

Baggrund for Medicinrådets anbefaling vedrørende dolutegravir/ lamivudin som mulig standardbehandling til hiv-1-infektion

Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser kan anbefales som mulig standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Om anbefalingen

Anbefalingen er Medicinrådets vurdering af, om lægemidlets samlede pris er rimelig, når man sammenligner den med lægemidlets værdi for patienterne.

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

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	20. november 2019
Ikrafttrædelsesdato	20. november 2019
Dokumentnummer	62990
Versionsnummer	1.0

© Medicinrådet, 2019. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 20. november 2019

Indhold

1	Lægemiddelinformationer	3
2	Medicinrådets anbefaling.....	3
3	Formål.....	4
4	Baggrund.....	4
4.1	Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering.....	4
5	Medicinrådets vurdering af samlet værdi	4
6	Høring.....	4
7	Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag	5
8	Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed.....	5
9	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	6
10	Versionslog.....	7
11	Bilag.....	8

1 Lægemiddelinformationer

Lægemidlets oplysninger	
Handelsnavn	Dovato
Generisk navn	Dolutegravir/lamivudin
Firma	GSK
ATC-kode	J05AR
Virkningsmekanisme	Dolutegravir tilhører gruppen af integrasehæmmere, som hæmmer den hiv-kodede integrase, hvorved den hæmmer integration af hiv-DNA. Lamivudin tilhører gruppen af nukleosid- og nukleotid-revers-transkriptasehæmmere (NRTI'er), som hæmmer den hiv-specifikke RNA-afhængige DNA-polymerase, som omsætter det virale RNA til DNA.
Administration/dosis	Administreres som kombinationstablet indeholdende 50 mg dolutegravir og 300 mg lamivudin én gang i døgnet.
EMA-indikation	<i>Dovato is indicated for the treatment of Human Immunodeficiency Virus type 1 (HIV-1) infection in adults and adolescents above 12 years of age weighing at least 40 kg, with no known or suspected resistance to the integrase inhibitor class, or lamivudine.</i>

2 Medicinrådets anbefaling

Medicinrådet **anbefaler** dolutegravir/lamivudin som mulig standardbehandling til patienter med hiv-1-infektion, der ikke har påvist eller mistænkt viral resistens til gruppen af integrasehæmmere og lamivudin.

Medicinrådet finder dog, at dolutegravir/lamivudin ikke bør anvendes til behandlingsnaive patienter med lavt CD4-celletal eller aids-definerende sygdom grundet usikkerhed omkring effekten i denne patientpopulation.

Medicinrådet finder, at der er et rimeligt forhold mellem den samlede værdi af dolutegravir/lamivudin og omkostningerne forbundet med behandling sammenlignet med dolutegravir og to nukleosid- eller nukleotid-revers-transkriptasehæmmere.

Medicinrådet har i 2019 igangsat udarbejdelse af en behandlingsvejledning for hiv. Indtil Medicinrådet har udarbejdet en behandlingsvejledning, anbefales det, at regionerne, under hensyntagen til den godkendte indikation og population, vælger det regime, der er forbundet med de laveste omkostninger.

Det kliniske spørgsmål, som ligger til grund for anbefalingen, er som følger:

Hvad er værdien af dolutegravir/lamivudin til voksne patienter med hiv-1-infektion uden påvist eller mistænkt viral resistens til gruppen af integrasehæmmere og lamivudin sammenlignet med dolutegravir og to NRTI'er?

3 Formål

Formålet med Baggrund for Medicinrådets anbefaling vedrørende dolutegravir/lamivudin som mulig standardbehandling til hiv-1-infektion er at skabe gennemsigtighed om det materiale, der ligger til grund for Medicinrådets anbefaling.

4 Baggrund

Hiv-1-infektion er en kronisk infektion med human immundefektvirus (hiv). Hiv angriber immunforsvaret ved at inficere de hvide blodlegemer, som kaldes CD4-celler. Hvis infektionen ikke behandles, vil den inficerede persons immunforsvar gradvist svækkes. Det kan resultere i, at personen udvikler aids, som uden behandling er dødelig.

Antallet af nydiagnosticerede hiv-patienter i Danmark har i mange år ligget stabilt mellem 200 og 300 personer. I 2016 var der ca. 250 nye tilfælde. Ifølge data fra Det Danske HIV Kohorte Studie blev 5.268 patienter fulgt på en infektionsmedicinsk afdeling i år 2016. Ifølge Statens Seruminstutts estimat levede ca. 6.200 mennesker samme år med hiv i Danmark, heriblandt personer der ikke er diagnosticerede. I 2017 var antallet ca. 6.400 patienter.

Hiv-1-infektion behandles med en kombination af flere antiretrovirale lægemidler. Behandlingen er ikke helbredende, men forhindrer, at immunforsvaret svækkes ved at virke hæmmende på aktiviteten af virus. En vellykket behandling eliminerer også hiv-smitte.

4.1 Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering

Medicinrådet modtog den endelige ansøgning vedrørende dolutegravir/lamivudin fra GSK den 5. september 2019 (bilag 5). Vurdering af klinisk merværdi blev præsenteret og godkendt på rådsmødet den 23. oktober 2019. Medicinrådet har gennemført vurderingen af dolutegravir/lamivudin til behandling af hiv-1-infektion på 10 uger og 6 dage.

5 Medicinrådets vurdering af samlet værdi

Medicinrådet vurderer, at dolutegravir/lamivudin til hiv-1-infektion giver **ingen dokumenteret merværdi** sammenlignet med dolutegravir og to NRTI'er. Evidensens kvalitet vurderes at være moderat.

Medicinrådet finder dog, at dolutegravir/lamivudin ikke bør anvendes til behandlingsnaive patienter med lavt CD4-celletal eller aids-definerende sygdom grundet usikkerhed omkring effekten i denne patientpopulation.

6 Høring

Ansøger har den 29. oktober 2019 indsendt et høringssvar, som ikke gav anledning til at revurdere Medicinrådets vurdering af den samlede værdi. Høringssvaret er vedlagt som bilag 3.

7 Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag

Behandling med dolutegravir/lamivudin er forbundet med begrænsede meromkostninger sammenlignet med dolutegravir og to nukleosid- eller nukleotid-revers-transkriptasehæmmere. Meromkostningerne er drevet af prisen på dolutegravir/lamivudin. Omkostningerne ved at behandle med dolutegravir/lamivudin sammenlignet med den billigste tilgængelige trestofskombination indeholdende dolutegravir er rimelige i forhold til den værdi, lægemidlet tilbyder.

Amgros har indgået en aftale med GSK om indkøb af dolutegravir/lamivudin til en aftalepris, som er lavere end AIP. Konklusionen er baseret på denne aftalepris. Aftalen er gældende indtil den 30. juni 2020, hvor et nyt udbud på lægemidler til behandling af hiv-1-infektion forventes at træde i kraft.

Amgros' beslutningsgrundlag og sundhedsøkonomiske analyse er vedlagt som bilag 1 og 2.

8 Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed

Medicinrådet har ikke fundet anledning til at inddrage forhold vedrørende alvorlighed eller forsigtighed i anbefalingen.

9 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende hiv/aids

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

Formand	Indstillet af
Ann-Brit Eg Hansen Overlæge, klinisk lektor	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
Christian Wejse Afdelingslæge, lektor, ph.d.	Region Midtjylland
Olav Ditlevsen Larsen Overlæge, ph.d.	Region Syddanmark
Toke Barfoed Overlæge, lektor	Region Sjælland
Jan Gerstoft Professor, overlæge, dr.med.	Region Hovedstaden
<i>Kan ikke udpege</i>	Region Nordjylland
Marianne Kjettrup-Jensen Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Bjarne Ørskov Lindhardt Ledende overlæge, klinisk lektor	Udpeget af formanden
Paul Thomsen Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Tidligere medlemmer, der har bidraget til arbejdet	Udpeget af
Bent Hansen Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraad@medicinraadet.dk
Sekretariatets arbejdsgruppe: Ditte Marie Irwin-Clugston (projekt- og metodeansvarlig) Karen Kleberg Hansen (projektdeltager) Ilse Linde (fagudvalgs koordinator) Kirsten Holdt Henningsen (teamleder)

10 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	20. november 2019	Godkendt af Medicinrådet.

11 Bilag

Bilagsliste:

- Amgros' beslutningsgrundlag
- Amgros' sundhedsøkonomiske analyse
- Høringssvar fra ansøger
- Vurdering af dolutegravir/lamivudin til behandling af hiv-1-infektion
- Ansøgers endelige ansøgning
- Protokol for vurdering af dolutegravir/lamivudin til behandling af hiv-1-infektion

Beslutningsgrundlag til Medicinrådet

Dette dokument er Amgros' vurdering af Dovato (dolutegravir/lamivudin) som mulig standardbehandling til behandling af infektion med HIV-1 hos voksne og unge over 12 år, der vejer mindst 40 kg, uden kendt eller formodet resistens over for integrasehæmmerklassen eller lamivudin. Vurderingen er baseret på lægemidlets gennemsnitlige inkrementelle omkostninger (baseret på SAIP) sammenholdt med Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi.

Dato for Medicinrådsbeslutning	20-11-2019
Firma	GSK (ansøger)
Lægemiddel	Dovato (dolutegravir/lamivudin)
Indikation	Dolutegravir/lamivudin (Dovato) er indiceret til behandling af infektion med Human Immundefekt Virus type 1 (HIV-1) hos voksne og unge over 12 år, der vejer mindst 40 kg, uden kendt eller formodet resistens over for integrasehæmmerklassen eller lamivudin.

Amgros' vurdering

- Amgros vurderer, at der er et rimeligt forhold mellem meromkostningerne og den kliniske merværdi for Dovato (dolutegravir/lamivudin) som mulig standardbehandling til behandling af infektion med HIV-1 hos voksne og unge over 12 år, der vejer mindst 40 kg, uden kendt eller formodet resistens over for integrasehæmmerklassen eller lamivudin

Overordnet konklusion

Medicinrådet har vurderet, at Dovato (dolutegravir/lamivudin) sammenlignet med dolutegravir og 2 NRTI'er giver **ingen dokumenteret merværdi**.

Behandling med Dovato (dolutegravir/lamivudin) er forbundet med begrænsede meromkostninger sammenlignet med dolutegravir og 2 NRTI'er til nævnte indikation. Amgros vurderer, at der er et rimeligt forhold mellem den kliniske merværdi for Dovato (dolutegravir/lamivudin), sammenlignet med behandling med den billigste komparator-kombination indeholdende dolutegravir. Meromkostningerne drives af prisen på Dovato (dolutegravir/lamivudin) og komparatorer.

Andre overvejelser

Amgros har indgået en aftale med GSK om indkøb af Dovato (dolutegravir/lamivudin) til en SAIP, som er lavere end AIP. Konklusionen er baseret på SAIP. Aftalen er gældende indtil 30. juni 2020.

Konklusion for populationen

Tabel 1: Merværdi, meromkostninger og Amgros' vurdering (baseret på SAIP).

Population	Komparator	Merværdi	Usikkerhed for klinisk merværdi	Amgros' konklusion om forholdet mellem meromkostninger og merværdi
Behandling af infektion med HIV-1 hos voksne og unge over 12 år, der vejer mindst 40 kg, uden kendt eller formodet resistens over for integrasehæmmerklassen eller lamivudin	Dovato (dolutegravir/lamivudin)	Ingen dokumenteret merværdi	Moderat evidenskvalitet	Rimeligt

Konklusionen er baseret på, at Amgros har valgt en kombination af lamivudin, tenofoviridisoproxil og dolutegravir som komparator for patientpopulationen, da denne er den billigste tilgængelige kombination med dolutegravir. Meromkostningerne er derfor baseret på denne komparator-kombination.

Supplerende informationer (resumé af resultaterne fra afrapporteringen)

Konklusion på omkostnings- og budgetkonsekvensanalyserne

Resultatet fra Amgros' afrapportering på omkostningsanalyserne er gengivet i det følgende. For uddybende gennemgang af analyse og resultater henvises til afrapporteringen på <http://www.amgros.dk>.

Amgros' afrapportering - Inkrementelle omkostninger per patient

Behandling med Dovato (dolutegravir/lamivudin) er forbundet med begrænsede meromkostninger sammenlignet med behandling med komparator.

I Tabel 2 ses de inkrementelle omkostninger for Dovato (dolutegravir/lamivudin) og komparator.

Amgros' hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for Dovato (dolutegravir/lamivudin) sammenlignet med komparator på ca. ■■■ DKK.

Tabel 2: Resultat af Amgros' hovedanalyse for Dovato (dolutegravir/lamivudin) sammenlignet med komparator, DKK, SAIP.

Omkostningselement	Dovato (dolutegravir/lamivudin)	Lamivudin/tenofovir-disoproxil/dolutegravir	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	■■■	■■■	■■■
Totale omkostninger	■■■	■■■	■■■

Hvis analysen udføres på baggrund af AIP, bliver de inkrementelle omkostninger per patient for Dovato (dolutegravir/lamivudin) sammenlignet med komparator ca. -9.000 DKK. Lægemiddelomkostningerne for Dovato (dolutegravir/lamivudin) er ca. 61.900 DKK og for komparator er lægemiddelomkostningerne ca. 70.900 DKK i AIP.

Amgros' afrapportering – Budgetkonsekvenser

Amgros vurderer, at anbefaling af Dovato (dolutegravir/lamivudin) som mulig standardbehandling vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ■■■ DKK i år 5. Hvis analysen udføres med AIP, vil budgetkonsekvenserne være på ca. -1,7 mio. DKK per år.

DOLUTEGRAVIR/LAMIVUDIN (DOVATO)

HIV-1-INFEKTION HOS VOKSNE OG UNGE OVER 12 ÅR

OPSUMMERING

Baggrund

Dolutegravir/lamivudin (Dovato) er en ny 2-stofskombinationsbehandling indiceret til behandling af infektion med Human Immundefekt Virus type 1 (HIV-1) hos voksne og unge over 12 år, der vejer mindst 40 kg, uden kendt eller formodet resistens over for integrasehæmmerklassen eller lamivudin (1). Omkring 200-300 nye patienter per år kandiderer årligt til behandling af den ansøgte indikation i Danmark (2). Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af GSK.

Analyse

I analysen estimeres de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med dolutegravir/lamivudin (Dovato) sammenlignet med dolutegravir og to nukleosid-revers-transkriptasehæmmere (NRTI'er) til behandling af behandlingsnaive patienter uden kendt eller formodet resistens over for integrasehæmmerklassen eller lamivudin.

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige meromkostninger per patient ved brug af dolutegravir/lamivudin (Dovato) sammenlignet med dolutegravir og to NRTI'er. De inkrementelle omkostninger er angivet i sygehusapotekets indkøbspriser (SAIP).

I scenariet Amgros mener er mest sandsynligt, er de gennemsnitlige meromkostninger for dolutegravir/lamivudin (Dovato) ca. ■■■ DKK sammenlignet med en kombination med dolutegravir (Tivicay), lamivudin og tenofovir disoproxil. Hvis analysen udføres med AIP bliver de inkrementelle omkostninger til sammenligning -9.000 DKK per patient.

Amgros vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af dolutegravir/lamivudin (Dovato) som standardbehandling vil være ca. ■■■■■ DKK ved år 5. Hvis analysen udføres med AIP, er budgetkonsekvenser ca. -1,7 mio. DKK om året.

Konklusion

Behandling med dolutegravir/lamivudin (Dovato) er forbundet med begrænsede meromkostninger sammenlignet med behandling med dolutegravir og to NRTI'er. De inkrementelle omkostninger er udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for de anvendte lægemidler i analysen.

Liste over forkortelser

AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
AIP	Apotekernes indkøbspris
DKK	Danske kroner
HIV	Human immundefektvirus
NRTI	Nukleosid- og nukleotid-revers-transkriptasehæmmere
SAIP	Sygehusapotekernes indkøbspriser
SPC	Summary of Product Characteristics

INDHOLD

Opsummering	2
Liste over forkortelser	3

1 Baggrund	6
1.1 Problemstilling	6
1.2 Patientpopulation	6
1.3 Nuværende behandling	6
1.4 Behandling med dolutegravir/lamivudin (Dovato)	7
1.4.1 Komparator	7
1.5 Medicinrådets kliniske spørgsmål	7

2 Vurdering af indsendt økonomisk analyse	8
2.1 Model, metode og forudsætninger	8
2.1.1 Modelbeskrivelse	8
2.1.2 Analyseperspektiv	8
2.1.3 Omkostninger	9
2.2 Følsomhedsanalyser	11

3 Resultater	12
3.1 Ansøgers hovedanalyse	12
3.2 Amgros' hovedanalyse	13

4 Budgetkonsekvenser	14
4.1 Ansøgers estimater	14
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	14
4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser	14
4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenser	15
4.2.1 Amgros' følsomhedsanalyser af budgetkonsekvenserne	16

5 Diskussion	17
---------------------	-----------

6 Referencer	18
---------------------	-----------

LOG

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	GSK
Handelsnavn:	Dovato
Generisk navn:	Dolutegravir/lamivudin
Indikation:	Dolutegravir/lamivudin (Dovato) er indiceret til behandling af infektion med Human Immundefekt Virus type 1 (HIV-1) hos voksne og unge over 12 år, der vejer mindst 40 kg, uden kendt eller formodet resistens over for integrasehæmmerklassen eller lamivudin.
ATC-kode:	J05AR25

Proces	
Ansøgning modtaget hos Amgros:	05-09-2019
Endelig rapport færdig:	31-10-2019
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	56 dage
Arbejdsgruppe:	Line Brøns Jensen Emma Munk Camilla Nybo Holmberg Lianna Geertsen Louise Greve Dal Mark Friborg Pernille Winther Johansen

Priser
Denne rapport bygger på analyser udført på baggrund sygehusapotekernes indkøbspriser (SAIP). Enkelte steder er analysens resultat yderligere angivet på baggrund af listepriser (AIP).

1 BAGGRUND

Dolutegravir/lamivudin (Dovato) er en ny 2-stofskombinationsbehandling indiceret til behandling af infektion med HIV-1 hos voksne og unge over 12 år, der vejer mindst 40 kg, uden kendt eller formodet resistens over for integrasehæmmerklassen eller lamivudin. GSK (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af dolutegravir/lamivudin (Dovato) og har den 05.09.2019 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af dolutegravir/lamivudin (Dovato) som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation. Som et led i denne ansøgning vurderer Amgros, på vegne af Medicinrådet de økonomiske analyser, ansøger har sendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Denne rapport er Amgros' vurdering af de fremsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analysen).

1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger per patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af dolutegravir/lamivudin (Dovato) som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation. I analyserne sammenlignes behandling med dolutegravir/lamivudin (Dovato) med behandling med dolutegravir og to NRTI'er.

1.2 Patientpopulation

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 uden behandling er dødelig (2).

Der findes to typer af HIV, type 1 og 2. Den langt overvejende del af den danske patientpopulation har HIV-1-infektion. Diagnosen HIV-1-infektion stilles ved påvisning af antistoffer mod HIV. Antallet af nydiagnosticerede HIV-patienter i Danmark har i mange år ligget stabilt mellem 200 og 300 personer (2-4). 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 data fra Det Danske HIV Kohorte Studie blev 5.268 patienter fulgt på en infektionsmedicinsk afdeling i år 2016 (5). Ifølge Statens Seruminstits estimat levede ca. 6.200 mennesker samme år med HIV i Danmark, heriblandt personer der ikke er diagnosticerede (4). I 2017 var antallet ca. 6.400 patienter.

1.3 Nuværende behandling

Målet med behandling af HIV-1-infektion er at forhindre, at patienten udvikler aids og dør. En vellykket behandling eliminerer også HIV-smitte.

HIV-1-infektion behandles med en kombination af flere antiretrovirale lægemidler. De antiretrovirale lægemidler virker hæmmende på proteiner i HIV, så virus ikke kan formere og sprede sig til nye CD4-celler og svække immunsystemet. Der vil dog stadig være virus i kroppen, og behandlingen er således ikke helbredende.

Danske patienter behandles som standard med en kombinationsbehandling af to nukleosid-revers-transkriptasehæmmere (NRTI'ere) og et tredje stof, som enten er en non-nukleosid-revers-transkriptasehæmmer (NNRTI), proteasehæmmer eller integrasehæmmer (2). Nye kliniske studier har afprøvet om bestemte 2-stofskombinationer er tilstrækkelige til at opnå samme effekt og sikkerhed som kombinationen af tre antiretrovirale lægemidler (2).

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

Der er ikke en bestemt kombination af de antiretrovirale lægemidler, der betragtes som standardbehandling, da valg af behandlingsregime er afhængig af flere faktorer, og mange patienter skifter regime i behandlingsforløbet.

Behandlingen skiftes, hvis der optræder resistensudvikling, bivirkninger, betydelige interaktioner med andre lægemidler eller adhærensproblemer. Op til 50 % af patienterne skifter medicin inden for det første år (3). Valget af et alternativt behandlingsregime kan være komplekst, da der tages hensyn til patientens medicinhistorie, interaktioner og resistens mod antiretrovirale lægemidler (3,5). Der tages også hensyn til nemhed for patienten ved medicinindtaget. Behandlingen må forventes at være livslang.

1.4 Behandling med dolutegravir/lamivudin (Dovato)

Indikation

Dolutegravir/lamivudin (Dovato) er indiceret til behandling af infektion med HIV-1 hos voksne og unge over 12 år, der vejer mindst 40 kg, uden kendt eller formodet resistens over for integrasehæmmerklassen eller lamivudin (1).

Virkningsmekanisme

Dolutegravir/lamivudin (Dovato) er en 2-stofskombinationstablet bestående af dolutegravir, som tilhører gruppen af integrasehæmmere, og lamivudin, som tilhører gruppen af NRTI'ere. Begge stoffer er godkendt som enkeltstoffer til indikationen og anvendes i nuværende praksis i 3-stofskombinationer. Dolutegravir hæmmer aktiviteten af den HIV-kodede integrase og forhindrer herved integration af HIV-DNA i værtens DNA. Lamivudin er en nukleosidanalog, som hæmmer HIV revers-transkriptase, en HIV-specifik RNA-afhængig DNA-polymerase, som omsætter det virale RNA til DNA. Idet nukleosidanalogen indsættes af DNA-polymerasen, inhiberes syntesen af HIV-DNA.

Dosering

Dolutegravir/lamivudin (Dovato) er tilgængelig som kombinationstablet á 50 mg dolutegravir og 300 mg lamivudin. Tabletten doseres én gang i døgnet.

