasehæmmere eller NRTI'er.

7 Andre overvejelser

Nemhed for patienten

Bictegravir/emtricitabin/tenofovir alafenamid tages som en tablet én gang dagligt. Dolutegravir kan både administreres som enkeltstof-tablet eller i kombinationstabletten lamivudin/abacavir/dolutegravir én gang dagligt. Både bictegravir/emtricitabin/tenofovir alafenamid og lamivudin/abacavir/dolutegravir kan tages med eller uden mad. Lamivudin/abacavir/dolutegravir kombinationstabletten er større end bictegravir/emtricitabin/tenofovir alafenamid kombinationstabletten og har en størrelse, som bevirker, at nogle patienter foretrækker en anden behandling.

Fordelen ved både intervention og komparator er, at de ikke kræver farmakologisk boostning, hvilket betyder, at der er få interaktioner.

Praktiske forhold

Før abacavir administreres, skal patienten screenes for *HLA*B5701*-allelen, som er forbundet med overfølsomhedsreaktioner overfor abacavir. Indtil prøvesvaret foreligger, behandles patienten med et regime, der ikke indeholder abacavir. Hvis patienten ikke har *HLA*B5701*-allelen, skiftes behandlingen. På kort sigt kan skiftet have betydning for nemhed af behandlingen for patienten og behandler.

Patienter med hepatitis B kan behandles med bictegravir/emtricitabin/tenofivor alafenamid.

Bictegravir/emtricitabin/tenofivor alafenamid kan ikke anvendes til gravide kvinder eller kvinder med graviditetsønske.

Længden og mængden af observationstid

Behandling med antiretrovirale lægemidler er som udgangspunkt livslang. For andre antiretrovirale lægemidler har fagudvalget erfaring med, at den fulde bivirkningsprofil først er fuldt afdækket efter flere års observationstid. Da der endnu kun er 48 ugers opfølgningstid for bictegravir/emtricitabin/tenofivor alafenamid, er langtidseffekterne ukendte.

8 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget vurderer, at bictegravir/emtricitabin/tenofivor alafenamid giver **ingen klinisk merværdi** for patienter med hiv-1-infektion sammenlignet med dolutegravir + 2 NRTI'er (moderat evidens kvalitet).

9 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Medicinrådet vurderer, at bictegravir/emtricitabin/tenofivor alafenamid giver **ingen klinisk merværdi** for patienter med hiv-1-infektion sammenlignet med dolutegravir + 2 NRTI'er (evidens kvaliteten er moderat).

10 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

RADS har udarbejdet en behandlingsvejledning for behandling af patienter med hiv-1-infektion.

Fagudvalget vurderer, at bictegravir/emtricitabin/tenofivor alafenamid på nuværende tidspunkt ikke kan ligestilles med de behandlingsregimer, der er ligestillede i RADS' behandlingsvejledning. Denne vurdering er baseret på, at der endnu kun er studier med kort opfølgningstid for bictegravir/emtricitabin/tenofivor alafenamid, og at langtidseffekterne, specielt hvad angår bivirkningsprofil, derfor ikke er fuldt afdækkede. For andre antiretrovirale lægemidler har fagudvalget erfaring med, at den fulde bivirkningsprofil først er fuldt afdækket efter flere års observationstid.

Fagudvalget finder det vigtigt, at der tages stilling til spørgsmålet om ligestilling, når der er længere opfølgningsdata for bictegravir/emtricitabin/tenofivor alafenamid fra de kliniske studier. På det tidspunkt forventer fagudvalget også, at der foreligger data fra lægemidlets anvendelse i klinisk praksis.