1.4.1 Komparator

I Danmark findes der 45 forskellige kombinationsmuligheder, hvoraf en del er inkluderet i en behandlingsvejledning, og nogle er blevet godkendt til mulig standardbehandling af Medicinrådet i 2019 (6). Da der er tale om en viral infektion, vil nogle patienter udvikle resistens overfor nogle lægemidler i de 45 forskellige behandlingskombinationer. Resistensudvikling vil derfor have stor betydning for, hvor mange af de resterende behandlingskombinationer, der er mulige at anvende til den specifikke patient.

Medicinrådet har defineret dolutegravir og to NRTI'er som komparator, hvilket svarer til 17 kombinationsmuligheder i den nuværende lægemiddelrekommandation samt Medicinrådets seneste anbefalede lægemidler til indikationen.

1.5 Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi af dolutegravir/lamivudin (Dovato) som behandling for følgende populationer:

- Hvilken klinisk merværdi tilbyder behandling med dolutegravir/lamivudin (Dovato) sammenlignet med dolutegravir og to NRTI'er hos patienter med HIV-1-infektion uden påvist eller mistænkt viral resistens overfor gruppen af integrasehæmmere og lamivudin?

2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af inkrementelle omkostninger per patient sammenlignes behandling med dolutegravir/lamivudin (Dovato) med behandling med dolutegravir og to NRTI'er. Kun omkostninger til lægemidlerne er inkluderet i analysen.

2.1 Model, metode og forudsætninger

2.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indsendt en simpel omkostningsmodel for behandling af patienter i den nævnte population.

Ansøger har valgt at sammenligne dolutegravir/lamivudin (Dovato) med dolutegravir og to NRTI'er. Ansøger har valgt at inkludere samtlige mulige kombinationsmuligheder som komparatorer, se Tabel 2.

Ansøger antager, at behandlingsforløbene for dolutegravir/lamivudin (Dovato) og komparatorer er identiske, og at effekt- og bivirkningsprofilen er helt ens. Frafald inkluderes ligeledes heller ikke i analysen. Der er derfor tale om en forsimplet analyse, der udelukkende inkluderer lægemiddelomkostninger for dolutegravir/lamivudin (Dovato) og komparatorer.

I modellen antages, at alle behandlingsnaive patienter, der starter i behandling med enten dolutegravir/lamivudin (Dovato) eller komparatorer, fortsætter med behandlingen resten af deres liv.

Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at modellens grundlæggende struktur er nogenlunde rimelig, om end forsimplet i forhold til det naturlige sygdomsforløb. Modellen inkluderer blandt andet ikke bivirkningsomkostninger, omkostninger forbundet med ressourcetræk på sundhedsvæsenet eller betydningen af behandlingsskift i tidshorisonten. Modellen er derfor blot en simpel beregning på lægemiddelomkostninger.

Amgros har bedt regionerne udpege klinikere med ekspertise indenfor det relevante område, og bedt de valgte klinikere om at validere ansøgers grundlæggende antagelser og estimater. Regionerne udpegede 4 klinikere, hvoraf 2 svarede på spørgsmål angående ansøgers modelstruktur og estimater. På baggrund af deres svar har Amgros ikke fundet grund til at ændre i modeltilgangen.

Amgros accepterer den simple modeltilgang.

2.1.2 Analyseperspektiv

Analysen inkluderer udelukkende lægemiddelomkostninger. Tidshorisonten i analysen er 1 år.

Amgros' vurdering

Analysens perspektiv er i tråd med Amgros' retningslinjer, jf. Amgros' Metodevejledning om, hvad der bør inkluderes i en økonomisk analyse.

Amgros vurderer, at tidshorisonten er tilstrækkeligt lang til at opfange betydelige relevante forskelle mellem de sammenlignede interventioner i analysen for den angivne population, da patienterne antages at få behandlingen resten af deres liv, grundet HIV-1-infektionens kroniske karakter. Det antages ikke, at omkostningerne skifter per år over livstidsbehandlingen, hvorfor 1 år anses som en relevant tidshorisont.

Amgros godtager analysens perspektiv og tidshorisonten.

2.1.3 Omkostninger

Det følgende afsnit om omkostninger redegør for hvordan ansøger har udarbejdet analysen, og hvilke omkostninger ansøger har inkluderet.

Lægemiddelomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger til lægemidler. Anvendte doser er hentet i de respektive produkters produktresuméer (1). Alle anvendte lægemiddelpriser er i SAIP, se Tabel 1.

Tabel 1: Anvendte lægemiddelpriser, SAIP (oktober 2019).

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Dolutegravir/lamivudin (Dovato)	50/300 mg	30 stk.	████████	Amgros
Dolutegravir (Tivicay)	50 mg	30 stk.	████████	Amgros
Tenofovir disoproxil	245 mg	30 stk.	████████	Amgros
Emtricitabin (Emtriva)	200 mg	30 stk.	████████	Amgros
Emtricitabin og tenofovir disoproxil (Emtricitabine/Tenofovir disoproxil)	200/245 mg	30 stk.	████████	Amgros
Lamivudine	300 mg	30 stk.	████████	Amgros
Abacavir (Ziagen)	300 mg	60 stk.	████████	Amgros
Lamivudin, abacavir og dolutegravir (Triumeq)	50/600/300 mg	30 stk.	████████	Amgros
Lamivudin og abacavir (Abacavir/Lamivudin "Mylan")	600/300 mg	30 stk.	████████	Amgros
Emtricitabin og tenofovirafenamid (Descovy)	200/10 mg (200/25 mg)	30 stk.	████████	Amgros
Emtricitabin, tenofovirafenamid og bictegravir (Biktarvy)	50/200/25 mg	30 stk.	████████	Amgros
Raltegravir (Isentress)	400 mg	60 stk.	████████	Amgros
Emtricitabin, tenofovirafenamid, elvitegravir og cobicistat (Genvoya)	200+10+150+150 mg	30 stk.	████████	Amgros

Ansøger antager, at patienter behandles med én tablet dagligt over hele tidshorizonten – uanset behandlingsregime. Prisen per regime og per dag er angivet i Tabel 2.

Tabel 2: Lægemiddelomkostninger per regime og per dag, SAIP.

	Lægemiddel	Pris per regime [DKK]	Pris per dag [DKK]
	Dolutegravir/lamivudin (Dovato)	██████	██████
1	Emtriva Tenofovir disoproxil Tivicay	██████	██████
2	Emtricit /Tenof. disopr. Tivicay	██████	██████
3	Lamivudin Tenofovir disoproxil Tivicay	██████	██████
4	Abacavir/Lamivudin "Mylan" Tivicay	██████	██████
5	Lamivudin Ziagen Tivicay	██████	██████
6	Emtriva Ziagen Tivicay	██████	██████
7	Descovy Tivicay	██████	██████
8	Lamivudin Tenofovir disoproxil Isentress	██████	██████
9	Abacavir/Lamivudin "Mylan" Isentress	██████	██████
10	Emtricit /Tenof. disopr. Isentress	██████	██████
11	Lamivudin Ziagen Isentress	██████	██████
12	Emtriva Tenofovir disoproxil Isentress	██████	██████
13	Emtriva Ziagen Isentress	██████	██████
14	Descovy Isentress	██████	██████
15	Triumeq	██████	██████
16	Biktarvy	██████	██████
17	Genvoya	██████	██████

Amgros' vurdering

Doseringen og administration af lægemidlerne er i tråd med lægemidlernes produktresuméer (1).

Amgros accepterer den valgte tilgang, men anvender dog den billigste version af alle lægemidler i Amgros' hovedanalyse (ændring ved lamivudin og tenofovir disoproxil).

2.2 Følsomhedsanalyser

Ansøger har ikke udarbejdet følsomhedsanalyser, da ansøger antager, at der ikke er usikkerhed forbundet med lægemiddelomkostningerne på grund af analysens tidshorisont på 1 år.

Amgros' vurdering

Amgros accepterer, at ansøger ikke har udarbejdet følsomhedsanalyser, eftersom den forsimplede modeltilgang ikke giver anledning til store usikkerheder omkring omkostninger for behandlingerne.

3 RESULTATER

3.1 Ansøgers hovedanalyse

Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse præsenteres i Tabel 3. I tabellen ses resultatet af ansøgers hovedanalyse for dolutegravir/lamivudin (Dovato) sammenlignet med de tilgængelige kombinationsmuligheder af dolutegravir og to NRTI'ere.

De inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med dolutegravir/lamivudin (Dovato) vil være ca. [REDACTED] DKK per år afhængig af den valgte komparatorer.

Tabel 3: Resultatet af ansøgers hovedanalyse, SAIP.

	Lægemiddel	Totale lægemiddelomkostninger per år [DKK]	Inkrementelle omkostninger [DKK]
	Dolutegravir/lamivudin (Dovato)	[REDACTED]	-
1	Emtriva Tenofovir disoproxil Tivicay	[REDACTED]	[REDACTED]
2	Emtricit /Tenof. disopr. Tivicay	[REDACTED]	[REDACTED]
3	Lamivudin Tenofovir disoproxil Tivicay	[REDACTED]	[REDACTED]
4	Abacavir/Lamivudin Tivicay	[REDACTED]	[REDACTED]
5	Lamivudin Ziagen Tivicay	[REDACTED]	[REDACTED]
6	Emtriva Ziagen Tivicay	[REDACTED]	[REDACTED]
7	Descovy Tivicay	[REDACTED]	[REDACTED]
8	Lamivudin Tenofovir disoproxil Isentress	[REDACTED]	[REDACTED]
9	Abacavir/Lamivudin "Mylan" Isentress	[REDACTED]	[REDACTED]
10	Emtricit /Tenof. disopr. Isentress	[REDACTED]	[REDACTED]
11	Lamivudin Ziagen Isentress	[REDACTED]	[REDACTED]
12	Emtriva Tenofovir disoproxil Isentress	[REDACTED]	[REDACTED]
13	Emtriva Ziagen Isentress	[REDACTED]	[REDACTED]
14	Descovy Isentress	[REDACTED]	[REDACTED]
15	Triumeq	[REDACTED]	[REDACTED]
16	Biktarvy	[REDACTED]	[REDACTED]
17	Genvoya	[REDACTED]	[REDACTED]

3.2 Amgros' hovedanalyse

Amgros' hovedanalyse bygger på samme antagelser som ansøgers hovedanalyse, med undtagelse af:

- Amgros anvender kun den billigste komparator (lamivudin, tenofovir disoproxil, Tivicay)

Resultaterne fra Amgros' hovedanalyse præsenteres i Tabel 4.

Amgros' hovedanalyse resulterer i inkrementelle omkostninger per patient for dolutegravir/lamivudin (Dovato) på ca. ■■■ DKK per år ved anvendelse af den billigste komparator.

Hvis analysen udføres på baggrund af AIP, bliver lægemiddelomkostningerne for dolutegravir/lamivudin (Dovato) ca. 61.900 DKK, mens de total inkrementelle omkostninger bliver ca. -9.000 DKK per patient per år.

Tabel 4: Resultatet af Amgros' hovedanalyse, SAIP.

	Lægemiddel	Totale lægemiddelomkostninger per år [DKK]	Inkrementelle omkostninger [DKK]
	Dolutegravir/lamivudin (Dovato)	■■■■■	-
3	Lamivudin Tenofovir disoproxil Tivicay	■■■■■	■■■■■

4 BUDGETKONSEKVENSER

Budgetkonsekvenserne per år er baseret på antagelsen om, at dolutegravir/lamivudin (Dovato) vil blive anbefalet som standardbehandling. Man ser derfor på to scenarier:

- Dolutegravir/lamivudin (Dovato) bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler
- Dolutegravir/lamivudin (Dovato) bliver ikke anbefalet som standardbehandling

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

4.1 Ansøgers estimer

4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

Ansøger har estimeret antallet af behandlingsnaive patienter, som forventer at komme i behandling med dolutegravir/lamivudin (Dovato), i scenariet hvor dolutegravir/lamivudin (Dovato) anbefales som mulig standardbehandling. Estimatet er over en 5-årig periode. Ansøger har antaget, at ingen behandlingsnaive patienter modtager dolutegravir/lamivudin (Dovato) i scenariet, hvor dolutegravir/lamivudin (Dovato) ikke bliver anbefalet som mulig standardbehandling. Tabel 5 viser ansøgers estimat af antal patienter årligt.

Tabel 5: Ansøgers estimat af antal nye patienter per år.

	Anbefales som standardbehandling					Anbefales ikke som standardbehandling				
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Dolutegravir/lamivudin (Dovato)	20	50	100	150	188	0	0	0	0	0

Amgros' vurdering af estimeret antal patienter

Ansøger har ikke estimeret det antal patienter, der modtager en anden behandling end dolutegravir/lamivudin (Dovato), hverken i scenariet hvor dolutegravir/lamivudin (Dovato) anbefales eller i scenariet hvor dolutegravir/lamivudin (Dovato) ikke anbefales som mulig standardbehandling. Amgros har efterfølgende kontaktet ansøger med henblik på at få redegjort for alternativet til dolutegravir/lamivudin (Dovato). Ansøger forklarer, at patienterne vil få et mix af 4 udvalgte komparatorer som alternativ til dolutegravir/lamivudin (Dovato). Patientantallet vist i Tabel 5 vil altså tilfalde komparatorerne i tilfælde af, at dolutegravir/lamivudin (Dovato) ikke anbefales som mulig standardbehandling. I mangel på specifikke markedsandele på de 4 udvalgte komparatorer, har ansøger indsendt en budgetkonsekvensanalyse for hver komparator.

Amgros accepterer ansøgers tilgang, men benytter dog kun den billigste komparator i Amgros' budgetkonsekvensanalyse. Amgros udarbejder desuden en følsomhedsanalyse, hvor 250 nye patienter per år (jf. Medicinrådets protokol for vurdering af den kliniske merværdi) benyttes, for at belyse budgetkonsekvenserne ved et ekstremt patientantal.

4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser

Ansøger har inkluderet de samme omkostninger i budgetkonsekvensanalysen, som der er inkluderet i omkostningsanalysen. Med de antagelser som ansøger har benyttet sig af i sin analyse, estimerer ansøger, at anvendelse af dolutegravir/lamivudin (Dovato) vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK til [REDACTED] DKK i år 5.

Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af Tabel 6.

Tabel 6: Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Anbefales ikke Komparator 1: Emtriva, Tenofovir disoproxil, Tivicay	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Anbefales ikke Komparator 2: Emtricit/Tenofovir disoproxil, Tivicay	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Anbefales ikke Komparator 3: Lamivudin, Tenofovir disoproxil, Tivicay	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Anbefales ikke Komparator 4: Emtricit/Tenofovir disoproxil, Isentress	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Totale budgetkonsekvenser vist for dyreste til billigste komparator	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Amgros' vurdering

Amgros accepterer ansøgers tilgang, men benytter dog kun den billigste komparator i Amgros' budgetkonsekvensanalyse.

4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenser

Amgros har korrigeret følgende estimater i forhold til ansøgers analyse:

- Benytter kun den billigste komparator (lamivudin, tenofovir disoproxil, Tivicay) i beregningerne

Med de indlagte antagelser estimerer Amgros, at anvendelse af dolutegravir/lamivudin (Dovato) vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ██████████ DKK i år 5, se Tabel 7.

Hvis analysen udføres med AIP bliver budgetkonsekvenserne ca. -1,7 mio. DKK i år 5.

Tabel 7: Amgros' analyse af totale budgetkonsekvenser, DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Anbefales ikke	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Totale budgetkonsekvenser	████	████	████	████	████

4.2.1 Amgros' følsomhedsanalyser af budgetkonsekvenserne

Ved anvendelse af samme omkostninger som er benyttet i Amgros' hovedanalyse, men med et patientantal på 250 nye patienter per år, vil de årlige budgetkonsekvenser være ca. [REDACTED] DKK i år 5. Det antages, at alle patienter, der påbegynder behandling, fortsætter på denne behandling alle 5 år, hvorfor budgetkonsekvenserne er konstant stigende over 5 år, se Tabel 8.

Tabel 8: Amgros' følsomhedsanalyse af totale budgetkonsekvenser, DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

5 DISKUSSION

Behandling med dolutegravir/lamivudin (Dovato) er forbundet med begrænsede meromkostninger sammenlignet med behandling med den billigste komparator. Hvis den dyreste komparator benyttes i analysen, vil behandling med dolutegravir/lamivudin (Dovato) være forbundet med en besparelse. Meromkostningerne er udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for de anvendte lægemidler.

Analysen har ikke inkluderet antagelser om patienter, der skifter behandling i løbet af tidshorizonten grundet f.eks. resistensudvikling eller intolerable bivirkninger. Eftersom ca. 50% af patienterne formodes at skifte behandling indenfor det første år, kunne inklusion af skift have betydning for det samlede resultat (3). Der er dog ikke noget, der tyder på, at et større antal patienter vil skifte behandling med dolutegravir/lamivudin (Dovato) sammenlignet med komparatorerne, og man må formode, at behandlingsskift, der skyldes resistensudvikling eller intolerable bivirkninger vil føre til skift til de samme alternativer for både intervention og komparator. Amgros vurderer derfor, at inklusion af behandlingsskift ikke vil påvirke analysens samlede resultat bemærkelsesværdigt.

6 REFERENCER

1. European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics - Dovato. :1–81. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/da_DK/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000697/WC500058505.pdf
2. Medicinrådet. Medicinrådets protokol for vurdering af dolutegravir/lamivudin til behandling af hiv-1-infektion. :1–14.
3. Obel N, Gerstoft J, Barfoed TS, Nielsen H, Larsen CS, Pedersen C, et al. Baggrundsnotat for terapiområde HIV / AIDS Indholdsfortegnelse RADS Baggrundsnotat for terapiområdet HIV / AIDS Side 1 af 25 RADS Baggrundsnotat for terapiområdet HIV / AIDS. 2016;
4. Statens Serum Institut. EPI-Nyt. Overvågning og forebyggelse af smitsomme sygdomme. HIV 2016. [Internet]. Available from: <https://www.ssi.dk/aktuelt/nyhedsbreve/epi-nyt/2017/uge-36---2017>
5. DANHIV. Dansk HIV database National Årsrapport 2016. 2017;(december 2016). Available from: <https://www.rigshospitalet.dk/afdelinger-og-klinikker/finsen/infektionsmedicinsk-klinik/forskning/Documents/det-danske-hiv-kohorte-studie-aarsrapport-2016.pdf>
6. RADS. Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation for terapiområdet HIV / AIDS Formål. 2016;1–6.



WORKING ON BEHALF OF
ViiV HEALTHCARE IN HIV

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Nykaer 68
DK-2605 Brøndby

T +45 36 35 91 00
F +45 36 35 91 01

www.glaxosmithkline.dk

Høring over godkendt vurdering af lægemidlets værdi for dolutegravir/lamivudin til behandling af hiv-1-infektion.

Til Medicinrådet

29. oktober 2019

GSK takker for modtagelsen af Medicinrådets vurdering af Dovato (dolutegravir/lamivudin) til behandling af HIV-1-infektion.

Vi accepterer Medicinrådets konklusion på Dovato.

Som angivet i Medicinrådets vurdering er målet for behandling af hiv-1-infektionen at forhindre udvikling af AIDS og død samt at reducere smitte via en vellykket behandling. Vægtningen af parametre relateret til behandlingssucces afspejles i vurderingen. Forekomsten af bivirkninger/uønskede hændelser er kategoriseret vigtig, og vi noterer at **Dovato har en lille merværdi** indenfor dette effektmål.

Ved behandling med Dovato:

- Undgår man tenofovir associeret nyre og knogle påvirkning
- Reducerer man risikoen for lægemiddelinteraktioner
- Reducerer man mængden af kemi relateret til daglig livslang behandling af hiv-1-infektionen med 1/3

GEMINI 1 & GEMINI 2 96 ugers data vil være at finde i Dovato's opdaterede produktresumé, hvor forventeligt CHMP decision er d. 30. januar 2020.

Publikationen på 96 ugers data er indsendt i starten af oktober 2019 og forventes publiceret i et *peer-reviewed* tidsskrift i 1. kvartal 2020.

GSK anmoder Medicinrådet om, at 96 ugers data fra GEMINI 1 & GEMINI 2 indgår i vurderingen for den ny behandlingsvejledning for således at kunne tage stilling til spørgsmålet om ligestilling med andre lægemidler.

I ViiV Healthcare/GSK er vi af den overbevisning, at godkendelse af Dovato vil få betydning for den enkelte patient med hiv-1-infektion og er stolte af, at kunne bidrage med data, der understøtter udvikling og innovation inden for behandling af HIV infektionen.

Med venlig hilsen

Merete Lykkegaard
Market Access Manager

Medicinrådets vurdering af dolutegravir/lamivudin til behandling af hiv-1-infektion

Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser kan anbefales som mulig standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler og indikationsudvidelser vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Om vurderingen

Vurderingen af et nyt lægemiddel er Medicinrådets vurdering af, hvor effektiv og sikkert lægemidlet er i forhold til andre lægemidler til den samme gruppe patienter.

Vurderingen indgår, når Medicinrådet skal beslutte, om lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling.

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

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	23. oktober 2019
Ikrafttrædelsesdato	23. oktober 2019
Dokumentnummer	60869
Versionsnummer	1.0

© Medicinrådet, 2019. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 23. oktober 2019

Indhold

1	Lægemiddelinformationer.....	3
2	Medicinrådets konklusion.....	3
3	Forkortelser.....	5
4	Formål.....	6
5	Baggrund.....	6
6	Metode.....	7
7	Litteratursøgning.....	8
8	Databehandling.....	8
9	Lægemidlets værdi.....	9
9.1	Konklusion klinisk spørgsmål 1.....	9
9.1.1	Gennemgang af studier.....	12
9.1.2	Resultater og vurdering.....	13
9.1.3	Evidensens kvalitet.....	15
10	Andre overvejelser.....	16
11	Fagudvalgets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau.....	16
12	Rådets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau.....	17
13	Relation til eksisterende behandlingsvejledning.....	17
14	Referencer.....	18
15	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	19
	Versionslog.....	20
16	Bilag 1: GRADE-evidensprofiler.....	21
16.1	Cochrane Risk of Bias.....	21
16.2	GRADE-evaluering af evidenskvaliteten.....	22

1 Lægemiddelinformationer

Lægemidlets oplysninger	
Handelsnavn	Dovato
Generisk navn	Dolutegravir/lamivudin
Firma	GSK
ATC-kode	J05AR
Virkningsmekanisme	Dolutegravir tilhører gruppen af integrasehæmmere, som hæmmer den hiv-kodede integrase, hvorved den hæmmer integration af hiv-DNA. Lamivudin tilhører gruppen af nukleosid- og nukleotid-revers-transkriptasehæmmere (NRTI'er), som hæmmer den hiv-specifikke RNA-afhængige DNA-polymerase, som omsætter det virale RNA til DNA.
Administration/dosis	Administreres som kombinationstablet indeholdende 50 mg dolutegravir og 300 mg lamivudin én gang i døgnet.
EMA-indikation	<i>Dovato is indicated for the treatment of Human Immunodeficiency Virus type 1 (HIV-1) infection in adults and adolescents above 12 years of age weighing at least 40 kg, with no known or suspected resistance to the integrase inhibitor class, or lamivudine.</i>

2 Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at dolutegravir/lamivudin til hiv-1-infektion giver **ingen dokumenteret merværdi** sammenlignet med dolutegravir og to NRTI'er. Evidensens kvalitet vurderes at være moderat.

Medicinrådet finder dog, at dolutegravir/lamivudin ikke bør anvendes til behandlingsnaive patienter med lavt CD4-celletal eller aids-definerende sygdom grundet usikkerhed omkring effekten i denne patientpopulation.

Medicinrådet kategoriserer lægemidlers værdi i en af følgende kategorier:

- **Stor merværdi:** Der er påvist en stor forbedring i effektforhold i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis markant forbedret overlevelse, markant reduktion i forekomsten af alvorlige symptomer og/eller alvorlige bivirkninger.
- **Moderat merværdi:** Der er påvist en moderat forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis moderat forbedret overlevelse, moderat reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Lille merværdi:** Der er påvist en lille forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis en dokumenteret forbedret overlevelse, en reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Merværdi af ukendt størrelse:** Der er påvist en forbedring i forhold til gældende standardbehandling, men størrelsen af forbedring kan ikke bestemmes. Lægemidlets merværdi er som minimum lille, men kunne også være moderat eller stor.
- **Ingen dokumenteret merværdi:** Der er ikke påvist en merværdi i forhold til gældende standardbehandling. Omvendt tyder den tilgængelige evidens heller ikke på, at der er en negativ værdi.
- **Negativ værdi:** Der er påvist en negativ værdi i forhold til gældende standardbehandling.
- **Samlet værdi kan ikke kategoriseres:** På grund af usikkerheder omkring effektforhold, er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi.

3 Forkortelser

ACTG:	<i>AIDS Clinical Trials Group</i>
AE:	<i>Adverse event</i> (uønsket hændelse)
Aids:	<i>Acquired immunodeficiency syndrome</i> (erhvervet immundefekt syndrom)
ATC-kode:	<i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification System</i>
CD4:	<i>Cluster of differentiation 4</i>
CI:	<i>Confidence interval</i> (konfidensinterval)
DHK:	Det Danske HIV Kohorte Studie
EMA:	<i>European Medicines Agency</i> (Det Europæiske Lægemiddelagentur)
GRADE:	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
Hiv:	Human immundefektvirus
HR:	<i>Hazard ratio</i>
NNRTI:	Non-nukleosid-revers-transkriptasehæmmer
NRTI:	Nukleosid- og nukleotid-revers-transkriptasehæmmer
RR:	Relativ risiko

4 Formål

Formålet med Medicinrådets vurdering af dolutegravir/lamivudin til hiv-1-infektion er at vurdere den værdi, lægemidlet har i forhold til et eller flere lægemidler til samme patientgruppe (komparator(er)).

Med udgangspunkt i vurderingen og en omkostningsanalyse udarbejdet af Amgros beslutter Medicinrådet, om dolutegravir/lamivudin kan anbefales som mulig standardbehandling.

5 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-celler (også kaldet CD4-positive T-hjælper lymfocytter). Hvis infektionen ikke behandles, ødelægger hiv-virussen CD4-cellerne, og mængden af CD4-celler falder. Det medfører, at den inficerede persons immunforsvar gradvist svækkes og kan resultere i, at personen udvikler aids, som uden behandling er dødelig [1].

Der findes to typer af hiv, type 1 og 2. Den langt overvejende del af den danske patientpopulation har hiv-1-infektion. Diagnosen hiv-1-infektion stilles ved påvisning af antistoffer mod hiv. Antallet af nydiagnosticerede hiv-patienter i Danmark har i mange år ligget stabilt mellem 200 og 300 personer [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 data fra Det Danske HIV Kohorte Studie blev 5.268 patienter fulgt på en infektionsmedicinsk afdeling i år 2016 [4]. Ifølge Statens Seruminstits estimat levede ca. 6.200 mennesker samme år med hiv i Danmark, heriblandt personer der ikke er diagnosticerede [2]. I 2017 var antallet ca. 6.400 patienter.

Nuværende behandling

Målet med behandling af hiv-1-infektion er at forhindre, at patienten udvikler aids og dør. En vellykket behandling eliminerer også hiv-smitte.

Hiv-1-infektion behandles med en kombination af flere antiretrovirale lægemidler. De antiretrovirale midler virker hæmmende på proteiner i hiv, så virus ikke kan formere og sprede sig til nye CD4-celler og svække immunsystemet [1,3]. Der vil dog stadig være virus i kroppen, og behandlingen er således ikke helbredende.

Danske patienter behandles som standard med en kombinationsbehandling af to nukleosid-revers-transkriptasehæmmere (NRTI'ere) og et tredje stof, som enten er en non-nukleosid-revers-transkriptasehæmmer (NNRTI), proteasehæmmer eller integrasehæmmer [3,5].

Nye kliniske studier afprøver om bestemte to-stofskombinationer er tilstrækkelige til at opnå samme effekt og sikkerhed som kombinationen af tre antiretrovirale midler [6].

De stofklasser, der er relevante for denne vurdering, er NRTI'ere, som inkluderer lægemidlerne lamivudin, emtricitabin, abacavir, tenofovir disoproxil og tenofovir alafenamid [7], og integrasehæmmere, som blandt andet inkluderer lægemidlet dolutegravir [8].

Der er ikke en bestemt kombination af de antiretrovirale lægemidler, der betragtes som standardbehandling, da valg af behandlingsregime er afhængigt af flere faktorer, og mange patienter skifter regime i

behandlingsforløbet. Behandlingen skiftes, hvis der optræder resistensudvikling, bivirkninger, betydelige interaktioner med andre lægemidler eller adhærensproblemer. Op til 50 % af patienterne skifter medicin inden for det første år [3]. Valget af et alternativt behandlingsregime kan være komplekst, da der tages hensyn til patientens medicinhistorie, interaktioner og resistens mod antiretrovirale midler [3,5]. Der tages også hensyn til nemhed for patienten ved medicinindtaget. Behandlingen må forventes at være livslang.

Anvendelse af det nye lægemiddel

Dolutegravir/lamivudin er en to-stofskombinationstablet bestående af dolutegravir, som tilhører gruppen af integrasehæmmere, og lamivudin, som tilhører gruppen af NRTI'ere. Begge stoffer er godkendt som enkeltstoffer til indikationen og anvendes i nuværende praksis i tre-stofskombinationer. Dolutegravir hæmmer aktiviteten af den hiv-kodede integrase og forhindrer herved integration af hiv-DNA i værtens DNA. Lamivudin er en nukleosidanalog, som hæmmer hiv-revers-transkriptase, en hiv-specifik RNA-afhængig DNA-polymerase, som omsætter det virale RNA til DNA. Idet nukleosidanalogen indsættes af DNA-polymerasen, inhiberes syntesen af hiv-DNA.

Dolutegravir/lamivudin er indiceret til behandling af voksne og unge over 12 år, som vejer mindst 40 kg, inficeret med hiv-1 uden påvist eller mistænkt viral resistens overfor gruppen af integrasehæmmere og lamivudin.

Dolutegravir/lamivudin er tilgængelig som kombinationstablet á 50 mg dolutegravir og 300 mg lamivudin. Tabletten doseres én gang i døgnet.

Dolutegravir/lamivudin kan ikke anvendes til patienter med co-infektion med hepatitis B.

6 Metode

De præspecificerede metoder i protokollen er udarbejdet af Medicinrådet. Ansøgningen er valideret af Medicinrådet.

Den endelige ansøgning fra GSK blev modtaget den 5. september 2019. Ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode, jf. protokollen, som blev godkendt i Medicinrådet den 4. juli 2019.

Ansøgningen indeholder en direkte sammenligning af dolutegravir/lamivudin og dolutegravir sammen med to NRTI'er (klinisk spørgsmål 1). Medicinrådets sekretariat og fagudvalget vurderer, at kategoriseringen kan basere sig på de indsendte analyser med følgende bemærkninger:

- Ansøger har ikke levereret data for uge 96, som efterspurgt i protokollen, da data endnu ikke er publiceret i et *peer-reviewed* tidsskrift. Fagudvalget vurderer, at vurderingen af dolutegravir/lamivudin kan baseres på data for uge 48. Langtidsdata er dog vigtigt for at kunne tage stilling til spørgsmålet om ligestilling af lægemidler.
- Ansøger har ikke leveret data for livskvalitet målt med det primært efterspurgte værktøj. Ansøger har i stedet angivet data for livskvalitet målt med EQ-5D-5L. Fagudvalget vil beskrive data for EQ-5D-5L, men det vil ikke føre til en kategorisering af effektmålet.

Fra evidens til kategori. Medicinrådet vurderer værdien 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 vægter de kritiske højest, de vigtige næsthøjest og de mindre vigtige indgår ikke.

Både den relative og absolutte effekt indgår i kategoriseringen af et lægemiddel. Dette foregår i en trinvis proces. Fagudvalget kategoriserer først den relative foreløbige kategori på baggrund af væsentlighedskriterierne og den absolutte foreløbige kategori på baggrund af de præspecificerede mindste klinisk relevante forskelle. Her er der tale om en ren kvantitativ proces. Herefter fastlægger fagudvalget den aggregerede kategori for hvert effektmål ved at sammenholde de foreløbige kategorier. Her kan fagudvalget inddrage deres kliniske indsigt. Når den samlede kategori for lægemidlets værdi skal fastlægges, sammenejder fagudvalget alle effektmål. Effektmålenes kategorier kombineres med effektmålenes vægt, og eventuelle kliniske overvejelser inddrages. Den samlede kategorisering af lægemidlets værdi er således delvis en kvantitativ og delvis en kvalitativ proces, hvor der foretages en klinisk vurdering af det foreliggende datagrundlag. Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og udtrykker tiltroen til evidensgrundlaget for de enkelte effektstørrelser og den endelige kategori for klinisk værdi. 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.

7 Litteratursøgning

Sekretariatet har på baggrund af den foreløbige ansøgning undersøgt, om der findes et eller flere peer-reviewede publicerede fuldtekstartikler, hvor dolutegravir/lamivudin er sammenlignet direkte med dolutegravir sammen med to NRTI'er. Sekretariatet fandt en relevant publikation, som beskriver to dobbeltblindede kliniske studier, som opfylder Medicinrådets præspecificerede kriterier og således kan anvendes til at besvare det kliniske spørgsmål i protokollen. Publikationen er listet nedenfor (tabel 1).

Tabel 1. Publikationer inkluderet i analysen af den kliniske merværdi af dolutegravir/lamivudin

Reference	Klinisk forsøg	NCT-nummer
Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. Cahn et al. 2019. Lancet [6].	GEMINI-1 og GEMINI-2	NCT02831673 og NCT02831764

Det ovennævnte primærstudie samt *European Product Assessment Report* (EPAR) for dolutegravir/lamivudin udgør datagrundlaget for de analyser, der benyttes til besvarelsen af det kliniske spørgsmål.

8 Databehandling

Medicinrådet har ikke fundet anledning til at foretage ændringer af beregninger foretaget af ansøger eller supplere med yderligere beregninger.

9 Lægemidlets værdi

9.1 Konklusion klinisk spørgsmål 1

Hvad er værdien af dolutegravir/lamivudin til voksne patienter med hiv-1-infektion uden påvist eller mistænkt viral resistens til gruppen af integrasehæmmere og lamivudin sammenlignet med dolutegravir og to NRTI'er?

Fagudvalget vurderer, at dolutegravir/lamivudin til patienter med hiv-1-infektion giver **ingen dokumenteret merværdi** sammenlignet med dolutegravir og to NRTI'er. Evidensens kvalitet vurderes at være moderat.

Fagudvalget finder dog, at dolutegravir/lamivudin ikke bør anvendes til behandlingsnaive patienter med lavt CD4-celletal eller aids-defineret sygdom grundet usikkerhed omkring effekten i denne patientpopulation.

I tabellen herunder fremgår den samlede kategori for lægemidlet og kvaliteten af den samlede evidens. Man kan også se både absolutte og relative effektforskelle samt foreløbige og aggregerede værdier.

Tabel 2: Kategorier og resultater. Data er resultater efter 48 uger.

Effekt mål	Måleenhed	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi pr. effekt mål
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
Viral suppression	Andel af patienter, der opnår plasma hiv-RNA < 50 kopier/ml iht. til FDA's snapshotanalyse efter 48 og 96 uger. MKRF: 5 %-point	Kritisk	-1,82 %-point [-4,57; 0,92]	Kan ikke kategoriseres ^a	RR: 0,98 [0,95; 1,01]	Ingen dokumenteret merværdi ^b	Ingen dokumenteret merværdi
Virologisk svigt	Andel af patienter, der har bekræftet virologisk svigt efter 48 og 96 uger. MKRF: 2 %-point	Kritisk	0,28 %-point [-0,70; 1,32]	Kan ikke kategoriseres ^a	RR: 1,50 [0,43; 5,30]	Kan ikke kategoriseres ^a	Kan ikke kategoriseres ^c
Resistens	Andel af patienter, der har udviklet resistens ved 96 uger. MKRF: 2 %-point	Kritisk	0,00 % point [-51,17; 30,77]	Kan ikke kategoriseres ^a	RR: NA [0,05; 7,90]	Kan ikke kategoriseres ^a	Kan ikke kategoriseres ^c
	Kvalitativ analyse af forekomst og type af resistensmutation.		Narrativ beskrivelse				
Bivirkninger/ uønskede hændelser	Andel af patienter med behandlingsophør pga. uønskede hændelser ved 48 og 96 uger. MKRF: 5 %-point	Vigtig	-0,14 %-point [-1,73; 1,45]	Ingen dokumenteret merværdi ^c	RR: 0,94 [0,47; 1,88]	Kan ikke kategoriseres ^a	Lille merværdi
	Andel af patienter med bivirkninger ved 48 og 96 uger. MKRF: 10 %-point		-5,97 %-point [-10,14; -1,79]	Ingen dokumenteret merværdi ^c	RR: 0,75 [0,61; 0,92]	Merværdi af ukendt størrelse ^d	
	Kvalitativ analyse af hyppighed og type af bivirkninger, herunder alvorlige bivirkninger.		Narrativ beskrivelse				
Livskvalitet		Vigtig	NA	Kan ikke kategoriseres	NA	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
Samlet kategori for lægemidlets værdi		Ingen dokumenteret merværdi					
Kvalitet af den samlede evidens		Moderat					

^aDa konfidensintervallet er for bredt.

^bDa LL er over 0,90 og under 1,00, og UL er over 1,00.

^cDa UL er under MKRF.

^dDa UL er mellem 0,90 og 1,00, og LL er under 0,75.

^eFagudvalget vurderer, at der er ingen forskel mellem de sammenlignede grupper.

9.1.1 Gennemgang af studier

Karakteristika

GEMINI-1 og -2 er to identiske randomiserede, dobbeltblindede, kontrollerede fase 3-studier. Begge studier udføres i 192 centre i 21 lande. GEMINI-1 og -2 inkluderer henholdsvis 714 og 719 voksne (≥ 18) behandlingsnaive patienter med hiv-1-infektion og hiv-1-RNA på 500.000 kopier per ml eller mindre. Patienterne blev randomiseret 1:1 til behandling med dolutegravir (50 mg) plus lamivudin (300 mg) eller dolutegravir (50 mg) plus tenofovir disoproxil fumarate (300 mg) og emtricitabin (200 mg). Behandling gives oralt en gang dagligt.

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

Effektanalyser er udført på data fra *intention-to-treat-exposed* (ITT-*exposed*)-populationen.

Sikkerhedsanalyser er baseret på sikkerhedspopulationen bestående af alle patienter, der har modtaget mindst én behandlingsdosis.

Population

Nedenfor rapporteres de relevante baselinekarakteristika for patienter i GEMINI-1 og -2.

Tabel 1. Publikationer inkluderet i analysen af den kliniske merværdi af dolutegravir/lamivudin

	Dolutegravir/lamivudin (n = 716)	Dolutegravir/tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabin (n = 717)
Alder (år), n (%)	32,0 (26-40)	33,0 (26-42)
< 35	420 (59 %)	408 (57 %)
35 til < 50	231 (32 %)	229 (32 %)
≥ 50	65 (9 %)	80 (11 %)
Køn, n (%)		
Kvinde	113 (16 %)	98 (14 %)
Mand	603 (84 %)	619 (86 %)
Hiv-1-RNA (log ₁₀ kopier /ml)	4,42 ($\pm 0,66$)	4,45 ($\pm 0,65$)
≤ 100.000 kopier/ml	576 (80 %)	564 (79 %)
> 100.000 kopier/ml	140 (20 %)	153 (21 %)
CD4-celletal (celler/ μ l)	462,0 ($\pm 219,2$)	461,3 ($\pm 213,1$)
≤ 200 celler/ μ l	63 (9 %)	55 (8 %)
> 200 celler/ μ l	653 (91 %)	662 (92 %)
Hiv infektionskategori		
Stadie 0	1 (<1 %)	1 (<1 %)
Stadie 1	257 (36 %)	263 (37 %)
Stadie 2	392 (55 %)	393 (55 %)
Stadie 3	66 (9 %)	60 (8 %)

Der er balance i baselinekarakteristika mellem interventions- og kontrolarmen.

Fagudvalget bemærker, at patienter med aids er ekskluderet fra studiet. Dette er forskelligt fra den danske population, hvor ca. 14 % har klinisk aids. Det kan have betydning for generaliserbarheden til patienter med meget fremskreden hiv-infektion ved behandlingsstart. Det kan også have betydning for effekten i studierne, da der erfaringsmæssigt kan være forskelle i behandlingsrespons i gruppen af patienter med højt viralt load og/eller lavt CD4-tal, selvom der ikke er forskel på effekten i de overordnede patientgrupper.

Fraset patienter med aids-defineret sygdom og/eller lavt CD4-celletal finder fagudvalget, at studiepopulationen er sammenlignelig med en tilsvarende dansk patientpopulation.

9.1.2 Resultater og vurdering

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

Viral suppression (kritisk)

Ved uge 48 opnår 91,5 % (655/716) behandlet med dolutegravir/lamivudin og 93,3 % (669/717) behandlet med dolutegravir/tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabin viral suppression (hiv-RNA < 50 kopier/ml). Det svarer til en forskel på -1,82 %-point [-4,57; 0,92]. På grund af bredden på konfidensintervallet omkring den absolutte effektforskel, hvor den nedre grænse ligger i kategorien for negativ værdi, kan den foreløbige værdi af dolutegravir/lamivudin **ikke kategoriseres**.

Den relative effektforskel 'relativ risiko (RR)' er 0,98 [0,95; 1,01] og indplacerer dolutegravir/lamivudin i kategorien ingen dokumenteret merværdi, da konfidensintervallets nedre grænse er over 0,90 og under 1,00, og den øvre grænse er over 1,00. Baseret på den relative effektforskel er den foreløbige værdi af dolutegravir/lamivudin **ingen dokumenteret merværdi**.

På aggregeret niveau vurderer fagudvalget, at dolutegravir/lamivudin har **ingen dokumenteret merværdi** sammenlignet med dolutegravir og to NRTI'er, hvad angår viral suppression (høj evidenskvalitet). Fagudvalget bemærker, at hele konfidensintervallet omkring den absolutte effektforskel ligger inden for den retningsgivende mindste klinisk relevante forskel på -5 til 5 %-point.

Fagudvalget bemærker desuden, at der i publikationen er data, som viser, at der ser ud til at være væsentligt forringet viral suppression i subgruppen af patienter, der har CD4-celletal under 200. Det forringede respons er ikke entydigt relateret til virologisk svigt.

Virologisk svigt (kritisk)

Ved uge 48 oplever 0,84 % (6/716) behandlet med dolutegravir/lamivudin og 0,56 % (4/717) behandlet med dolutegravir/tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabin virologisk svigt. Det svarer til en forskel på 0,28 %-point [-0,70; 1,32]. På grund af bredden på konfidensintervallet omkring den absolutte effektforskel, hvor den øvre grænse ligger i kategorien for negativ værdi, kan den foreløbige værdi af dolutegravir/lamivudin **ikke kategoriseres**.

Den relative effektforskel 'RR' er 1,50 [0,43; 5,30]. På grund af bredden på konfidensintervallet omkring den relative effektforskel kan den foreløbige værdi af dolutegravir/lamivudin **ikke kategoriseres**.

Metodeteknisk kan værdien af dolutegravir/lamivudin på aggregeret niveau **ikke kategoriseres** sammenlignet med dolutegravir og to NRTI'er, hvad angår virologisk svigt (moderat evidenskvalitet). Fagudvalget bemærker, at hele konfidensintervallet omkring den absolutte effektforskel ligger inden for den retningsgivende mindste klinisk relevante forskel på -2 til 2 %-point. Fagudvalget bemærker også, at konfidensintervallet for RR indeholder 1, og der er ganske få hændelser i begge arme. Fagudvalget vurderer derfor, at der er ingen forskel mellem de sammenlignende grupper, hvad angår virologisk svigt.

Resistens (kritisk)

Effektområdet vurderes samlet ud fra en kvantitativ og kvalitativ vurdering. Ved uge 48 er der ingen patienter, der har udviklet resistens. Den absolutte effektforskel er 0,00 %-point [-51,17; 30,77]. På grund af bredden af konfidensintervallet, som indeholder både negativ værdi og merværdi, kan den foreløbige værdi af dolutegravir/lamivudin **ikke kategoriseres**.

Punkttestimatet for den relative effektforskel kan ikke beregnes, men ansøger har beregnet konfidensintervallet til [0,05; 7,90] ved brug af metoden '4 ghosts'. På grund af bredden af konfidensintervallet omkring den relative effektforskel kan den foreløbige værdi af dolutegravir/lamivudin **ikke kategoriseres**.

Metodeteknisk kan værdien af dolutegravir/lamivudin på aggregeret niveau **ikke kategoriseres** sammenlignet med dolutegravir og to NRTI'er, hvad angår resistens (moderat evidens kvalitet). Fagudvalget bemærker, at ingen patienter udvikler resistens, hvorfor fagudvalget vurderer, at der er ingen forskel mellem de sammenlignede grupper, hvad angår resistens.