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. Gallant J, Lazzarin A, Mills A, Orkin C, Podzamczer 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>
10. Wohl D, Clarke A, Maggiolo F, Garner W, Laouri M, Martin H, et al. Patient-Reported Symptoms Over 48 Weeks Among Participants in Randomized, Double-Blind, Phase III Non-inferiority Trials of Adults with HIV on Co-formulated Bictegravir, Emtricitabine, and Tenofovir Alafenamide versus Co-formulated Abacavir, Dolutegravir, Patient [internet]. 2018;(0123456789):1–13. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1007/s40271-018-0322-8>
11. 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-inferiority trial. Lancet. 2017;390(10107):2073–82.
12. Sax PE, DeJesus E, Crofoot G, Ward D, Benson P, Dretler R, et al. Bictegravir versus dolutegravir, each with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 2 trial. Lancet HIV [internet]. 2017;4(4):e154–60. Tilgængelig fra: [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018\(17\)30016-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018(17)30016-4)
13. Statens Serum Institut. Årsopørelse HIV 2017 [internet]. Tilgængelig fra: [https://www.ssi.dk/Smitteberedskab/Om overvaagning/AARlige opgoerelser over sygdomsforekomst/Hiv 2017.aspx](https://www.ssi.dk/Smitteberedskab/Om%20overvaagning/AARlige%20opgoerelser%20over%20sygdomsforekomst/Hiv%202017.aspx)
14. 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>

15. European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection. Bd. 44. 2016.
16. 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.
17. EMA. Biktarvy EPAR Assessment report [internet]. Bd. 44. 2018. Tilgængelig fra:
https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/biktarvy-epar-public-assessment-report_en.pdf

12 Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende hiv/aids

<i>Formand</i>	<i>Indstillet af</i>
Ann-Brit Eg Hansen <i>Overlæge, klinisk lektor</i>	Lægevidenskabelige Selskaber
<i>Medlemmer</i>	<i>Udpeget af</i>
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 Thea Christensen (projekt- og metodeansvarlig) Ditte Marie Irwin-Clugston (projektdeltager) Ilse Linde (koordinator) Jan Odgaard-Jensen (biostatistikere) Bettina Fabricius Christensen (informationsspecialist) Kirsten Holdt Henningsen (teamleder)

13 Bilag 2: GRADE-evidensprofiler

13.1 Cochrane Risk of Bias

Studie: GS-US-380-1489

Risk of bias	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (selection bias)	• Lav risiko for bias	Patienter blev blockrandomiseret 1:1 vha. en computergenereret allokeringssekvens i en blokstørrelse på 4. Randomisering var stratificeret efter de vigtigste confoundere (HIV-1 RNA ($\leq 100\,000$ kopier/mL, $> 100\,000$ til $\leq 400\,000$ kopier/mL, eller $> 400\,000$ kopier/mL), CD4 cellletal (< 50 celler/ μ L, 50–199/per μ L, eller ≥ 200 celler/ μ L), og region (USA eller ex-USA).
Allocation concealment (selection bias)	• Lav risiko for bias	Sekvensen var computergenereret. Det er ikke angivet, om allokeringen var centraliseret.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	• Lav risiko for bias	
Viral-suppression/viralt svigt (Hiv-RNA)	• Lav risiko for bias	Laboratorie-værdien vil ikke være påvirket af blinding.
Bivirkninger/AE	• Lav risiko for bias	Studiet var dobbeltblindet. Blindingen er forsøgt holdt, ved at patienter i begge behandlingsarme har fået aktiv behandling og matchende placebo-behandling. Det fremgår specifikt, at patienter var blindet (<i>participants will continue masked treatment with visits every 12 weeks until week 144.</i>). Da studiet er dobbeltblindet, formodes det, at den læge, som kontrollerer patienten, også var blindet.
Livskvalitet	• Lav risiko for bias	Patienter var blindet som beskrevet for bivirkninger/AE ovenfor.
Bone mineral density	• Lav risiko for bias	Det forventes ikke, at måden scanningen udføres, bliver påvirket af blinding.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	• Lav risiko for bias	
Viral-suppression/viralt svigt (hiv-RNA)	• Lav risiko for bias	Laboratorieværdien vil ikke være påvirket af blinding.
Bivirkninger/AE	• Lav risiko for bias	Studiet var dobbeltblindet. Blindingen er forsøgt holdt, ved at patienter i begge behandlingsarme har fået aktiv behandling og matchende placebo-behandling. Det fremgår specifikt, at patienter var blindet (<i>participants will continue masked treatment with visits every 12 weeks until week 144.</i>). Da studiet er dobbeltblindet, formodes det, at den læge, som kontrollerer patienten, også var blindet.
Livskvalitet	• Lav risiko for bias	Patienter var blindet som beskrevet for bivirkninger/AE ovenfor.
Bone mineral density	• Lav risiko for bias	Et centraliseret center blindet for behandlingsallokering evaluerede scanningerne.
Incomplete outcome data (attrition bias)	• Lav risiko for bias	To patienter i interventionsarmen, som blev randomiseret, modtog ikke behandling og er ikke