Bivirkninger/uønskede hændelser (vigtig)

Effektområdet vurderes samlet ud fra behandlingsophør på grund af uønskede hændelser, bivirkninger samt en kvalitativ gennemgang af hyppighed og type af bivirkninger, herunder alvorlige bivirkninger.

Behandlingsophør pga. uønskede hændelser

Ved uge 48 er 2,1 % (15/716) behandlet med dolutegravir/lamivudin og 2,2 % (16/717) behandlet med dolutegravir/tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabin, som har ophørt behandling på grund af uønskede hændelser. Det svarer til en forskel på -0,14 %-point [-1,73; 1,45]. Den øvre grænse for konfidensintervallet er under den justerede mindste klinisk relevante forskel på 2,5. Baseret på den absolutte effektforskel er den foreløbige værdi af dolutegravir/lamivudin derfor **ingen dokumenteret merværdi**.

Den relative effektforskel 'RR' er 0,94 [0,47; 1,88]. På grund af bredden af konfidensintervallet omkring den relative effektforskel kan den foreløbige værdi af dolutegravir/lamivudin **ikke kategoriseres**.

På aggregeret niveau vurderer fagudvalget, at dolutegravir/lamivudin har **ingen dokumenteret merværdi** sammenlignet med dolutegravir og to NRTI'er, hvad angår behandlingsophør på grund af uønskede hændelser (moderat evidens kvalitet).

Bivirkninger

Ved uge 48 har 17,6 % (126/716) behandlet med dolutegravir/lamivudin og 23,6 % (169/717) behandlet med dolutegravir/tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabin haft en bivirkning. Det svarer til en forskel på -5,97 %-point [-10,14; -1,79]. Den øvre grænse for konfidensintervallet (-1,79) er under den justerede mindste klinisk relevante forskel på 5. Baseret på den absolutte effektforskel er den foreløbige værdi af dolutegravir/lamivudin derfor **ingen dokumenteret merværdi**.

Den relative effektforskel 'RR' = 0,75 [0,61; 0,92]) indplacerer dolutegravir/lamivudin i kategorien merværdi af ukendt størrelse, da konfidensintervallets øvre grænse er over 0,90 og under 1,00, og nedre grænse er under 0,75. Baseret på den relative effektforskel er den foreløbige værdi af dolutegravir/lamivudin **merværdi af ukendt størrelse**.

På aggregeret niveau vurderer fagudvalget, at dolutegravir/lamivudin har **merværdi af ukendt størrelse** sammenlignet med dolutegravir og to NRTI'er, hvad angår bivirkninger (moderat evidenskvalitet). Fagudvalget forventer dog, at forskellen mellem lægemidlerne er beskeden baseret på den absolutte effektforskel.

Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

De rapporterede bivirkninger forbundet med behandling med dolutegravir/lamivudin er for størstedelen ikkealvorlige. Fagudvalget finder dog, at de ikkealvorlige bivirkninger er af stor betydning for patienten, da behandlingen er livslang.

Fagudvalget bemærker, at forskellen mellem lægemidlerne hovedsageligt er drevet af kvalme. Fagudvalget formoder, at forskellen er forbundet med behandling med tenofovir disoproxil fumarate. De rapporterede bivirkninger i studiet stemmer overens med fagudvalgets erfaringer med de anvendte lægemidler.

Samlet vurdering af bivirkninger/uønskede hændelser

Samlet vurderer fagudvalget, at dolutegravir/lamivudin har **lille merværdi**, sammenlignet med dolutegravir og to NRTI'er, hvad angår bivirkninger/uønskede hændelser. Fagudvalget bemærker, at der ikke er forskel i andelen af patienter, der ophører behandling. Fagudvalget lægger vægt på, at der er færre bivirkninger forbundet med behandling med dolutegravir/lamivudin end med dolutegravir og to NRTI'er.

Livskvalitet (vigtig)

Data for livskvalitet er ikke opgjort med det primært efterspurgte værktøj. Derfor kan værdien af dolutegravir/lamivudin **ikke kategoriseres**.

Ansøger har angivet data for livskvalitet målt med EQ-5D-5L. Der er ingen signifikant forskel mellem de to arme, hvad angår gennemsnitlig ændring fra baseline til uge 48. På den baggrund vurderer fagudvalget, at der ikke er forskel på de to behandlinger, hvad angår livskvalitet.

9.1.3 Evidensens kvalitet

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

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

- På alle effektmål på nær viral suppression er der nedgraderet for '*imprecision*', da konfidensintervallet krydser den kliniske beslutningsgrænse for at anbefale eller ej, og/eller fordi kriteriet for '*optimal information size*' ikke er opfyldt.

10 Andre overvejelser

Fagudvalget bemærker, at kombinationen ikke kan anvendes til patienter med kronisk hepatitis.

11 Fagudvalgets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget vurderer, at dolutegravir/lamivudin til patienter med hiv-1-infektion giver:

- **ingen dokumenteret merværdi** sammenlignet med dolutegravir og to NRTI'er. Evidensens kvalitet vurderes at være moderat.

Fagudvalget har baseret deres vurdering af dolutegravir/lamivudin på tre kritiske og to vigtige effektmål.

På det kritiske effektmål 'viral suppression' har dolutegravir/lamivudin ingen dokumenteret merværdi. Fagudvalget bemærker dog, at viral suppression er forringet i subgruppen af patienter med CD4-celletal under 200, og selvom det ikke er entydigt relateret til virologisk svigt, vurderer fagudvalget, at der er forbehold for effekten til denne patientgruppe.

På de kritiske effektmål 'virologisk svigt' og 'resistens' kan værdien af dolutegravir/lamivudin metodemæssigt ikke kategoriseres. For 'virologisk svigt' bemærker fagudvalget, at konfidensintervallet omkring den absolutte effektforskel ligger inden for den retningsgivende mindste klinisk relevante forskel på -2 til 2 %-point. Ligeledes er der få hændelser i begge behandlingsarme, og fagudvalget vurderer derfor, at der er ingen forskel mellem de sammenlignede grupper.

For 'resistens' ønskede fagudvalget effektmålet opgjort som andelen af patienten, som udvikler resistens samt en kvalitativ beskrivelse af typen af resistensmutation. Det kvantitative data kan metodemæssigt ikke kategoriseres, men fagudvalget bemærker, at ingen patienter har udviklet resistens i nogen af behandlingsarmene ved uge 48, hvorfor fagudvalget finder, at der er ingen forskel mellem de sammenlignende grupper.

Det vigtige effektmål 'bivirkninger/uønskede hændelser' blev vurderet kvantitativt ved andelen af patienter, der ophører behandlingen på grund af uønskede hændelser samt andelen af patienter, der oplever bivirkninger. De to kvantitative mål er suppleret af en kvalitativ gennemgang af bivirkningerne forbundet med behandling. På effektmålet 'behandlingsophør pga. uønskede hændelser' har dolutegravir/lamivudin ingen dokumenteret merværdi. På effektmålet 'bivirkninger' har dolutegravir/lamivudin merværdi af ukendt størrelse. Bivirkningsprofilen for to-stofsbehandlingen er ikke væsentlig forskellig fra tre-stofsbehandlingen. Fagudvalget vurderer, at den aggregerede værdi for effektmålet er en lille merværdi.

På det vigtige effektmål 'livskvalitet' kan værdien af dolutegravir/lamivudin ikke kategoriseres, da der i opgørelsen af data er anvendt et andet måleredskab end det, der er primært efterspurgt i protokollen. Fagudvalget bemærker dog, at data for livskvalitet målt med EQ-5D-5L viser, at der ikke er forskel mellem de to behandlinger, hvad angår livskvalitet.

Samlet vurderer fagudvalget, at dolutegravir/lamivudin har **ingen dokumenteret merværdi** sammenlignet med dolutegravir og to NRTI'er. Det er fagudvalgets vurdering, at behandlinger, der er effektive til behandlingsnaive patienter, også som udgangspunkt vil være det til behandlingserfarne patienter, som skal skifte, men at der her også er andre forhold, der påvirker valg af behandling, f.eks. behandlingshistorik, bivirkninger og påvist eller mistænkt resistens. Fagudvalget vurderer, at resultaterne fra studiet med behandlingsnaive patienter kan anvendes som baggrund for en vurdering også til de behandlingserfarne, som har indikation til skift af behandling med hensyntagen til patientens tidligere behandlingshistorik. På

baggrund af det tilgængelige data, finder fagudvalget dog ikke, at dolutegravir/lamivudin bør anvendes til patienter med lavt CD4-celletal eller symptomatisk hiv-1-infektion.

12 Rådets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau

Medicinrådet vurderer, at dolutegravir/lamivudin til hiv-1-infektion giver **ingen dokumenteret merværdi** sammenlignet med dolutegravir og to NRTI'er. Evidensens kvalitet vurderes at være moderat.

Medicinrådet finder dog, at dolutegravir/lamivudin ikke bør anvendes til behandlingsnaive patienter med lavt CD4-celletal eller aids-definerende sygdom grundet usikkerhed omkring effekten i denne patientpopulation.

13 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

RADS har senest i oktober 2016 udarbejdet en behandlingsvejledning for behandling af patienter med hiv-1-infektion (Baggrundsnotat for terapiområde HIV/AIDS, oktober 2016). Medicinrådet vil i 2019 udarbejde en ny behandlingsvejledning for området. Fagudvalget ønsker at forholde sig til spørgsmålet om, hvorvidt dolutegravir/lamivudin kan ligestilles med andre lægemidler i forbindelse med udarbejdelsen af den kommende behandlingsvejledning, og det uanset om dolutegravir/lamivudin bliver anbefalet som mulig standardbehandling eller ej.

14 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 2017 [internet]. 2017. Tilgængelig fra: <https://www.rigshospitalet.dk/afdelinger-og-klinikker/hjerte/infektionsmedicinsk-klinik/forskning/Documents/det-danske-hiv-kohorte-studie-aarsrapport-2016.pdf>
5. Dansk Selskab for Infektionsmedicin. Antiretroviral behandling af HIV smittede personer [internet]. 2019. Tilgængelig fra: <http://www.infmed.dk/guidelines>
6. Cahn P, Madero JS, Arribas JR, Antinori A, Ortiz R, Clarke AE, et al. Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferior. *Lancet*. 2019;393(10167):143–55.
7. Arts EJ, Hazuda DJ. HIV-1 antiretroviral drug therapy. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(4).
8. 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>

15 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende hiv/aids

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

Formand	Indstillet af
Ann-Brit Eg Hansen Overlæge, klinisk lektor	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
Christian Wejse Afdelingslæge, lektor, ph.d.	Region Midtjylland
Olav Ditlevsen Larsen Overlæge, ph.d.	Region Syddanmark
Toke Barfoed Overlæge, lektor	Region Sjælland
Jan Gerstoft Professor, overlæge, dr.med.	Region Hovedstaden
<i>Kan ikke udpege</i>	Region Nordjylland
Marianne Kjettrup-Jensen Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Bjarne Ørskov Lindhardt Ledende overlæge, klinisk lektor	Udpeget af formanden
Paul Thomsen Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Bent Hansen Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
Sekretariatets arbejdsgruppe: Ditte Marie Irwin-Clugston (projekt- og metodeansvarlig) Karen Kleberg Hansen (projektdeltager) Ilse Linde (fagudvalgs koordinator) Kirsten Holdt Henningsen (teamleder)

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	23. oktober 2019	Godkendt af Medicinrådet.

16 Bilag 1: GRADE-evidensprofiler

16.1 Cochrane Risk of Bias

Bias	Risk of bias	Elaboration
Risk of bias arising from the randomization process	Low	Centraliseret computergenereret proces. Patienter blev screenet og stratificeret efter hiv-RNA-mængde (≤ 100.000 eller > 100.000 kopier/ml) og CD4-celletal (200 eller > 200 celler/ml). Behandlingsallokering blev foretaget ved brug af en central randomiseringsplan genereret af SAS (version 9.2).
Risk of bias due to deviations from the intended interventions		
Effect of assignment to intervention	Low	Allokering til behandling er dobbelt-blindet.
Effect of adhering to intervention	Low	Dobbelt-blindet studie. Transparent og begrænset frafald. Der er ikke betydelige forskelle i årsager til frafald mellem grupperne.
Missing outcome data	Low	Transparent og begrænset frafald. Der er ikke betydelige forskelle i årsager til frafald mellem grupperne. Der er udført ITT- <i>exposed</i> og <i>per-protocol</i> analyser.
Risk of bias in measurement of the outcome	Low	Effektmålene forventes ikke påvirket grundet blinding.
Risk of bias in selection of the reported result	Low	Protokol er offentlig tilgængelig. Der rapporteres på alle relevante effektmål.
Overall risk of bias	Low	

16.2 GRADE-evaluering af evidenskvaliteten

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Dolutegravir/lamivudin	Dolutegravir og to NRTI'er	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		

Viral suppression (follow up: 48 weeks)

2	RCT	not serious	not serious	not serious	not serious	none	655/716 (91.5 %)	669/717 (93.3 %)	RR 0.98 (0.95 to 1.01)	19 fewer per 1.000 (from 47 fewer to 9 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
---	-----	-------------	-------------	-------------	-------------	------	------------------	------------------	----------------------------------	--	--------------	----------

Virologisk svigt (follow up: 48 weeks)

2	RCT	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	6/716 (0.8 %)	4/717 (0.6 %)	RR 1.50 (0.43 to 5.30)	3 more per 1.000 (from 3 fewer to 24 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-----	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	---------------	---------------	----------------------------------	--	------------------	----------

Resistens (follow up: 48 weeks)

2	RCT	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	0/716 (0.0 %)	0/717 (0.0 %)	NA (0.05 to 7.90)	-	-⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-----	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	---------------	---------------	-----------------------------	---	-------------------	----------

Behandlingsophør pga. uønskede hændelser (follow up: 48 weeks)

2	RCT	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	15/716 (2.1 %)	16/717 (2.2 %)	RR 0.94 (0.47 to 1.88)	1 fewer per 1.000 (from 12 fewer to 20 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
---	-----	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	----------------	----------------	----------------------------------	--	------------------	-----------

Bivirkninger (follow up: 48 weeks)

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Dolutegravir/lamivudin	Dolutegravir og to NRTI'er	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
2	RCT	not serious	not serious	not serious	serious ^b	none	126/716 (17.6%)	169/717 (23.6%)	RR 0.75 (0.61 to 0.92)	59 fewer per 1.000 (from 92 fewer to 19 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT

Livskvalitet (follow up: 48 weeks)

2	RCT	Data er ikke tilgængelig										IMPORTANT
---	-----	--------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	-----------

^a Der nedgraderes, da CI krydser den kliniske beslutningsgrænse for at anbefale eller ej.

^b Der nedgraderes, da kriteriet for 'optimal information size' ikke er opfyldt.

Application for the assessment of Dovato[®] for the treatment of HIV-1 infection

Contents

1	Basic information.....	2
2	Abbreviations.....	4
3	Summary.....	5
4	Literature search.....	6
4.1	Relevant studies	6
4.2	Main characteristics of included studies	6
5	Clinical questions	7
5.1	What is the added clinical value of dolutegravir plus lamivudine compared to dolutegravir plus two NRTIs in adult patients with HIV-1 infection with no known or suspected resistance to the integrase inhibitor class or lamivudine?.....	7
5.1.1	Presentation of relevant studies	7
5.1.2	Results per study	7
5.1.3	Comparative analyses.....	16
5.2	Other considerations	21
6	Appendices	23
6.1	Main characteristics of included studies	23
6.1.1	GEMINI-1 study.....	23
6.1.2	GEMINI-2 study.....	28
6.2	Results per study	33
6.2.1	GEMINI-1	33
6.2.2	GEMINI-2	35
6.2.3	GEMINI-1 and GEMINI-2 pooled.....	37
6.3	Results per PICO (clinical question).....	39
6.4	Conference abstract – 96-week results from the GEMINI studies	41
7	References	43

1 Basic information

TABLE 1 CONTACT INFORMATION

Name	Birgit Andersen
Title	Market Access Manager and Tender Manager
Area of responsibility	Market Access
Phone	+ 45 2469 9153
E-mail	birgit.x.andersen@gsk.com
Name	Bolette Christophersen
Title	Medical Advisor HIV
Area of responsibility	Clinical/medical
Phone	+45 2469 9154
E-mail	bolette.x.christophersen@gsk.com
Statistical and medical writing assistance for this application was provided by Larix A/S, Lyskær 8b, DK-2730 Herlev	

TABLE 2 OVERVIEW OF THE PHARMACEUTICAL

Proprietary name	Dovato®
Generic name	dolutegravir + lamivudine
Marketing authorization holder in Denmark	GSK Danmark A/S, Nykær 68, DK-2605 Brøndby
ATC code	J05AR
Pharmacotherapeutic group	Integrase inhibitor, Nucleoside reverse-transcriptase inhibitors
Active substance(s)	Dolutegravir + lamivudine
Pharmaceutical form(s)	Tablets
Mechanism of action	Dolutegravir inhibits HIV integrase by binding to the integrase active site and blocking the strand transfer step of retroviral DNA integration which is essential for HIV replication. Lamivudine is a substrate and competitive inhibitor of HIV reverse transcriptase. After phosphorylation, it is incorporated into the viral DNA chain, resulting in chain termination.
Dosage regimen	Dovato is a fixed-dose combination product containing 50 mg of dolutegravir and 300 mg of lamivudine. The recommended dosage regimen in adults is one tablet administered orally once daily with or without food.
Therapeutic indication relevant for assessment (as defined by the European Medicines Agency, EMA)	Dovato is indicated for the treatment of Human Immunodeficiency Virus type 1 (HIV-1) infection in adults and adolescents above 12 years of age weighing at least 40 kg, with no known or suspected resistance to the integrase inhibitor class, or lamivudine.
Other approved therapeutic indications	None
Will dispensing be restricted to hospitals?	Yes

Combination therapy and/or co-medication	Not applicable
Packaging – types, sizes/number of units, and concentrations	Each DOVATO tablet contains 50 mg of dolutegravir as dolutegravir sodium and 300 mg lamivudine and is an oval, biconvex, white, film-coated tablet, debossed with “SV 137” on one face. Bottle of 30 tablets with child-resistant closure.
Orphan drug designation	No

2 Abbreviations

2DR	two-drug regimen
3DR	three-drug regimen
3TC	lamivudine
AE	adverse event
ALT	alanine aminotransferase
ARR	absolute risk reduction
ART	antiretroviral therapy
BMD	bone mineral density
c/mL	copies/mL
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CI	confidence interval
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation
CMH	Cochran–Mantel–Haenszel
DMC	Danish Medicines Council
DTG	dolutegravir
EPAR	European public assessment report
EQ-5D-5L	EuroQol-5 Dimensions-5 Levels
FDA	Food and Drug Administration
FTC	emtricitadine
GFR	glomerular filtration rate
HBV	hepatitis B virus
HCV	hepatitis C virus
HIV-1	human immunodeficiency virus 1
IN	integrase
INSTI	integrase strand transfer inhibitors
ITT-E	intention-to-treat-exposed
MCRD	minimal clinically relevant difference
MMRM	mixed-effect model repeat measurement
NRTI	nucleoside reverse transcriptase inhibitor
OCT2	organic cation transporter 2
PEP	post exposure prophylaxis
PI	protease inhibitor
PrEP	pre exposure prophylaxis
QALY	quality-adjusted life years
QoL	quality of life
RNA	ribonucleic acid
RPR	rapid plasma reagin
RR	relative risk
TAF	tenofovir alafenamide
TDF	tenofovir disoproxil fumarate
ULN	upper limit of normal
VAS	visual analogue scale

3 Summary

Dovato[®], which was approved by EMA in July 2019 for the treatment of HIV-1, is a two-drug regimen (2DR) consisting of the integrase inhibitor dolutegravir (DTG) and the nucleoside reverse-transcriptase inhibitor (NRTI) lamivudine (3TC).

Dovato (DTG+3TC) was investigated in two identically designed, multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials: GEMINI-1 and GEMINI-2. The GEMINI trials compared efficacy and safety of this 2DR with a standard three-drug regimen (3DR) of DTG plus the two NRTIs tenofovir disoproxil fumarate (TDF) and emtricitabine (FTC) in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection. Week 48 results of this head-to-head trial, as published by Cahn et al, 2019 in Lancet, form the basis of the present application.

In the pooled data set of the two GEMINI trials, viral efficacy was obtained in 655 (91%) of 716 in the DTG+3TC group and 669 (93%) of 717 in the DTG+TDF/FTC group at week 48. The adjusted treatment difference was -1.7% [95% CI -4.4 to 1.1], whereas the unadjusted comparative analyses showed a relative risk of 0.98 [95% CI 0.95; 1.01] and a treatment difference of -1.8% [95% CI -4.6; 0.9], thus meeting the pre-defined non-inferiority criteria.

Confirmed virological withdrawal was observed in 6 from the 2DR group and 4 from the 3DR group. Importantly, no emergence of mutations conferring resistance to integrase inhibitors or NRTIs was detected in any of the treatment groups through week 48.

A low but equal number of participants discontinued treatment because of adverse events through week 48 in the two treatment groups, while numerically fewer drug-related adverse events occurred in the DTG+3TC group than in the DTG+ TDF/FTC group (18% versus 24%). Conducted comparative analyses showed a relative risk of 0.75 (95% CI 0.61; 0.92) and a treatment difference of -6.0% (95% CI -10.1; -1.8) for drug-related adverse events.

DTG+3TC thus offers a more beneficial safety profile while keeping the same high virological efficacy. In addition to illustrating this, an important motive for conducting the GEMINI trials was to decrease the long-term toxicity related to many HIV-1 ART regimens. This is increasingly relevant when considering the improved life expectancy of HIV-1 infected patients. Examples of long-term toxicities are negative effects on renal function and bone health. To elucidate such long-term effects, renal biomarkers and bone turnover biomarkers were analysed in the GEMINI studies at baseline through week 48. The results suggested, that long-term toxicity may indeed be reduced by using a 2DR, in that the significant between-treatment differences observed for both renal and bone health markers were all in favour of DTG+3TC. Differences were likely due to the absence of TDF, which is associated with an increased risk of reduced bone mass density and glomerular filtration rate, in the 2DR of DTG+3TC.

96 week data for the GEMINI studies have not yet been published in an original peer-reviewed publication. Data were, however, presented at the 10th IAS Conference on HIV Science this summer, and have been published in a review form. Overall, 96 week data are consistent with the 48 week data. Most importantly, the significant potency of DTG+3TC continues to ensure a high virological efficacy through week 96, and the high genetic barrier of this 2DR is reflected in the absence of any resistance mutations through week 96.

As opposed to many other ART regimens, the potential for drug-drug interactions is very low for DTG, as it is metabolised via UGT1A1 rather than via CYP3A4. Since CYP3A4 is involved in the metabolism of approximately 50-60% of all clinically used drugs, this is of significant clinical value, considering the relatively high occurrence of comorbidities and need for comedications in patients with HIV-1 infection.

4 Literature search

According to the protocol provided by the Danish Medicines Council (DMC) [1], the following peer-reviewed publication enables a direct comparison analysis of all defined outcomes:

- Cahn P, Madero JS, Arribas JR, Antinori A, Ortiz R et al**
 Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials.
Lancet. 2019;393(10167):143-155. [2]

The GEMINI-1 and GEMINI-2 trials presented in Cahn et al, 2019 included treatment-naïve HIV-1 patients [2]. The DMC finds that trials with treatment-naïve HIV-1 patients can also be used to evaluate the efficacy and safety in treatment-experienced patients, keeping in mind their treatment history. The DMC therefore concludes, that additional literature should not be searched for. [1]

In addition to Cahn et al, 2019 [2], the Dovato EPAR has been consulted [3].

4.1 Relevant studies

TABLE 3 RELEVANT STUDIES INCLUDED IN THE ASSESSMENT

Reference	Trial name	NCT number	Dates of study
Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. Cahn et al Lancet. 2019;393(10167):143-155.	GEMINI-1: An efficacy, safety, and tolerability study comparing dolutegravir plus lamivudine with dolutegravir plus tenofovir/emtricitabine in treatment naïve HIV infected subjects	NCT02831673	July 2016 to March 2020
	GEMINI-2: An efficacy, safety, and tolerability study comparing dolutegravir plus lamivudine with dolutegravir plus tenofovir/emtricitabine in treatment naïve HIV infected subjects	NCT02831764	July 2016 to March 2020

4.2 Main characteristics of included studies

The GEMINI-1 and -2 studies are used in the assessment of clinical question 5.1. The studies are identically designed and to a large extent described collectively [2]. Main characteristics of GEMINI-1 and GEMINI-2 are provided in appendix 6.1, Table 7 and Table 8, respectively.

5 Clinical questions

5.1 What is the added clinical value of dolutegravir plus lamivudine compared to dolutegravir plus two NRTIs in adult patients with HIV-1 infection with no known or suspected resistance to the integrase inhibitor class or lamivudine?

Population

Patients with HIV-1 infection with no known or suspected viral resistance to the integrase inhibitor class or lamivudine

Intervention

Tablet containing dolutegravir (50 mg) + lamivudine (300 mg), once daily

Comparator

Dolutegravir combined with two NRTIs

5.1.1 Presentation of relevant studies

GEMINI-1 and GEMINI-2 are two identically designed, multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority phase 3 studies comparing the two-drug regimen (2DR) of dolutegravir (DTG) plus lamivudine (3TC) with the three-drug regimen (3DR) of DTG plus the two NRTIs tenofovir disoproxil fumarate (TDF) and emtricitabine (FTC). Week 48 data for the trials are presented together in Cahn et al, 2019. For the outcomes virological efficacy and adverse events (all cause and treatment-related), week 48 data are available for each study as well as for the pooled data of GEMINI-1 and GEMINI-2. For the outcomes virological withdrawal, resistance and quality of life, only pooled data are presented in Cahn et al, 2019. [2] However, for virological withdrawal and resistance, data for the individual trials are available in the Dovato EPAR [3].

According to the protocol provided by the DMC, week 96 results are also requested [1]. Such results have not yet been published as an original peer-reviewed article. Week-96 results were, however, presented at the 10th IAS Conference on HIV Science held in Mexico City, Mexico on 21-24 July 2019. The conference abstract is attached for your information (see appendix 6.4). Moreover, a review article containing some of the 96 weeks results (as based on conference abstracts and publicly available conference slide decks) is available in a pre-proof, publicly available version [4]. In the following, results presented in the abstract and in the review will be outlined where relevant.

5.1.2 Results per study

Overviews of the week 48 results for GEMINI-1 and GEMINI-2 are provided in appendix 6.2, Table 9 and Table 10, respectively. In addition, results from the pooled analysis of GEMINI-1 and GEMINI-2 are summarized in appendix 6.2, Table 11. Descriptive statistics and comments for the individual outcomes are provided below, both for the individual trials as well as for the pooled data set of GEMINI-1 and GEMINI-2,

whereas results of and comments on comparative statistical analyses of the pooled data set, as they are presented in Cahn et al, 2019 [2] and Dovato EPAR [3], are placed under [5.1.3 Comparative analyses](#) together with the conducted analyses of the unadjusted pooled data.

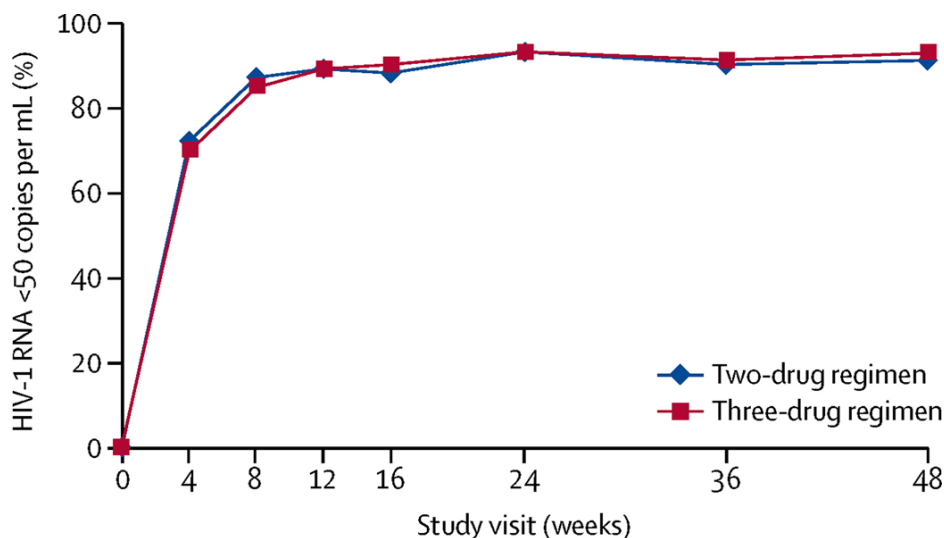
Results are available for the intention-to-treat-exposed (ITT-E) population, defined as all participants who received one or more doses of study medication. [2]

Virological efficacy

Virological efficacy was defined as the proportion of participants with plasma HIV-1 RNA of less than 50 copies/mL at week 48 using the FDA snapshot algorithm in the ITT-E population. A retest at week 52 was conducted to confirm the viral test results of participants with HIV-1 RNA of 50 copies/mL or more at week 48. [2]

In GEMINI-1, 320 (90%) of 356 participants in the DTG+3TC group and 332 (93%) of 358 in the DTG+TDF/FTC group achieved HIV-1 RNA of less than 50 copies/mL at week 48. In GEMINI-2, 335 (93%) of 360 participants in the DTG+3TC group and 337 (94%) of 359 in the DTG+TDF/FTC group achieved HIV-1 RNA of less than 50 copies/mL at week 48. In the pooled analysis of GEMINI-1 and GEMINI-2, 655 (91%) of 716 participants in the DTG+3TC group and 669 (93%) of 717 in the DTG+TDF/FTC group had HIV-1 RNA of less than 50 copies/mL at week 48 (Figure 1). [2]

FIGURE 1 VIROLOGICAL EFFICACY THROUGH WEEK 48



Snapshot analysis of the proportion of participants with plasma HIV-1 RNA of less than 50 copies/mL in the pooled analysis of the ITT-E population. From Cahn et al, 2019, with permission. [2]

Virological non-response (defined by Snapshot analysis as ≥ 50 copies/mL at week 48) was observed in 20 (3%) of 716 participants in the DTG+3TC group versus 13 (2%) of 717 in the DTG+TDF/FTC group. The rest of the participants, who were not categorized as having a virological response, did not have virological data. See [Table 4](#) for details.

TABLE 4 VIROLOGICAL RESPONSE AND NON-RESPONSE AND NO VIROLOGICAL DATA

	Two-drug regimen group (n=716)	Three-drug regimen group (n=717)
Virological response	655 (91%)	669 (93%)
Virological non-response	20 (3%)	13 (2%)
Data in window and HIV-1 RNA \geq 50 copies per mL	8 (1%)	5 (1%)
Discontinued for lack of efficacy	5 (1%)	2 (<1%)
Discontinued for other reason and HIV-1 RNA \geq 50 copies per mL	5 (1%)	5 (1%)
Change in ART	2 (<1%)	1 (<1%)
No virological data	41 (6%)	35 (5%)
Discontinued study because of adverse event or death	10 (1%)	13 (2%)
Discontinued study for other reasons	29 (4%)	22 (3%)
On study but missing data in window	2 (<1%)	0

Data are n (%). ART=antiretroviral therapy.

Cahn et al, 2019, Table 2, with permission

For your information, week 96 results for the pooled analysis of GEMINI-1 and GEMINI-2 showed that 616 (86%) of 716 in the DTG+3TC group and 642 (90%) of 717 in the DTG+TDF/FTC group achieved HIV-1 RNA of less than 50 copies/mL at week 96. DTG+3TC thus remained non-inferior to DTG+ TDF/FTC in treatment-naïve adults at 96 weeks. [4]

Virological withdrawal

Participants met confirmed virological withdrawal criteria if a second and consecutive HIV-1 RNA value met any of the following definitions:

- decrease from baseline in HIV-1 RNA of less than one log₁₀ copies/mL, unless HIV-1 RNA of less than 200 copies/mL, by week 12;
- confirmed plasma HIV-1 RNA of 200 copies/mL or more at or after week 24;
- or confirmed rebound (HIV-1 RNA \geq 200 copies/mL after confirmed consecutive HIV-1 RNA <200 copies/mL). [2]

Virological withdrawal was not reported separately for GEMINI-1 and GEMINI-2 in Cahn et al, 2019. However, according to the Dovato EPAR, 6 participants from the GEMINI-1 study (4 from the DTG+3TC group and 2 from the DTG+TDF/FTC group) and 4 participants from the GEMINI-2 study (2 from each treatment group) met confirmed virological withdrawal criteria. Consequently, in the pooled analysis of GEMINI-1 and GEMINI-2 altogether 10 participants (<1%) met the prespecified criteria for confirmed virological withdrawal through week 48. Six of these were in the DTG+3TC group and 4 were in the DTG+TDF/FTC group. All 10 participants meeting confirmed virological withdrawal criteria were classified as virological rebounds. [2,3]

For an overview of confirmed virological withdrawal, please see [Figure 2](#). Individual data for the ten participants with confirmed virological withdrawal through week 48 are listed in [Table 5](#).

For your information (please see appendix 6.4), the 96 week results of the pooled analysis of GEMINI-1 and GEMINI-2 showed that 11 participants in the DTG+3TC group and 7 participants in the DTG+TDF/FTC group met the virological withdrawal criteria through week 96.

Resistance

Participants who met the prespecified criteria for confirmed virological withdrawal through week 48 had a plasma sample from baseline and from the timepoint of the initial suspected virological withdrawal analysed for genotypic and phenotypic resistance. [2]

In GEMINI-1 and GEMINI-2, genotypic testing of the HIV-1 reverse transcriptase, protease-reverse transcriptase, and integrase (IN) genes was successful for baseline and virological withdrawal samples from all 10 participants, except for one IN genotype assay failure for one GEMINI-2 participant in the DTG+TDF/FTC group. For those with successfully amplified and sequenced samples, none had emergence of mutations conferring resistance to integrase strand transfer inhibitors (INSTIs) or NRTIs ([Figure 2](#)). [2,3]

For your information, also through week 96, none had treatment-emergent INSTI or NRTI resistance mutations ([Figure 2](#)) [4].

FIGURE 2 CONFIRMED VIROLOGICAL WITHDRAWAL AND RESISTANCE, WEEK 48 AND 96

Variable, n (%)	GEMINI-1		GEMINI-2		Pooled	
	DTG + 3TC (N=356)	DTG + TDF/FTC (N=358)	DTG + 3TC (N=360)	DTG + TDF/FTC (N=359)	DTG + 3TC (N=716)	DTG + TDF/FTC (N=717)
Week 48 CVW	4 (1.1)	2 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.6)	6 (0.8)	4 (0.6)
Week 96 CVW					11 (1.5)	7 (1.0)
Treatment-emergent resistance					0	0

Based on data from Cahn et al, 2019 [2], conference abstract (appendix 6.4) and [4].

Qualitative analysis of prevalence and type of resistance mutations

The following prespecified resistance mutations of INSTI were included for determining the emergence of resistance mutations [2]:

- His51Tyr
- Thr66Ala/Ile/Lys
- Leu74Met
- Glu92Gln/Val/Gly
- Gln95Lys
- Thr97Ala
- Gly118Arg
- Phe121Tyr
- Glu138Ala/Lys/Asp
- Gly140Ala/Cys/Ser
- Tyr143Cys/His/Arg/Lys/Ser/Gly/Ala
- Pro145Ser
- Gln146Pro
- Ser147Gly
- Gln148His/Lys/Arg
- Val151Ile/Leu/Ala
- Ser153Phe/Tyr
- Asn155His/Ser/Thr
- Glu157Gln
- Gly163Arg/Lys
- Ser230Arg
- Arg263Lys
- Leu68Val/Ile
- Leu74Ile
- Glu138Thr
- Gly193Glu

The most recent International Antiviral Society - USA guidelines available at the time of the database lock were used to determine major resistance mutations to NRTIs, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, and protease inhibitors (PIs) [2,5].

Table 5 shows individual data for the ten participants with confirmed virological withdrawal through week 48 whose baseline samples and suspected virological withdrawal samples were analysed for resistance mutations.

TABLE 5 CONFIRMED VIROLOGICAL WITHDRAWAL AND RESISTANCE MUTATIONS THROUGH WEEK 48

Treatment group	Week	Gender	Baseline CD4 count (cells/ μ L)	Days between SVW and CVW	Viral loads at baseline, SVW, CVW, and withdrawal (copies/mL)	Resistance mutations		
						Baseline	Suspected virological withdrawal	
GEMINI-1	DTG + 3TC	16	Female	212	7	124492, 6648, 56435, 95	NRTI: none; INSTI: none	NRTI: none; INSTI: none
		24	Male	284	28	50263, 348, 206, 96	NRTI: none; INSTI: Gly193Gly/Glu	NRTI: none; INSTI: none
	DTG + TDF/FTC	24	Male	19	23	368439, 212, 376, 362	NRTI: none; INSTI: none	NRTI: none; INSTI: none
		48	Male	414	22	37701, 43908, 38457*	NRTI: none; INSTI: none	NRTI: none; INSTI: none
	DTG + TDF/FTC	24	Male	226	27	10930, 1136, 809, 264	NRTI: none; INSTI: none	NRTI: none; INSTI: none
		48	Male	602	83	1568, 8384, 3653, 3011	NRTI: Lys70Lys/Glu; INSTI: Gly193Glu	NRTI: none; INSTI: Gly193Gly/Glu
GEMINI-2	DTG + 3TC	24	Male	213	27	96277, 451, 9602, 67	NRTI: none; INSTI: none	NRTI: none; INSTI: none
		24	Female	529	34	17232, 461, 251, 59	NRTI: none; INSTI: none	NRTI: none; INSTI: none
	DTG + TDF/FTC	24	Male	251	30	76325, 569, 362, <50	NRTI: none; INSTI: none	NRTI: none; INSTI: none
		24	Male	201	28	156701, 213, 1599, 97	NRTI: none; INSTI: none	NRTI: none; INSTI: NR

Data that were NR (not reported) was because of assay failure. *Participant met confirmed virological withdrawal at the withdrawal visit; no subsequent visit occurred. Based on Cahn et al, 2019 [2] and the Dovato EPAR [3].

Discontinuations due to adverse events (any cause)

The safety population included all participants who received one or more doses of study medication and was analysed according to actual treatment. Discontinuations due to adverse events (any cause) through week 48 were reported for the individual studies as well as for the pooled analysis. [2]

In GEMINI-1, 7 (2%) of 356 participants in the DTG+3TC group and 8 (2%) of 358 in the DTG+TDF/FTC group experienced adverse events that led to permanent discontinuation from treatment or withdrawal from the study through week 48. For GEMINI-2, the corresponding numbers were 8 (2%) of 360 participants in the DTG+3TC group and 8 (2%) of 359 in the DTG+TDF/FTC group. Resultingly, discontinuations due to adverse events (any cause) through week 48 in the pooled analysis of GEMINI-1 and GEMINI-2 were 15 (2%) of 716 participants in the DTG+3TC group and 16 (2%) of 717 in the DTG+TDF/FTC group. Notably, fewer of the discontinuations were due to treatment-related adverse events in the DTG+3TC group as compared to in the DTG+TDF/FTC group (6 versus 9). [2]

For your information (please see appendix 6.4), week-96 results showed low rates of withdrawals due to adverse events in both treatment groups. Exact numbers of discontinuations due to adverse events through week 96 are not available.

Proportion of participants with treatment-related adverse events

The safety population included all participants who received one or more doses of study medication and was analysed according to actual treatment. Treatment-related adverse events through week 48 were reported for the individual studies as well as for the pooled analysis. [2]

In GEMINI-1, 71 (20%) of 356 participants in the DTG+3TC group and 94 (26%) of 358 in the DTG+TDF/FTC group experienced drug-related adverse events through week 48. For GEMINI-2, the corresponding numbers were 55 (15%) of 360 participants in the DTG+3TC group and 75 (21%) of 359 in the DTG+TDF/FTC group. Resultingly, the proportion of treatment-related adverse events through week 48 in the pooled analysis of GEMINI-1 and GEMINI-2 were 126 (18%) of 716 participants in the DTG+3TC group and 169 (24%) of 717 in the DTG+TDF/FTC group. [2]

For your information (please see appendix 6.4), numerically, more drug-related adverse events were reported with DTG+TDF/FTC through week 96. Further details have not been provided.

Qualitative analysis of treatment-related adverse events

As mentioned above, fewer participants reported drug-related adverse events in the DTG+3TC group as compared to in the DTG+TDF/FTC group (126 [18%] versus 169 [24%]) in the pooled analysis of GEMINI-1 and GEMINI-2 through week 48. The differences in drug-related adverse events were primarily explained by lower frequencies of treatment-related grade 1 nausea in the DTG+3TC group (12 [2%] versus 33 [5%]). However, also grades 2-5 drug-related adverse events were less frequent in the DTG+3TC group (42 [6%] versus 47 [7%]). [2] Drug-related grade 3 or 4 adverse events were reported at a frequency of <1% in both treatment groups [3]. The most frequent drug-related adverse events are listed in Table 6.

TABLE 6 DRUG-RELATED ADVERSE EVENTS THE GEMINI STUDIES THROUGH WEEK 48

N (%)	GEMINI-1		GEMINI-2		POOLED	
	DTG+3TC (N=356)	DTG+TDF/FTC (N=358)	DTG+3TC (N=360)	DTG+TDF/FTC (N=359)	DTG+3TC (N=716)	DTG+TDF/FTC (N=717)
Drug-related adverse events	71 (20)	94 (26)	55 (15)	75 (21)	126 (18)	169 (24)
Drug-related adverse events occurring in $\geq 2\%$ of participants in either group of either trial						
Headache	14 (4)	19 (5)	7 (2)	11 (3)	21 (3)	30 (4)
Nausea	8 (2)	23 (6)	6 (2)	16 (4)	14 (2)	39 (5)
Diarrhoea	6 (2)	14 (4)	8 (2)	5 (1)	14 (2)	19 (3)
Insomnia	7 (2)	12 (3)	6 (2)	6 (2)	13 (2)	18 (3)
Somnolence	7 (2)	5 (1)	1 (<1)	2 (<1)	8 (1)	7 (1)
Dizziness	5 (1)	6 (2)	3 (<1)	7 (2)	8 (1)	13 (2)
Fatigue	6 (2)	3 (<1)	4 (1)	3 (<1)	10 (1)	6 (<1)
Grade 2-5 drug-related adverse events	21 (6)	25 (7)	21 (6)	22 (6)	42 (6)	47 (7)
Grade 2-5 occurring in $\geq 1\%$ of participants in either group of either trial						
Headache	4 (1)	7 (2)	4 (1)	1 (<1)	8 (1)	8 (1)
Diarrhoea	2 (<1)	4 (1)	1 (<1)	0	3 (<1)	4 (<1)
Insomnia	0	4 (1)	2 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	6 (<1)

Overview of drug-related adverse events in GEMINI-1 and GEMINI-2 through week 48. Based on Cahn et al 2019, supplementary appendix, supporting table 2 [2]. Columns with pooled data are made by adding up data for GEMINI-1 and GEMINI-2.

According to the Dovato EPAR, adverse events of special interest include rash and psychiatric disorders such as suicide attempts, depression, anxiety, and sleep disorders [3].

Drug-related events of rash were reported at a lower frequency in the DTG+3TC group than in the DTG+TDF/FTC group (2 versus 7 events). All psychiatric related adverse events that were possibly drug-related were reported at a frequency of <1% in both treatment groups, except for insomnia that occurred in 2% of the DTG+3TC treated subjects and in 3% of the DTG+TDF/FTC treated subjects. All events of insomnia were grade 1 or 2. [3]

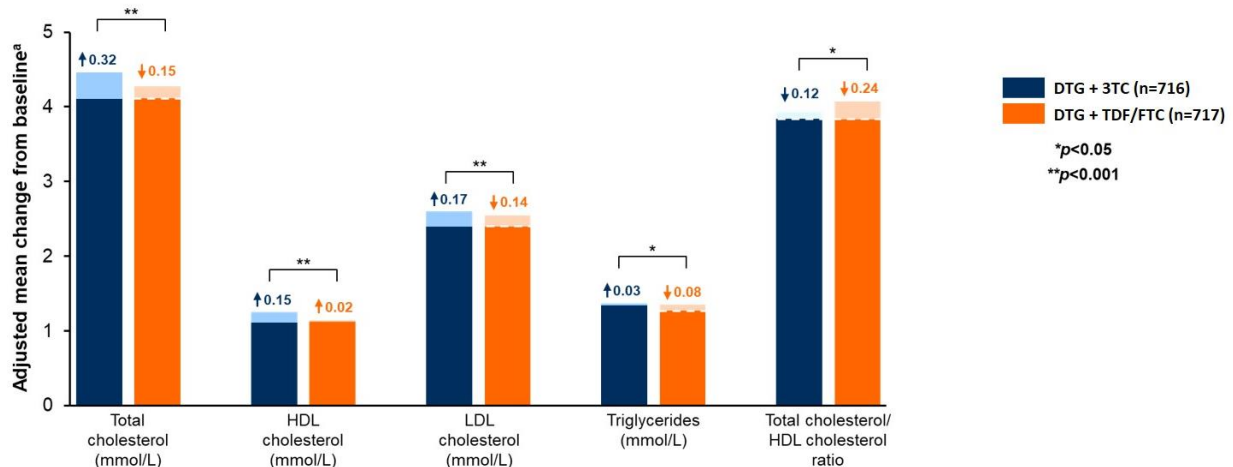
In addition to the above listed drug-related adverse events, ART may give rise to changes in lipid profiles, and long-term effects on renal function and bone health. To monitor this and evaluate possible differences between the treatment regimens, the GEMINI studies included the analysis of lipid profiles and measurement of renal and bone turnover biomarkers at baseline through week 48. Only pooled data are available for these outcomes. [2]

Plasma lipids

In the GEMINI studies, total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol and triglycerides were analysed, and the ratio of total cholesterol to HDL cholesterol calculated. [2]

Week 48 results for lipid profiles were reported as adjusted mean change from baseline for GEMINI-1 and GEMINI-2 pooled (Figure 3) [2, 3].