		medtaget i analyserne. Det er under 1 % af antallet af patienter i hver arm.
Selective reporting (reporting bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Uklar risiko for bias</u> 	Absolutte effektforskelle for virologisk respons er justeret for stratificering. De resterende effektestimater, som fagudvalget har benyttet i deres vurdering, er udregnet ved en ikke-stratificeret metode. Det kan ikke forudsiges, om dette vil skævvride resultatet og i givet fald i hvilken retning. Dog er der lille forskel mellem justerede og ikke justerede resultater for virologisk respons.
Other bias	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	

Studie: GS-US-380-1490

Risk of bias	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Patienter blev blockrandomiseret 1:1 vha. en computergenereret allokeringsekvens i en blokstørrelse på 4. Randomisering var stratificeret efter de vigtigste confoundere (HIV-1 RNA ($\leq 100\,000$ kopier/mL, $>100\,000$ til $\leq 400\,000$ kopier/mL, eller $>400\,000$ kopier/mL), CD4 celletal (<50 celler/ μ L, 50–199/per μ L, eller ≥ 200 celler/ μ L), og region (USA eller ex-USA).
Allocation concealment (selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Sekvensen var computergenereret. Det er ikke angivet, om allokeringen var centraliseret.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	
Viral-suppression/viralt svigt (Hiv-RNA)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Laboratorie-værdien vil ikke være påvirket af blinding.
Bivirkninger/AE	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Studiet var dobbeltblindet. Blindingen er forsøgt holdt, ved at patienter i begge behandlingsarme har fået aktiv behandling og matchende placebo-behandling. Det fremgår specifikt, at patienter var blindet (<i>participants will continue masked treatment with visits every 12 weeks until week 144.</i>). Da studiet er dobbeltblindet, formodes det, at den læge, som kontrollerer patienten, også var blindet.
Livskvalitet	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Patienter var blindet som beskrevet for bivirkninger/AE ovenfor.
Bone mineral density	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Det forventes ikke, at måden, scanningen udføres, bliver påvirket af blinding.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	
Viral-suppression/viralt svigt (hiv-RNA)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Laboratorieværdien vil ikke være påvirket af blinding.
Bivirkninger/AE	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Studiet var dobbeltblindet. Blindingen er forsøgt holdt ved, at patienter i begge behandlingsarme har fået aktiv behandling og matchende placebo-behandling. Det fremgår specifikt, at patienter var blindet (<i>participants will continue masked treatment with visits every 12 weeks until week 144.</i>). Da studiet er dobbeltblindet, formodes det, at den læge, som kontrollerer patienten, også var blindet.