FIGURE 3 SERUM OR PLASMA LIPID PROFILES, WEEK 48, POOLED DATA SET



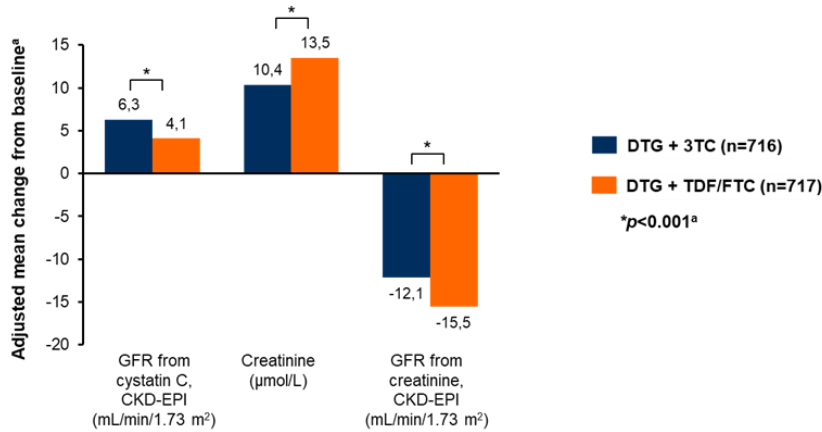
^aThe adjusted mean is the estimated mean change from baseline in each fasting lipid at week 48 in each arm calculated from an ANCOVA model adjusting for the following covariates/factors: study treatment, baseline plasma HIV-1 RNA, baseline CD4+ cell count, age and fasting lipids at baseline. Multiple imputed dataset (missing at random). Absolute values based on summaries. Baseline values are represented by the main legend colours, with changes at week 48 represented by shaded areas (increases) or dashed lines (decreases). Based on Cahn et al, 2019 [2]

Renal biomarkers

In the GEMINI studies, renal function was monitored via the measurement of serum creatinine and estimated glomerular filtration rate (GFR), amongst other renal biomarkers. Estimated GFR was calculated from creatinine and from cystatin C using the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation (CKD-EPI). [2]

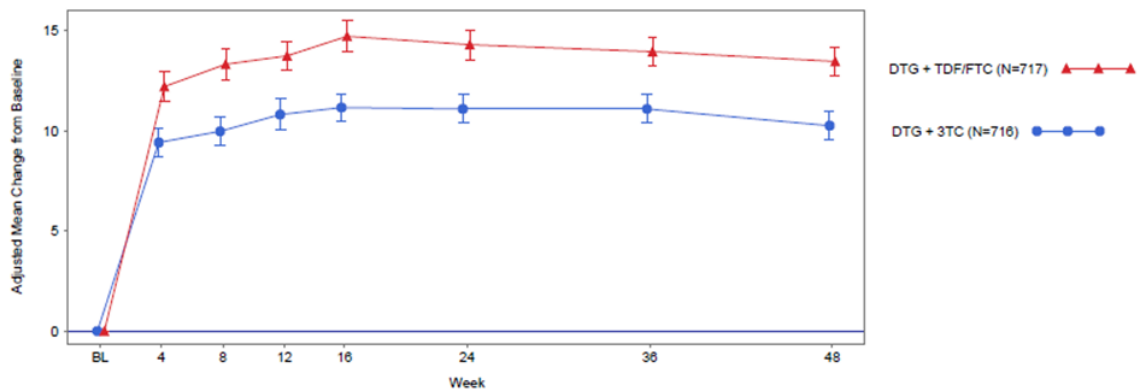
Week 48 results for creatinine and estimated GFR were reported as adjusted mean change from baseline for GEMINI-1 and GEMINI-2 pooled (Figure 4) [2]. Figure 5 and Figure 6 show line plots for serum creatinine and estimated GFR based on creatinine over time.

FIGURE 4 RENAL SERUM MARKERS, WEEK 48, POOLED DATA SET



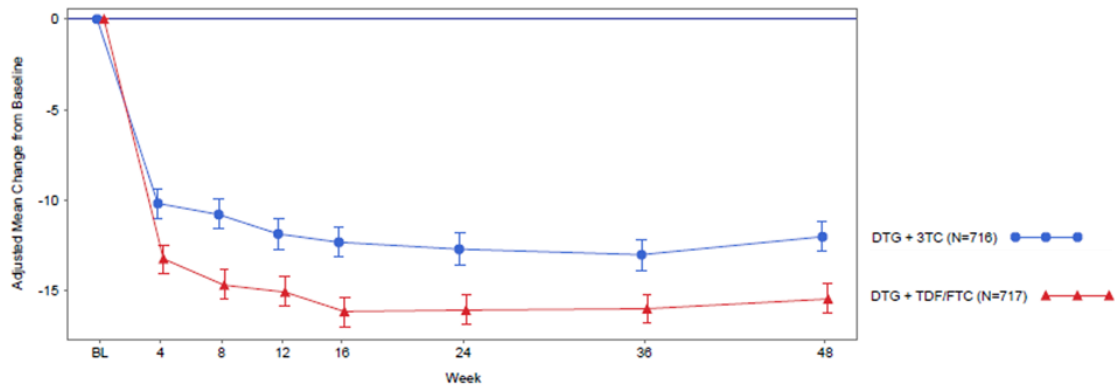
^aEstimated mean change from baseline at week 48 in each arm calculated from ANCOVA model adjusting for: study, treatment, baseline plasma HIV-1 RNA, baseline CD4+ cell count, age, sex, race, presence of diabetes mellitus, presence of hypertension, and baseline biomarker value. Multiple imputed dataset (missing at random). Based on Cahn et al, 2019 [2]

FIGURE 5 SERUM CREATININE LEVELS



Line plot of adjusted mean (95% CI) change from baseline in serum or plasma creatinine (µmol/L) over time. Mixed-effect model repeat measurement analysis, pooled data from GEMINI 1 and 2. BL: Baseline. Taken from the Dovato EPAR. [3]

FIGURE 6 ESTIMATED GFR BASED ON CREATININE



Line plot of adjusted mean (95% CI) change from baseline in serum or plasma GFR from creatinine adjusted using CKD-EPI (mL/min/1.73m²) over time. Mixed-effect model repeat measurement analysis, pooled data from GEMINI 1 and 2. BL: Baseline. Taken from the Dovato EPAR. [3]

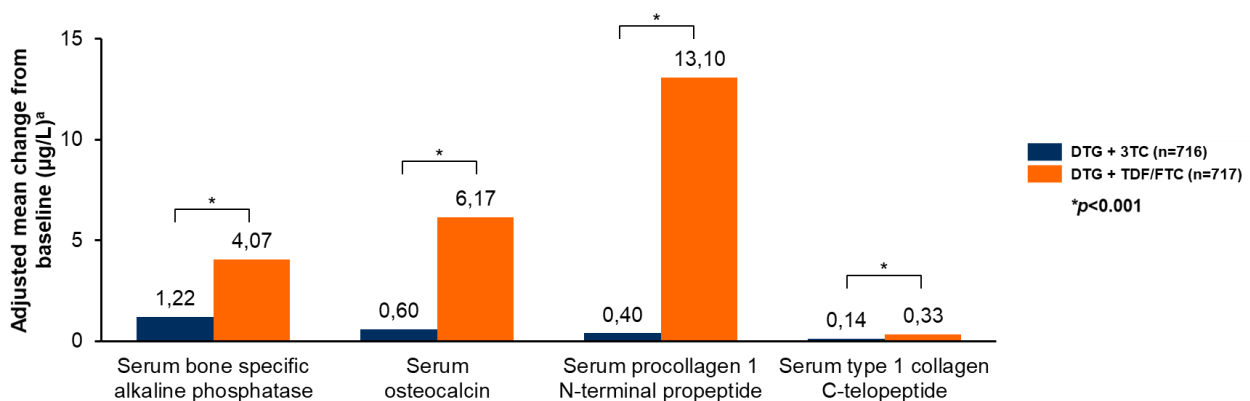
Also, for the other renal biomarkers analysed (serum cystatin C as well as the urine markers protein creatinine, retinol-binding protein creatinine and β -2 microglobulin creatinine), differences between the two treatment regimens were observed. [2]

Bone turnover biomarkers

In the GEMINI studies, the bone turnover biomarkers serum bone-specific alkaline phosphatase, serum osteocalcin, serum procollagen 1 N-terminal propeptide and serum type 1 collagen C-telopeptide were analysed. [2] An increase in these biomarkers suggest a higher bone turnover and thereby increased risk of reduced bone mineral density (BMD) [6].

Week 48 results for serum bone specific alkaline phosphatase, serum osteocalcin, serum procollagen 1 N-terminal propeptide and serum type 1 collagen C-telopeptide were reported as adjusted mean change from baseline for GEMINI-1 and GEMINI-2 pooled (Figure 7) [2].

FIGURE 7 BONE TURNOVER MARKERS, WEEK 48, POOLED DATA SET



^aEstimated mean change from baseline at week 48 in each arm calculated from ANCOVA model adjusting for study, treatment, baseline plasma HIV-1 RNA, baseline CD4+ cell count, age, sex, race, BMI, smoking status, current vitamin D use, and baseline biomarker value. Multiple imputed dataset (missing at random). Based on Cahn et al, 2019 [2]

Quality of life

In the GEMINI studies, health-related quality of life was assessed using the EuroQoL-5 Dimensions-5 Levels (EQ-5D-5L) questionnaire at baseline, week 4, 24 and 48, or upon study withdrawal [2].

The EQ-5D-5L measures health using 5 levels of severity in 5 dimensions. The tool consists of two distinct pages: the EQ-5D-5L descriptive system (potential range of -0.281 to 1) and the EQ visual analogue scale (EQ-VAS; potential range of 0-100). Higher scores on the EQ-5D-5L indicate better health. [2]

The 5 dimensions of the EQ-5D-5L are mobility, self-care, usual activities, pain/discomfort and anxiety/depression. Each dimension has the following 5 levels: no problems, slight problems, moderate problems, severe problems and extreme problems. The patient's indication of the most appropriate statement for each dimension results in a 5-digit number describing the patient's health state. The EQ-VAS records the patient's self-rated health on a vertical visual analogue scale, containing endpoints labelled with 'The best health you can imagine' and 'The worst health you can imagine'. The EQ-VAS can be used as a quantitative health outcome measure that reflects the patient's own judgment. [7]

Whereas clinical trials often use non-preference based health status measures such as SF-36, the use of a preference-based system like EQ-5D-5L is often preferred for economic assessments, in that the EQ-5D-5L outcome can be converted to an index value, thereby facilitating the calculation of quality-adjusted life years (QALYs). QALYs are used for economic evaluations of health care interventions, and EQ-5D-5L tool is widely accepted by payers in the EU region [8]. On this background, the EQ-5D tool was chosen for its qualities as a health-related quality of life measure instrument and for its applicability in relation to cost-effectiveness analyses.

As EQ-5D-5L is a utility estimation tool, there is no clinically relevant cut-off value, and no data concerning minimal clinically relevant difference has been identified.

Only pooled data are presented in Cahn et al, 2019. For the pooled data set, the results were as follows: Mean baseline scores were high in both treatment groups on the EQ-5D-5L health state utility scale (0.950 [SD 0.076] for 716 participants in the DTG+3TC group; 0.940 [0.105] for 716 in the DTG+TDF/FTC group) and EQ-VAS (86.5 [SD 12.1] for 715 in the DTG+3TC group; 85.1 [13.4] for 714 in the DTG+TDF/FTC group). At week 48, mean scores remained high for the health state utility scale (0.963 [SD 0.078] for 712 participants in the DTG+3TC group; 0.961 [0.076] for 710 in the DTG+TDF/FTC group) and VAS (90.2 [SD 10.0] for 712 in the DTG+3TC group; 89.3 [10.5] for 710 in the DTG+TDF/FTC group). [2]

No quality of life data is available in the Dovato EPAR. [3]

5.1.3 Comparative analyses

Comparative analyses have been conducted for the week 48 pooled data set of GEMINI-1 and GEMINI-2, using the methods described in the DMC's guideline [9]. The results of the analyses are summarized in appendix 6.3, Table 12. The results of the comparative analyses (pooled data set) presented in Cahn et al, 2019 are summarized in appendix 6.2, Table 11 and also included in appendix 6.3, Table 12. The results of the comparative analyses are also provided below for each individual outcome.

Comparative analyses were conducted on the intention-to-treat-exposed (ITT-E) population, defined as all participants who received one or more doses of study medication. [2]

As agreed with the DMC, no comparative analyses were conducted for the 96 week results. Thus, only results of statistical analyses presented in the conference abstract (please see appendix 6.4) are mentioned below. No comparative analyses for 96 week data were presented in the review [4].

Virological efficacy

The conducted analysis for virological efficacy, as based on unadjusted numbers, resulted in a relative risk of 0.98 (95% CI 0.95; 1.01) and a treatment difference of -1.8% (95% CI -4.6; 0.9).

The adjusted treatment difference in virological efficacy, as presented in Cahn et al, 2019, was -1.7% (95% CI -4.4 to 1.1). Treatment differences were adjusted on the basis of the Cochran–Mantel–Haenszel (CMH) stratified analysis, adjusting for baseline plasma HIV-1 RNA ($\leq 100\ 000$ vs $> 100\ 000$ copies/mL) and CD4+ cell count (≤ 200 vs > 200 cells per μL). [2]

In conclusion, DTG+3TC does not provide a documented added clinical value as compared to DTG+TDF/FTC when it comes to virological efficacy at week 48. This conclusion is based on the calculated relative risk and the adjusted analysis of the treatment difference, the provided minimal clinically relevant differences (MCRD) [1], as well as Tables 1-3 of the DMC's guideline [9].

This conclusion of non-inferiority is in complete agreement with the conclusion of the GEMINI trials [2]. It is furthermore in alignment with a recent network meta-analysis comparing DTG+3TC not only with DTG+TDF/FTC but with 14 unique 3DRs from 14 randomized clinical trials involving more than 10,000 patients. This meta-analysis concluded that DTG+3TC is similar to all regimens, both in terms of virological efficacy and safety, and even better than efavirenz + TDF/FTC. [10]

Thus, despite being a 2DR, DTG+3TC is non-inferior to 3DRs, including DTG+TDF/FTC, in suppressing the viral load to below 50 copies/mL.

The high potency of DTG+3TC, as reflected in a rapid HIV-1 RNA decay during initial treatment, supports the ability of DTG+3TC to rapidly overcome viral replication. This may have a positive impact also on HIV-1 reservoir size and low-level viremia. [4] Indeed, the proportion of patients in the GEMINI studies with undetectable viral load was similar across treatment groups at all analysed time-points. [2]

For your information (please see appendix 6.4), week 96 results showed that the adjusted treatment difference in the pooled analysis was -3.4% (95% CI -6.7 to 0.0) at week 96. Estimates and CIs were based on a stratified analysis using CMH weights.

Virological withdrawal

The conducted comparative analysis of participants with confirmed virological withdrawal in the two treatment groups showed a relative risk of 1.50 (95% CI 0.43; 5.30) and a treatment difference of 0.3% (-0.7; 1.3).

As based on the relative risk estimates, the lower limit of the CI meets the requirements for the category of 'added value of unknown size'. However, the upper limit of the CI exceeds the limits of this category, for which reason the outcome of virological withdrawal can instead be placed in the category of 'no added value'. As based on the absolute differences, it was not possible to categorize this outcome. [9] Thus, in conclusion, DTG+3TC does not provide a documented added clinical value as compared to DTG+TDF/FTC when it comes to virological withdrawal at week 48. This is in fine agreement with the conclusion of the

GEMINI trials, and demonstrates that even though only two active compounds are used to suppress viral activity, no increase in virological failure is observed [2].

Resistance

Importantly, no participants meeting the criteria for virological withdrawal had treatment emergent INSTI or NRTI resistance associated mutations through week 48 and week 96 [2] (appendix 6.4).

The results of the comparative analysis conducted for week 48 data showed an undefined relative risk and a 95% CI of 0.05 to 7.90. The treatment difference was calculated to be 0.00% (95% CI -51; 31). The undefined relative risk is due to the specific situation, where both treatment groups had zero events. The method of '4 ghosts' was employed for derivation of confidence intervals. It should be mentioned that the comparative analysis was based only on the patients with confirmed virological withdrawal, since only these had a genetic test done. This results in very large confidence intervals.

However, as based on the relative risk estimates, the lower limit of the CI meets the requirements for the category of 'added value of unknown size', whereas the upper limit of the CI exceeds the limits of this category. For this reason, the outcome of resistance can instead be placed in the category of 'no added value'. It was not possible to categorize resistance based on the absolute differences – again due to the broad confidence intervals. [9] Thus, in conclusion, DTG+3TC does not provide a documented added clinical value as compared to DTG+TDF/FTC when it comes to resistance at week 48.

Even though data from switch studies are not a part of this application, it should be mentioned that 24 and 48 week results from the randomised, open-label phase 3 TANGO study, which investigates switching from a tenofovir alafenamide (TAF)-based regimen to DTG+3TC, showed no emergence of resistance mutations in either treatment group (N=369 for the DTG+3TC group and N=372 for the control group, who stayed on the TAF-based regimen). The 24 and 48 week results from TANGO were presented at the 10th IAS Conference on HIV Science this summer, together with the 96 week results from the GEMINI studies. [4]

All available clinical data thus suggests, that treatment with a 2DR like DTG+3TC does not lead to an increased risk of resistance associated mutations. Rather, it suggests that the unique pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of DTG - a high binding affinity and a prolonged binding to its receptor with a dissociative half-life of 71 hours, and a terminal elimination half-life of 13-14 hours [11] - is indeed reflected in a high genetic barrier and a distinct resistance profile. Long-term results from the large SWORD trials carried out in virologically suppressed individuals further support the high genetic barrier of DTG in that no treatment emergent DTG-resistance was observed even after 148 weeks of treatment with DTG + rilpivirine. [4]

Although the data for using DTG+3TC regimen in situations with baseline resistance mutation for 3TC (M184I/V) are lacking, one can assume based on *in vitro* data that this situation is not the same as DTG monotherapy. It is a known fact that the M184I/V mutations significantly decrease viral proliferation capacity (fitness of the virus), described also in the SPC for lamivudine [12]. Further, *in vitro* studies indicate, that when two mutations are introduced into one virus, e.g. M184I/V for 3TC and R263K for DTG, then viral fitness decreases even further [13]. The authors of this study conclude that the presence of M184I/V substitutions will help to prevent the emergence of additional compensatory substitutions in individuals cotreated with 3TC/FTC and DTG.

Discontinuations due to adverse events (any cause)

Discontinuations due to adverse events (any cause) through week 48 in the pooled analysis of GEMINI-1 and GEMINI-2 were low in both treatment groups (15 of 716 participants in the DTG+3TC group and 16 of 717 in the DTG+TDF/FTC group). [2]

The comparative analysis conducted showed a relative risk of 0.94 (95% CI 0.47; 1.88) and a treatment difference of -0.1% (95% CI -1.7; 1.5).

Thus, in conclusion, and supported both by the interpretation of the relative risk and the absolute difference, treatment with DTG+3TC does not result in an added value as compared to DTG+TDF/FTC in terms of discontinuations at week 48. [9]

Exact rates for discontinuations due to adverse events through week 96 are not available, though the conference abstract (please see appendix 6.4) report low rates of withdrawals due to adverse events in both treatment groups.

Proportion of participants with treatment-related adverse events

According to the GEMINI studies, a smaller proportion of patients treated with DTG+3TC experienced treatment-related adverse events through week 48 as compared to patients treated with DTG+TDF/FTC (18% versus 24%) [2]. The conducted comparative analysis showed a relative risk of 0.75 (95% CI 0.61; 0.92) and a treatment difference of -6.0% (95% CI -10.1; -1.8).

In conclusion, DTG+3TC can be categorized as having an added value of unknown size as compared to DTG+TDF/FTC when it comes to drug-related adverse events, as based on the relative risk analysis. Thus, patients receiving DTG+3TC experience fewer drug-related adverse events as compared to patients receiving DTG+TDF/FTC.

To the added value of the immediate and thereby measurable treatment-related adverse events should be added the clinical value of potentially fewer long-term effects on bone and renal health, as indicated by the less disturbing renal and bone turnover biomarker profiles observed in the DTG+3TC group (see further details below).

Thus, while providing the same clinical efficacy and high genetic barrier, the 2DR of DTG+3TC offers a more patient-friendly safety profile with fewer treatment-related adverse events, which is indeed relevant considering the chronic nature of the disease and its treatment.

Specific 96 week data are not available, though the conference abstract (please see appendix 6.4) states that numerically, fewer treatment-related adverse events were reported with DTG+3TC.

Qualitative analysis of treatment-related adverse events

Overall, safety and tolerability profiles were similar between the two groups. This was expected as DTG was used as the core agent in both treatment regimens. The adverse event profile of the DTG+3TC was similar to the recognised profiles of DTG and 3TC, which are both components of standard-of-care regimens. The fewer drug-related adverse events observed in the DTG+3TC group was primarily explained by lower frequencies of grade 1 nausea, which is a well-known side effect of TDF. Also, the frequency of insomnia

was a bit lower among participants treated with DTG+3TC as compared to DTG+TDF/FTC (2% versus 3%). [2,3]

Lipid profiles

HIV-1 is a risk factor for cardiovascular disease. In addition, some HIV-1 ART regimens influence lipid profiles, which again can affect the cardiovascular risk. PIs are known for their negative effect on lipids, whereas TDF is known to have a beneficial effect on cholesterol. [15-16] For these reasons, lipid profiles were analysed in the GEMINI studies.

Statistical analysis of change from baseline in fasting lipids at week 48 showed that participants treated with DTG+3TC had a small mean increase in total cholesterol, LDL and HDL values whereas subjects in the DTG+TDF/FTC group had a mean decrease for total cholesterol and LDL cholesterol and a small mean increase in HDL cholesterol. The differences between treatment groups were significant (all $p < 0.0001$). Both treatment groups showed an overall reduction in the mean total cholesterol/HDL ratio, with a greater reduction in the DTG+TDF/FTC group ($p = 0.018$). Subjects treated with DTG+3TC showed a small mean increase in triglycerides compared with a small mean decrease in subjects treated with DTG + TDF/FTC; the difference between treatment groups was statistically significant ($p = 0.046$). (Figure 3) [2,3]

Observed lipid changes in the DTG+TDF/FTC group, particularly triglycerides and total cholesterol/HDL ratio, are consistent with the previously reported effect of TDF on cholesterol [15-16], and the absence of any effect on lipids in patients treated with DTG+3TC.

Renal and bone turnover biomarkers

An important motive for conducting the GEMINI trials has been to decrease the long-term drug exposure and toxicity related to HIV-1 antiretroviral therapy by replacing a 3DR with a 2DR, while keeping the same efficacy. Long-term toxicity related to HIV-1 ART includes effects on renal function and bone health. As discussed below, the biomarker results of the GEMINI studies indeed suggest, that replacing a 3DR with a DTG-based 2DR may be beneficial for renal and bone health in the longer term.

Both DTG+3TC and DTG+TDF/FTC causes an immediate increase in serum creatinine and resultingly decrease in GFR estimated from creatinine, as evident from Figure 5 and Figure 6. DTG is known to inhibit the tubular secretion of serum creatinine by organic cation transporters (OCT2) and thereby cause an increase in serum creatinine and decrease in GFR estimated from creatinine. This, however, occurs without changing true GFR (as reflected by the increase in GFR estimated from cystatin C). The tubular blockade is non-pathologic, and no true renal adverse action of DTG has been reported. [17] Still, when looking at Figure 4, Figure 5 and Figure 6 clear differences can be seen between the two treatment regimens, which is also reflected by significant differences in favour of DTG+3TC in the adjusted mean change from baseline at week 48 ($p < 0.001$). [2] This treatment difference can be explained by the presence of TDF in the 3DR, which is known to cause renal dysfunction. Of notice, the SWORD studies have shown improvement in renal markers in patients switching from a TDF-based 3DR to a DTG-based 2DR. [4]

Also, for the other renal biomarkers analysed (serum cystatin C as well as the urine markers protein creatinine, retinol-binding protein creatinine and β -2 microglobulin creatinine), significant differences (all $p \leq 0.0001$) in favour of the DTG+3TC group were observed at week 48. [2]

As regards bone health, significant changes in favour of DTG+3TC (all $p < 0.0001$) were shown for all bone turnover biomarkers analysed (serum bone-specific alkaline phosphatase, serum osteocalcin, serum procollagen 1 N-terminal propeptide and serum type 1 collagen C-telopeptide). [2] This indeed suggest, that the use of DTG+3TC may reduce the risk of developing a reduced BMD over time as compared to 3DRs

containing TDF, as the latter has previously been associated with impaired bone health [18]. Again, data from the SWORD and TANGO studies confirm this by showing a sustained improvement in markers of bone turnover in favour of a DTG-based 2DR as compared to TDF- or TAF-based 3DRs. These positive results were reported in the week 48 analysis, and still sustained 148 weeks after switching in the SWORD studies. [4]

Though further details have not been provided, changes in both renal and bone turnover markers from baseline through week 96 in the GEMINI studies likewise favoured DTG+3TC [4].

Quality of life

For both quality of life scales (EQ-5D-5L and EQ-VAS), the between-group differences in the adjusted mean change from baseline to week 48 were not significant (EQ-5D-5L score -0.0008 [95% CI -0.0078 to 0.0063]; $p=0.834$; and EQ-VAS score 0.4 [95% CI -0.6 to 1.3]; $p=0.432$). Thus, from the 48 week data presented in Cahn et al, 2019, it can be concluded that the quality of life was similar for both treatment groups, with no worsening of quality of life in participants treated with DTG+3TC. [2]

It was not possible to conduct additional meaningful comparative analyses for this outcome, since only estimates, but no SD or SE can be calculated for the individual treatment groups.

Unfortunately, it has not been possible to determine or even suggest a MCRD for this outcome. This is primarily because the tool is used for economic rather than clinical evaluations.

Conclusions of comparative analyses

In conclusion, the 2DR of DTG+3TC offers a high virological efficacy similar to the 3DR of DTG+TDF/FTC, a similarly low risk of virological failure and a track record of zero emerging resistance mutations. At the same time, the safety profile is more beneficial for DTG+3TC, with an added clinical value of fewer drug-related adverse events and a potential long-term advantage in terms of better renal health and bone health.

5.2 Other considerations

Compliance can be affected by factors like number and size of tablets, dosage frequency, whether tablets can be taken together with meals, and the issue of dose-dose-interaction (DDI).

The recommended dosage regimen for Dovato is one tablet administered orally once daily with or without food [3]. The tablet is comparable to many other one-tablet three-drug ART regimens in terms of size and shape. The Dovato regimen is thus very simple and convenient and should not have any negative impact on compliance. Furthermore, no dose adjustment is required for patients with impaired hepatic function [3].

DDIs

Approximately 50-60 % of clinically used drugs are metabolized by the CYP3A4 isoenzyme [19]. This is also the case for multiple ARTs, such as the integrase inhibitor elvitegravir and PIs like atazanavir and darunavir. This can lead to serious DDI challenges, for example in situations where medications used for opportunistic infections like macrolide antibiotics and azole antifungals are indicated or the patient needs comedication with statins for hypercholesterolaemia, a common HIV-1 infection comorbidity, as these drugs are also metabolised, at least partly, via CYP3A4. The same is the case for the widely used anticoagulant

rivaroxaban. [20] Furthermore, metabolism via CYP3A4 entails the need of pharmacokinetic boosting in order to achieve systemic exposures amenable to once-daily regimens [21].

Unlike other ARTs, DTG is metabolised primarily via UGT1A1 and only to a small extent via CYP3A4 [3]. By avoiding CYP3A4 metabolism, DTG is less prone to DDIs, for example when it comes to steroids and medications used for opportunistic infections and within the cardiovascular area. [22,22] This is of immeasurable value in everyday clinical life, where HIV-1 patients present with many kinds of comorbidities.

A recent extensive database study on polypharmacy and DDIs in almost 23,000 HIV-1 infected patients and a control group of more than 6 million uninfected individuals document the significant risk for red-flag DDIs in HIV-1 infected patients, especially in those using boosted PIs and boosted INSTIs. The red-flag DDIs occurred when boosted ART regimens were combined with non-HIV medications like respiratory drugs, dermatological drugs, blood drugs, nervous system drugs, cardiovascular drugs, and systemic hormones. Conversely, the use of an ART regimen based on unboosted INSTIs, like DTG, were associated with reduced risk of both red-flag and orange-flag DDIs, emphasizing that switching to unboosted integrase inhibitor regimens should be considered for patients with high risk of harm from DDIs. [23]

As regards the other component of Dovato, 3TC, metabolism is a minor route of elimination and DDI is not a matter of concern [3].

Thus, the metabolism of DTG and 3TC, but also the simple fact that Dovato contains only two active ingredients as opposed to available 3DRs, reduces the amount of possible DDIs.

Long-term toxicity

A simple 2DR like DTG+3TC also reduces the cumulative drug exposure – a factor of particular importance when considering the continuously improving life expectancy of patients with HIV-1 infection. In the present context of sustained virological efficacy of various ART regimens, safety, including long-term safety, can be regarded as the single most important treatment factor and should be given serious consideration, when choosing an ART regimen. [24]

Tenofovir associated effects on renal and bone health are important examples of such problematic long-term toxicities that can be avoided by using DTG+3TC, as shown in the GEMINI trials, or overcome by switching to a DTG-based 2DR, as demonstrated in the TANGO and SWORD studies. Notably, the increased long-term safety of the DTG+3TC regimen takes place alongside a virologic response comparable to efficient 3DRs, a high-genetic barrier driven by DTGs favourable ligand-binding qualities, and a more beneficial short-term safety profile with fewer drug-related adverse events.

6 Appendices

6.1 Main characteristics of included studies

6.1.1 GEMINI-1 study

TABLE 7 MAIN STUDY CHARACTERISTICS – GEMINI-1

Trial name (official title from clinicaltrials.gov)	GEMINI-1 A phase III, randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, non-inferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir plus lamivudine compared to dolutegravir plus tenofovir/emtricitabine in human immunodeficiency virus 1 infected treatment naïve adults
NCT number	NCT02831673
Objective	The objective of GEMINI-1 was to evaluate the efficacy and safety of a 2DR comprising dolutegravir plus lamivudine compared with the 3DR of dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine for treatment of HIV-1 infection in ART-naïve adults.
Publications – title, author, journal, year	Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. Cahn et al. Lancet. 2019;393(10167):143-155.
Study type and design	The GEMINI-1 study was a multinational, multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trial. Eligible patients were randomly assigned (1:1) to receive a 2DR of dolutegravir plus lamivudine or a 3DR of dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine. Participants were screened and stratified by HIV-1 RNA ($\leq 100\,000$ or $>100\,000$ copies/mL (c/mL)) and CD4+ cell count (≤ 200 or >200 cells/ μ L). Treatment assignment was done in accordance with a central randomisation schedule generated with SAS (version 9.2). Both participants and investigators were masked to treatment assignment until week 96. Some sponsor personnel were unmasked at week 24 to facilitate analysis of interim results for submission to regulatory authorities.
Follow-up time	The study comprised a screening period of up to 35 days, a double-blind randomised phase from week 1 to week 96, and an open-label randomised phase from week 96 to week 148. Reported is the primary analysis at week 48 that was done after the last participant had their week 48 viral load assessment, including a week 52 retest as appropriate, in accordance with the US FDA Snapshot Algorithm.
Population (inclusion and exclusion criteria) (from clinicaltrials.gov)	<u>Inclusion criteria</u> <ul style="list-style-type: none"> • Must be an HIV-1 infected adult ≥ 18 years of age (or older, if required by local regulations) at the time of signing the informed consent • An eligible female subject should not be pregnant (as confirmed by a negative serum human chorionic gonadotrophin (hCG) test at screening and negative urine test at baseline), not lactating, and at least one of the following conditions applies <ul style="list-style-type: none"> ○ Non reproductive premenopausal women are those that have undergone documented tubal ligation or documented hysteroscopic tubal occlusion procedure with follow up confirmation of bilateral tubal occlusion or documented bilateral oophorectomy or hysterectomy ○ Non reproductive premenopausal women are those with 12 months of spontaneous amenorrhea and ≥ 45 years of age

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Women with reproductive potential agree to follow one of the protocol-defined methods for avoiding pregnancy ● Should have screening plasma HIV-1 RNA levels of 1000 c/mL to ≤100,000 c/mL. If an independent review of accumulated data from other clinical trials investigating the DTG+3TC dual regimen is supportive of the DTG+3TC treatment regimen, enrolment will be opened to subjects with screening plasma HIV-1 RNA of 1000 c/mL to ≤500,000 c/mL ● Subject should be antiretroviral naïve (defined as ≤10 days of prior therapy with any antiretroviral agent following a diagnosis of HIV-1 infection). Subjects who received HIV post exposure prophylaxis (PEP) or pre exposure prophylaxis (PrEP) in the past are allowed as long as the last PEP/PrEP dose was >1 year from HIV diagnosis or there is documented HIV seronegativity between the last prophylactic dose and the date of HIV diagnosis ● Subject or the subject's legal representative capable of giving signed informed consent which includes compliance with the requirements and restrictions listed in the consent form and the protocol ● Subjects enrolled in France: a subject will be eligible for inclusion in this study only if either affiliated to or a beneficiary of a social security category <p><u>Exclusion criteria</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Women who are breastfeeding or plan to become pregnant or breastfeed during the study ● Any evidence of an active CDC Stage 3 disease (CDC, 2014), except cutaneous Kaposi's sarcoma not requiring systemic therapy and historical or current CD4 cell counts less than 200 cells/mm³ ● Subjects with severe hepatic impairment (Class C) as determined by Child Pugh classification ● Unstable liver disease, cirrhosis, known biliary abnormalities (with the exception of Gilbert's syndrome or asymptomatic gallstones) ● Evidence of hepatitis B virus (HBV) infection or HBV surface antibody (anti-HBs or HBsAb) ● Anticipated need for any hepatitis C virus (HCV) therapy during the first 48 weeks of the study and for HCV therapy based on interferon or any drugs that have a potential for adverse drug:drug interactions with study treatment throughout the entire study period ● Untreated syphilis infection positive rapid plasma reagin (RPR) at screening without clear documentation of treatment. Subjects who are at least 14 days post completed treatment are eligible ● History or presence of allergy or intolerance to the study drugs or their components or drugs of their class ● Ongoing malignancy other than cutaneous Kaposi's sarcoma, basal cell carcinoma, or resected, non-invasive cutaneous squamous cell carcinoma, or cervical, anal or penile intraepithelial neoplasia; other localised malignancies require agreement between the investigator and the Study Medical Monitor for inclusion of the subject ● Subjects who in the Investigator's judgment, poses a significant suicidality risk. Recent history of suicidal behaviour and/or suicidal ideation may be considered as evidence of serious suicide risk ● Treatment with an HIV-1 immunotherapeutic vaccine within 90 days of screening ● Treatment with any of the following agents within 28 days of screening: <ul style="list-style-type: none"> ○ Radiation therapy, ○ Cytotoxic chemotherapeutic agents, ○ Any systemic immune suppressant
--	--

	<ul style="list-style-type: none"> • Treatment with any agent, except recognised ART as allowed above, with documented activity against HIV-1 in vitro within 28 days of first dose of study treatment • Exposure to an experimental drug or experimental vaccine within either 28 days, 5 half-lives of the test agent, or twice the duration of the biological effect of the test agent, whichever is longer, prior to the first dose of study treatment • Subjects enrolled in France: the subject has participated in any study using an investigational drug during the previous 60 days or 5 half-lives, or twice the duration of the biological effect of the experimental drug or vaccine, whichever is longer, prior to screening for the study or the subject will participate simultaneously in another clinical study • Any evidence of pre-existing viral resistance based on the presence of any major resistance associated mutation in the screening result or, if known, in any historical resistance test result • Any verified Grade 4 laboratory abnormality. A single repeat test is allowed during the screening period to verify a result • Any acute laboratory abnormality at screening, which, in the opinion of the Investigator, would preclude the subject's participation in the study of an investigational compound • Alanine aminotransferase (ALT) ≥ 5 times the upper limit of normal (ULN) or ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ and bilirubin $\geq 1.5 \times \text{ULN}$ (with $>35\%$ direct bilirubin) • Creatinine clearance of <50 mL/min per 1.73 m^2 via the chronic kidney disease epidemiology collaboration (CKD EPI) method 																																															
Intervention	<p>GEMINI-1 participants received either a once-daily 2DR of dolutegravir (50 mg) plus lamivudine (300 mg) (n=356) or a once-day 3DR of dolutegravir (50 mg) plus tenofovir disoproxil fumarate (300 mg) and emtricitabine (200 mg) (n=358). Both drug regimens were administered orally.</p> <p>Data are primarily reported for pooled analysis of GEMINI-1 and GEMINI-2. In the pooled dataset, 716 participants (356 from GEMINI-1 and 360 from GEMINI-2) received a once-daily 2DR of dolutegravir (50 mg) plus lamivudine (300 mg) whereas 717 participants (358 from GEMINI-1 and 359 from GEMINI-2) received a once-day 3DR of dolutegravir (50 mg) plus tenofovir disoproxil fumarate (300 mg) and emtricitabine (200 mg). This corresponds to the intention-to-treat-exposed (ITT-E) population</p>																																															
Baseline characteristics	<p>Baseline characteristics for GEMINI-1, as listed in the Dovato EPAR [4].</p> <table border="1" data-bbox="507 1384 1410 1982"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">GEMINI-1</th> </tr> <tr> <th>DTG + 3TC (N=356)</th> <th>DTG + TDF/FTC (N=358)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age (y), median (range)</td> <td>32.0 (18-69)</td> <td>33.0 (18-66)</td> </tr> <tr> <td>Male sex</td> <td>297 (83)</td> <td>306 (85)</td> </tr> <tr> <td>Race, n (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>White/Caucasian/European Heritage</td> <td>238 (67)</td> <td>242 (68)</td> </tr> <tr> <td>Black/African American</td> <td>44 (12)</td> <td>36 (10)</td> </tr> <tr> <td>Japanese/East Asian Heritage/South East Asian Heritage</td> <td>37 (10)</td> <td>38 (11)</td> </tr> <tr> <td>BL HIV-1 RNA (c/mL), n (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td><1000</td> <td>6 (2)</td> <td>3 (<1)</td> </tr> <tr> <td>1000 to <10,000</td> <td>76 (21)</td> <td>93 (26)</td> </tr> <tr> <td>10,000 to <50,000</td> <td>142 (40)</td> <td>140 (39)</td> </tr> <tr> <td>50,000 to <100,000</td> <td>58 (16)</td> <td>46 (13)</td> </tr> <tr> <td>$\geq 100,000$ to <500,000</td> <td>70 (20)</td> <td>69 (19)</td> </tr> <tr> <td>$\geq 500,000^a$</td> <td>4 (1)</td> <td>7 (2)</td> </tr> <tr> <td>>100,000</td> <td>74</td> <td>76</td> </tr> </tbody> </table>		GEMINI-1		DTG + 3TC (N=356)	DTG + TDF/FTC (N=358)	Age (y), median (range)	32.0 (18-69)	33.0 (18-66)	Male sex	297 (83)	306 (85)	Race, n (%)			White/Caucasian/European Heritage	238 (67)	242 (68)	Black/African American	44 (12)	36 (10)	Japanese/East Asian Heritage/South East Asian Heritage	37 (10)	38 (11)	BL HIV-1 RNA (c/mL), n (%)			<1000	6 (2)	3 (<1)	1000 to <10,000	76 (21)	93 (26)	10,000 to <50,000	142 (40)	140 (39)	50,000 to <100,000	58 (16)	46 (13)	$\geq 100,000$ to <500,000	70 (20)	69 (19)	$\geq 500,000^a$	4 (1)	7 (2)	>100,000	74	76
	GEMINI-1																																															
	DTG + 3TC (N=356)	DTG + TDF/FTC (N=358)																																														
Age (y), median (range)	32.0 (18-69)	33.0 (18-66)																																														
Male sex	297 (83)	306 (85)																																														
Race, n (%)																																																
White/Caucasian/European Heritage	238 (67)	242 (68)																																														
Black/African American	44 (12)	36 (10)																																														
Japanese/East Asian Heritage/South East Asian Heritage	37 (10)	38 (11)																																														
BL HIV-1 RNA (c/mL), n (%)																																																
<1000	6 (2)	3 (<1)																																														
1000 to <10,000	76 (21)	93 (26)																																														
10,000 to <50,000	142 (40)	140 (39)																																														
50,000 to <100,000	58 (16)	46 (13)																																														
$\geq 100,000$ to <500,000	70 (20)	69 (19)																																														
$\geq 500,000^a$	4 (1)	7 (2)																																														
>100,000	74	76																																														

	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>Median CD4 count</td> <td>427.0</td> <td>435.5</td> </tr> <tr> <td><50</td> <td>5 (1)</td> <td>4 (1)</td> </tr> <tr> <td>50 to <200</td> <td>26 (7)</td> <td>25 (7)</td> </tr> <tr> <td><200</td> <td>31</td> <td>29</td> </tr> <tr> <td>200 to <350</td> <td>92 (26)</td> <td>79 (22)</td> </tr> <tr> <td>350 to <500</td> <td>99 (28)</td> <td>120 (34)</td> </tr> <tr> <td>≥500</td> <td>134 (38)</td> <td>130 (36)</td> </tr> <tr> <td>Hep C antibody positive</td> <td>26 (7)</td> <td>28 (8)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">HIV Subtype (by frequency)</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>237 (67)</td> <td>236 (66)</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>45 (13)</td> <td>43 (12)</td> </tr> <tr> <td>BF</td> <td>26 (7)</td> <td>25 (7)</td> </tr> <tr> <td>AG</td> <td>10 (3)</td> <td>21 (6)</td> </tr> <tr> <td>F</td> <td>9 (3)</td> <td>10 (3)</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>11 (3)</td> <td>7 (2)</td> </tr> <tr> <td>Others</td> <td>18 (5)</td> <td>16 (4)</td> </tr> </tbody> </table>	Median CD4 count	427.0	435.5	<50	5 (1)	4 (1)	50 to <200	26 (7)	25 (7)	<200	31	29	200 to <350	92 (26)	79 (22)	350 to <500	99 (28)	120 (34)	≥500	134 (38)	130 (36)	Hep C antibody positive	26 (7)	28 (8)	HIV Subtype (by frequency)			B	237 (67)	236 (66)	A	45 (13)	43 (12)	BF	26 (7)	25 (7)	AG	10 (3)	21 (6)	F	9 (3)	10 (3)	C	11 (3)	7 (2)	Others	18 (5)	16 (4)
Median CD4 count	427.0	435.5																																															
<50	5 (1)	4 (1)																																															
50 to <200	26 (7)	25 (7)																																															
<200	31	29																																															
200 to <350	92 (26)	79 (22)																																															
350 to <500	99 (28)	120 (34)																																															
≥500	134 (38)	130 (36)																																															
Hep C antibody positive	26 (7)	28 (8)																																															
HIV Subtype (by frequency)																																																	
B	237 (67)	236 (66)																																															
A	45 (13)	43 (12)																																															
BF	26 (7)	25 (7)																																															
AG	10 (3)	21 (6)																																															
F	9 (3)	10 (3)																																															
C	11 (3)	7 (2)																																															
Others	18 (5)	16 (4)																																															
Primary and secondary endpoints	<p>Primary endpoint</p> <ul style="list-style-type: none"> proportion of participants with plasma HIV-1 RNA of less than 50 c/mL at week 48 using the FDA Snapshot algorithm in the ITT-E population. <p>Secondary endpoints</p> <ul style="list-style-type: none"> proportion of participants with HIV-1 RNA of less than 50 c/mL at week 24, time to achieve HIV-1 RNA of less than 50 c/mL, absolute values and change from baseline to week 48 in CD4+ cell count, disease progression (ie, HIV-associated conditions, AIDS, or death), incidence of emergence of mutations conferring genotypic and phenotypic resistance to DTG+3TC or TDF and FTC in participants meeting criteria for confirmed virological withdrawal. 																																																
Method of analysis	<p>All participants who received one or more doses of study medication were included in the ITT-E population, which was used for the primary efficacy analysis. The safety population included all participants who received one or more doses of study medication and was analysed according to actual treatment received.</p> <p>Percentage of participants with HIV-1 RNA <50 copies/mL (the primary efficacy endpoint) was obtained using FDA Snapshot algorithm. For the primary efficacy endpoint, the proportion of responders at week 48 was analysed using a CMH test stratified by plasma HIV-1 RNA (≤100,000 vs >100,000 copies/mL) and CD4+ cell count (≤200 vs >200 cells/μL) at baseline.</p> <p>Participants met confirmed virological withdrawal criteria if a second and consecutive HIV-1 RNA value met any of the following definitions: decrease from baseline in HIV-1 RNA of less than one log₁₀ copies/mL, unless HIV-1 RNA of less than 200 copies/mL, by week 12; confirmed plasma HIV-1 RNA of 200 copies/mL or more at or after week 24; or confirmed rebound (HIV-1 RNA ≥200 copies/mL after confirmed consecutive HIV-1 RNA <200 copies/mL). These participants were discontinued from the study, and a plasma sample from the initial suspected viral load sample was used for genotypic and phenotypic resistance tests.</p> <p>The following prespecified resistance mutations of INSTI were included for determining the emergence of resistance mutations: His51Tyr, Thr66Ala/Ile/Lys, Leu74Met, Glu92Gln/Val/Gly, Gln95Lys, Thr97Ala, Gly118Arg, Phe121Tyr, Glu138Ala/Lys/Asp, Gly140Ala/Cys/Ser, Tyr143Cys/His/Arg/Lys/Ser/Gly/Ala, Pro145Ser, Gln146Pro, Ser147Gly, Gln148His/Lys/Arg, Val151Ile/Leu/Ala, Ser153Phe/Tyr, Asn155His/Ser/Thr, Glu157Gln, Gly163Arg/Lys, Ser230Arg, Arg263Lys, Leu68Val/Ile, Leu74Ile, Glu138Thr, and Gly193Glu. The most recent International Antiviral Society–USA guidelines available at the time of the database lock were used</p>																																																