Livskvalitet	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Patienter var blindet som beskrevet for bivirkninger/AE ovenfor.
Bone mineral density	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Et centraliseret center blindet for behandlingsallokering evaluerede scanningerne.
Incomplete outcome data (attrition bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Syv patienter i interventionsarmen og fem patienter i kontrolarmen, som blev randomiseret, modtog ikke behandling og er ikke medtaget i analyserne. Det er under 5% af antallet af patienter i hver arm.
Selective reporting (reporting bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Uklar risiko for bias</u> 	Absolutte effektforskelle for virologisk respons er justeret for stratificering. De resterende effektestimater, som fagudvalget har benyttet i deres vurdering, er udregnet ved en ikke-stratificeret metode. Det kan ikke forudsiges, om dette vil skævvride resultatet og i givet fald i hvilken retning. Dog er der lille forskel mellem justerede og ikke justerede resultater for virologisk respons.
Other bias	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	

13.2 GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af bictegravir/emtricitabin/tenofovir alafenamid

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	B/F/TAF	NRTIs og dolutegravir	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Viral suppression (follow up: mean 48 weeks)												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	576/634 (90.9%)	595/640 (93.0%)	RR 0.98 (0.95 to 1.01)	19 fewer per 1.000 (from 9 more to 46 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Viralt svigt (follow up: mean 48 weeks)												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	5/571 (0.9%)	7/590 (1.2%)	RR 0.73 (0.24 to 2.29)	3 fewer per 1.000 (from 9 fewer to 15 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Alvorlige bivirkninger (follow up: mean 48 weeks)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	1/314 (0.3%)	1/315 (0.3%)	RR 1.00 (0.06 to 16.00)	0 fewer per 1.000 (from 3 fewer to 48 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Resistensudvikling ikke-poolede analyser (follow up: mean 48 weeks) – antaget at dem der ikke testes er negative for resistens												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^b	none	GS-US-380-1489	GS-US-380-1489	GS-US-380-1489	-	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
							0/314 (0%)	0/315 (0%)	OR 1.00 (0.02 to 50.70)			
							GS-US-380-1490	GS-US-380-1490	GS-US-380-1490			
							0/320 (0%)	0/325 (0%)	OR 1.01 (0.02 to 50.70)			
Behandlingsophør pga. uønskede hændelser: ikke-poolede analyser (follow up: mean 48 weeks)												

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	B/F/TAF	NRTIs og dolutegravir	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^b	none	<u>GS-US-380-1489</u>	<u>GS-US-380-1489</u>	<u>GS-US-380-1489</u>	<u>GS-US-380-1489</u>	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
							0/314 (0.0%)	4/315 (1.3%)	RR 0.11 (0.01 to 2.06)	11 fewer per 1.000 (from 13 fewer to 13 more)		
							<u>GS-US-380-1490</u>	<u>GS-US-380-1490</u>	<u>GS-US-380-1490</u>	<u>GS-US-380-1490</u>		
							5/320 (1.6%)	1/325 (0.3%)	RR 5.08 (0.60 to 43.23)	13 more per 1.000 (from 1 fewer to 130 more)		
ikkealvorlige bivirkninger: ikke-poolede analyser (follow up: mean 48 weeks)												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^c	none	<u>GS-US-380-1489</u>	<u>GS-US-380-1489</u>	<u>GS-US-380-1489</u>	<u>GS-US-380-1489</u>	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
							82/314 (26.1%)	127/315 (40.3%)	RR 0.65 (0.51 to 0.81)	141 fewer per 1.000 (from 77 fewer to 198 fewer)		
							<u>GS-US-380-1490</u>	<u>GS-US-380-1490</u>	<u>GS-US-380-1490</u>	<u>GS-US-380-1490</u>		
							57/320 (17.8%)	83/325 (25.5%)	RR 0.70 (0.52 to 0.94)	77 fewer per 1.000 (from 15 fewer to 123 fewer)		
Livskvalitet												
Ikke vurderet												

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

Forklaringer

- Da der kun er data fra et studie, er det usikkert, om dette studie estimerer den sande størrelse af effekten.
- Kriterierne for "optimal information size" er ikke opfyldt for at undersøge, om der er en forskel mellem de to grupper, der er så stor som den mindste klinisk relevante forskel.
- De to forskellige studier kvalificerer til to forskellige kategoriseringer af klinisk merværdi.