	<p>to determine major resistance mutations to nucleoside reverse transcriptase inhibitors, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, and PIs.</p> <p>Baseline characteristics, proportion of participants who achieved a response by study visit or participant subgroup (using FDA Snapshot algorithm), and adverse events were summarized with descriptive statistics.</p> <p>Protocol-defined serious adverse events included those that resulted in death, disability, incapacity, congenital anomaly, or birth defect; are life-threatening; require hospitalisation or prolongation of existing hospitalisation; are associated with liver injury and impaired liver function (i.e. ALT \geq three times the ULN and either total bilirubin \geq two times the ULN or international normalised ratio >1.5); or require a medical or surgical intervention to prevent a serious adverse event. Participants who had not met confirmed virological withdrawal criteria and were ongoing in the study, or who had discontinued for reasons other than those related to treatment or lack of efficacy, were censored.</p> <p>Testing for fasting lipids and glucose, urinalysis, and assessments of renal and bone biomarkers were done at baseline and weeks 24 and 48. Renal biomarkers assessed were serum and urine creatinine; ratios of urine albumin and protein, retinol-binding protein, and β-2 microglobulin to urine creatinine; serum cystatin C; and estimated glomerular filtration rate, which was calculated using creatinine or cystatin C parameters with the CKD-EPI. Bone biomarkers assessed were bone-specific alkaline phosphatase, osteocalcin, procollagen type 1 N-terminal propeptide, and type 1 collagen cross-linked C-telo peptide.</p> <p>Change from baseline at week 48 in serum or plasma lipids, renal biomarkers, and bone biomarkers was analysed using an ANCOVA based on a data set where multiple imputations have been drawn from a multivariate normal model with a Markov chain Monte Carlo approach to impute missing observations. For serum or plasma lipids, the statistical model was adjusted for treatment, baseline lipid value, randomisation strata term baseline plasma HIV-1 RNA, and baseline CD4+ cell count and age as a continuous covariate. For renal biomarkers, the statistical model was adjusted for treatment, baseline biomarker value, randomisation strata term baseline plasma HIV-1 and baseline CD4+ cell count, age, sex (female vs male), race (white, African American/African heritage, Asian, other), presence of diabetes mellitus, and presence of hypertension. For bone biomarkers, the statistical model was adjusted for treatment, baseline biomarker value, randomisation strata term baseline plasma HIV-1 RNA and baseline CD4+ cell count, age, sex, race, BMI (<25 vs ≥ 25 kg/m²), smoking status (never vs former vs current smoker), and current vitamin D use (yes vs no). If the distribution of a biomarker was not normal, the data were log-transformed and the log ratio of week 48 over baseline was used in the statistical analyses.</p> <p>SAS version 9.4 within a LINUX environment were used for all statistical analyses.</p>
Subgroup analyses	Not relevant

6.1.2 GEMINI-2 study

TABLE 8 MAIN STUDY CHARACTERISTICS – GEMINI-2

Trial name (official title from clinicaltrials.gov)	GEMINI-2 A phase III, randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, non-inferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir plus lamivudine compared to dolutegravir plus tenofovir/emtricitabine in human immunodeficiency virus 1 infected treatment naïve adults
NCT number	NCT02831764
Objective	The objective of GEMINI-2 was to evaluate the efficacy and safety of a 2DR comprising dolutegravir plus lamivudine compared with the 3DR of dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine for treatment of HIV-1 infection in ART-naïve adults.
Publications – title, author, journal, year	Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. Cahn et al. Lancet. 2019;393(10167):143-155.
Study type and design	The GEMINI-2 study was a multinational, multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trial. Eligible patients were randomly assigned (1:1) to receive a 2DR of DTG+3TC or a 3DR of DTG+TDF/FTC. Participants were screened and stratified by HIV-1 RNA ($\leq 100\ 000$ or $>100\ 000$ copies/mL (c/mL)) and CD4+ cell count (≤ 200 or >200 cells/ μ L). Treatment assignment was done in accordance with a central randomisation schedule generated with SAS (version 9.2). Both participants and investigators were masked to treatment assignment until week 96. Some sponsor personnel were unmasked at week 24 to facilitate analysis of interim results for submission to regulatory authorities.
Follow-up time	The study comprised a screening period of up to 35 days, a double-blind randomised phase from week 1 to week 96, and an open-label randomised phase from week 96 to week 148. Reported is the primary analysis at week 48 that was done after the last participant had their week 48 viral load assessment, including a week 52 retest as appropriate, in accordance with the US FDA Snapshot Algorithm.
Population (inclusion and exclusion criteria) (from clinicaltrials.gov)	Inclusion criteria <ul style="list-style-type: none"> • Must be an HIV-1 infected adult ≥ 18 years of age (or older, if required by local regulations) at the time of signing the informed consent • An eligible female subject should not be pregnant (as confirmed by a negative serum hCG test at screening and negative urine test at baseline), not lactating, and at least one of the following conditions applies <ul style="list-style-type: none"> ○ Non reproductive premenopausal women are those that have undergone documented tubal ligation or documented hysteroscopic tubal occlusion procedure with follow up confirmation of bilateral tubal occlusion or documented bilateral oophorectomy or hysterectomy ○ Non reproductive premenopausal women are those with 12 months of spontaneous amenorrhea and ≥ 45 years of age ○ Women with reproductive potential agree to follow one of the protocol-defined methods for avoiding pregnancy • Should have screening plasma HIV-1 RNA levels of 1000 c/mL to $\leq 100\ 000$ c/mL. If an independent review of accumulated data from other clinical trials investigating the DTG+3TC dual regimen is supportive of the DTG+3TC treatment regimen, enrolment will be opened to subjects with screening plasma HIV-1 RNA of 1000 c/mL to $\leq 500\ 000$ c/mL

	<ul style="list-style-type: none"> • Subject should be antiretroviral naïve (defined as ≤10 days of prior therapy with any antiretroviral agent following a diagnosis of HIV-1 infection). Subjects who received HIV PEP or PrEP in the past are allowed as long as the last PEP/PrEP dose was >1 year from HIV diagnosis or there is documented HIV seronegativity between the last prophylactic dose and the date of HIV diagnosis • Subject or the subject's legal representative capable of giving signed informed consent which includes compliance with the requirements and restrictions listed in the consent form and the protocol • Subjects enrolled in France: a subject will be eligible for inclusion in this study only if either affiliated to or a beneficiary of a social security category <p><u>Exclusion criteria</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Women who are breastfeeding or plan to become pregnant or breastfeed during the study • Any evidence of an active CDC Stage 3 disease (CDC, 2014), except cutaneous Kaposi's sarcoma not requiring systemic therapy and historical or current CD4 cell counts less than 200 cells/mm³ • Subjects with severe hepatic impairment (Class C) as determined by Child Pugh classification • Unstable liver disease, cirrhosis, known biliary abnormalities (with the exception of Gilbert's syndrome or asymptomatic gallstones) • Evidence of HBV infection or HBV surface antibody (anti-HBs or HBsAb) • Anticipated need for any HCV therapy during the first 48 weeks of the study and for HCV therapy based on interferon or any drugs that have a potential for adverse drug:drug interactions with study treatment throughout the entire study period • Untreated syphilis infection positive RPR at screening without clear documentation of treatment. Subjects who are at least 14 days post completed treatment are eligible • History or presence of allergy or intolerance to the study drugs or their components or drugs of their class • Ongoing malignancy other than cutaneous Kaposi's sarcoma, basal cell carcinoma, or resected, non-invasive cutaneous squamous cell carcinoma, or cervical, anal or penile intraepithelial neoplasia; other localised malignancies require agreement between the investigator and the Study Medical Monitor for inclusion of the subject • Subjects who in the Investigator's judgment, poses a significant suicidality risk. Recent history of suicidal behaviour and/or suicidal ideation may be considered as evidence of serious suicide risk • Treatment with an HIV-1 immunotherapeutic vaccine within 90 days of screening • Treatment with any of the following agents within 28 days of screening: <ul style="list-style-type: none"> ○ Radiation therapy, ○ Cytotoxic chemotherapeutic agents, ○ Any systemic immune suppressant • Treatment with any agent, except recognised ART as allowed above, with documented activity against HIV-1 in vitro within 28 days of first dose of study treatment • Exposure to an experimental drug or experimental vaccine within either 28 days, 5 half-lives of the test agent, or twice the duration of the biological effect of the test agent, whichever is longer, prior to the first dose of study treatment • Subjects enrolled in France: the subject has participated in any study using an investigational drug during the previous 60 days or 5 half-lives, or twice the duration of the biological effect of the experimental drug or vaccine, whichever is longer, prior to screening for the study or the subject will participate simultaneously in another clinical study
--	---

	<ul style="list-style-type: none"> Any evidence of pre-existing viral resistance based on the presence of any major resistance associated mutation in the screening result or, if known, in any historical resistance test result Any verified Grade 4 laboratory abnormality. A single repeat test is allowed during the screening period to verify a result Any acute laboratory abnormality at screening, which, in the opinion of the Investigator, would preclude the subject's participation in the study of an investigational compound ALT ≥ 5 times the ULN or ALT $\geq 3 \times$ULN and bilirubin $\geq 1.5 \times$ULN (with $>35\%$ direct bilirubin) Creatinine clearance of <50 mL/min per 1.73 m² via the CKD-EPI method 																																																																																															
Intervention	<p>GEMINI-2 participants received either a once-daily 2DR of DTG (50 mg) plus 3TC (300 mg) (n=360) or a once-day 3DR of DTG (50 mg) plus TDF (300 mg) and FTC (200 mg) (n=359). Both drug regimens were administered orally.</p> <p>Data are primarily reported for pooled analysis of GEMINI-1 and GEMINI-2. In the pooled dataset, 716 participants (356 from GEMINI-1 and 360 from GEMINI-2) received a once-daily 2DR of DTG (50 mg) plus 3TC (300 mg) whereas 717 participants (358 from GEMINI-1 and 359 from GEMINI-2) received a once-day 3DR of DTG (50 mg) plus TDF (300 mg) and FTC (200 mg). This corresponds to the ITT-E population</p>																																																																																															
Baseline characteristics	<p>Baseline characteristics for GEMINI-1, as listed in the Dovato EPAR [4].</p> <table border="1" data-bbox="485 891 1385 2000"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">GEMINI-2</th> </tr> <tr> <th>DTG + 3TC (N=360)</th> <th>DTG + TDF/FTC (N=359)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age (y), median (range)</td> <td>32.0 (18-72)</td> <td>33.0 (18-70)</td> </tr> <tr> <td>Male sex</td> <td>306 (85)</td> <td>313 (87)</td> </tr> <tr> <td>Race, n (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>White/Caucasian/European Heritage</td> <td>234 (65)</td> <td>246 (69)</td> </tr> <tr> <td>Black/African American</td> <td>55 (15)</td> <td>40 (11)</td> </tr> <tr> <td>Japanese/East Asian Heritage/South East Asian Heritage</td> <td>34 (9)</td> <td>27 (8)</td> </tr> <tr> <td>BL HIV-1 RNA (c/mL), n (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td><1000</td> <td>7 (2)</td> <td>6 (2)</td> </tr> <tr> <td>1000 to <10,000</td> <td>89 (25)</td> <td>74 (21)</td> </tr> <tr> <td>10,000 to <50,000</td> <td>140 (39)</td> <td>141 (39)</td> </tr> <tr> <td>50,000 to <100,000</td> <td>58 (16)</td> <td>61 (17)</td> </tr> <tr> <td>$\geq 100,000$ to <500,000</td> <td>57 (16)</td> <td>69 (19)</td> </tr> <tr> <td>$\geq 500,000^a$</td> <td>9 (3)</td> <td>8 (2)</td> </tr> <tr> <td>>100,000</td> <td>66</td> <td>77</td> </tr> <tr> <td>Median CD4 count</td> <td>427.5</td> <td>442.0</td> </tr> <tr> <td><50</td> <td>3 (<1)</td> <td>5 (1)</td> </tr> <tr> <td>50 to <200</td> <td>29 (8)</td> <td>20 (6)</td> </tr> <tr> <td><200</td> <td>32</td> <td>25</td> </tr> <tr> <td>200 to <350</td> <td>87 (24)</td> <td>87 (24)</td> </tr> <tr> <td>350 to <500</td> <td>105 (29)</td> <td>108 (30)</td> </tr> <tr> <td>≥ 500</td> <td>136 (38)</td> <td>139 (39)</td> </tr> <tr> <td>Hep C antibody positive</td> <td>13 (4)</td> <td>21 (6)</td> </tr> <tr> <td>HIV Subtype (by frequency)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>230 (64)</td> <td>252 (70)</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>41 (11)</td> <td>35 (10)</td> </tr> <tr> <td>BF</td> <td>23 (6)</td> <td>25 (7)</td> </tr> <tr> <td>AG</td> <td>16 (4)</td> <td>13 (4)</td> </tr> <tr> <td>F</td> <td>15 (4)</td> <td>13 (4)</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>11 (3)</td> <td>4 (1)</td> </tr> <tr> <td>Others</td> <td>24 (7)</td> <td>17 (5)</td> </tr> </tbody> </table>		GEMINI-2		DTG + 3TC (N=360)	DTG + TDF/FTC (N=359)	Age (y), median (range)	32.0 (18-72)	33.0 (18-70)	Male sex	306 (85)	313 (87)	Race, n (%)			White/Caucasian/European Heritage	234 (65)	246 (69)	Black/African American	55 (15)	40 (11)	Japanese/East Asian Heritage/South East Asian Heritage	34 (9)	27 (8)	BL HIV-1 RNA (c/mL), n (%)			<1000	7 (2)	6 (2)	1000 to <10,000	89 (25)	74 (21)	10,000 to <50,000	140 (39)	141 (39)	50,000 to <100,000	58 (16)	61 (17)	$\geq 100,000$ to <500,000	57 (16)	69 (19)	$\geq 500,000^a$	9 (3)	8 (2)	>100,000	66	77	Median CD4 count	427.5	442.0	<50	3 (<1)	5 (1)	50 to <200	29 (8)	20 (6)	<200	32	25	200 to <350	87 (24)	87 (24)	350 to <500	105 (29)	108 (30)	≥ 500	136 (38)	139 (39)	Hep C antibody positive	13 (4)	21 (6)	HIV Subtype (by frequency)			B	230 (64)	252 (70)	A	41 (11)	35 (10)	BF	23 (6)	25 (7)	AG	16 (4)	13 (4)	F	15 (4)	13 (4)	C	11 (3)	4 (1)	Others	24 (7)	17 (5)
	GEMINI-2																																																																																															
	DTG + 3TC (N=360)	DTG + TDF/FTC (N=359)																																																																																														
Age (y), median (range)	32.0 (18-72)	33.0 (18-70)																																																																																														
Male sex	306 (85)	313 (87)																																																																																														
Race, n (%)																																																																																																
White/Caucasian/European Heritage	234 (65)	246 (69)																																																																																														
Black/African American	55 (15)	40 (11)																																																																																														
Japanese/East Asian Heritage/South East Asian Heritage	34 (9)	27 (8)																																																																																														
BL HIV-1 RNA (c/mL), n (%)																																																																																																
<1000	7 (2)	6 (2)																																																																																														
1000 to <10,000	89 (25)	74 (21)																																																																																														
10,000 to <50,000	140 (39)	141 (39)																																																																																														
50,000 to <100,000	58 (16)	61 (17)																																																																																														
$\geq 100,000$ to <500,000	57 (16)	69 (19)																																																																																														
$\geq 500,000^a$	9 (3)	8 (2)																																																																																														
>100,000	66	77																																																																																														
Median CD4 count	427.5	442.0																																																																																														
<50	3 (<1)	5 (1)																																																																																														
50 to <200	29 (8)	20 (6)																																																																																														
<200	32	25																																																																																														
200 to <350	87 (24)	87 (24)																																																																																														
350 to <500	105 (29)	108 (30)																																																																																														
≥ 500	136 (38)	139 (39)																																																																																														
Hep C antibody positive	13 (4)	21 (6)																																																																																														
HIV Subtype (by frequency)																																																																																																
B	230 (64)	252 (70)																																																																																														
A	41 (11)	35 (10)																																																																																														
BF	23 (6)	25 (7)																																																																																														
AG	16 (4)	13 (4)																																																																																														
F	15 (4)	13 (4)																																																																																														
C	11 (3)	4 (1)																																																																																														
Others	24 (7)	17 (5)																																																																																														

<p>Primary and secondary endpoints</p>	<p><u>Primary endpoint</u></p> <ul style="list-style-type: none"> proportion of participants with plasma HIV-1 RNA of less than 50 copies per mL at week 48 using the FDA Snapshot algorithm in the ITT-E population. <p><u>Secondary endpoints</u></p> <ul style="list-style-type: none"> proportion of participants with HIV-1 RNA of less than 50 c/mL at week 24, time to achieve HIV-1 RNA of less than 50 c/mL, absolute values and change from baseline to week 48 in CD4+ cell count, disease progression (ie, HIV-associated conditions, AIDS, or death), incidence of emergence of mutations conferring genotypic and phenotypic resistance to DTG+3TC or TDF and FTC in participants meeting criteria for confirmed virological withdrawal.
<p>Method of analysis</p>	<p>All participants who received one or more doses of study medication were included in the ITT-E population, which was used for the primary efficacy analysis. The safety population included all participants who received one or more doses of study medication and was analysed according to actual treatment received.</p> <p>Percentage of participants with HIV-1 RNA <50 copies/mL (the primary efficacy endpoint) was obtained using FDA Snapshot algorithm. For the primary efficacy endpoint, the proportion of responders at week 48 was analysed using a Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by plasma HIV-1 RNA ($\leq 100,000$ vs $> 100,000$ copies/mL) and CD4+ cell count (≤ 200 vs > 200 cells/μL) at baseline.</p> <p>Participants met confirmed virological withdrawal criteria if a second and consecutive HIV-1 RNA value met any of the following definitions: decrease from baseline in HIV-1 RNA of less than one log₁₀ copies/mL, unless HIV-1 RNA of less than 200 copies/mL, by week 12; confirmed plasma HIV-1 RNA of 200 copies/mL or more at or after week 24; or confirmed rebound (HIV-1 RNA ≥ 200 copies/mL after confirmed consecutive HIV-1 RNA <200 copies/mL). These participants were discontinued from the study, and a plasma sample from the initial suspected viral load sample was used for genotypic and phenotypic resistance tests.</p> <p>The following prespecified resistance mutations of INSTI were included for determining the emergence of resistance mutations: His51Tyr, Thr66Ala/Ile/Lys, Leu74Met, Glu92Gln/Val/Gly, Gln95Lys, Thr97Ala, Gly118Arg, Phe121Tyr, Glu138Ala/Lys/Asp, Gly140Ala/Cys/Ser, Tyr143Cys/His/Arg/Lys/Ser/Gly/Ala, Pro145Ser, Gln146Pro, Ser147Gly, Gln148His/Lys/Arg, Val151Ile/Leu/Ala, Ser153Phe/Tyr, Asn155His/Ser/Thr, Glu157Gln, Gly163Arg/Lys, Ser230Arg, Arg263Lys, Leu68Val/Ile, Leu74Ile, Glu138Thr, and Gly193Glu. The most recent International Antiviral Society–USA guidelines available at the time of the database lock were used to determine major resistance mutations to nucleoside reverse transcriptase inhibitors, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, and PIs.</p> <p>Baseline characteristics, proportion of participants who achieved a response by study visit or participant subgroup (using FDA Snapshot algorithm), and adverse events were summarized with descriptive statistics.</p> <p>Protocol-defined serious adverse events included those that resulted in death, disability, incapacity, congenital anomaly, or birth defect; are life-threatening; require hospitalisation or prolongation of existing hospitalisation; are associated with liver injury and impaired liver function (i.e. ALT \geq three times the ULN and either total bilirubin \geq two times the ULN or international normalised ratio > 1.5); or require a medical or surgical intervention to prevent a serious adverse event. Participants who had not met confirmed virological withdrawal criteria and were ongoing in the study, or who had discontinued for reasons other than those related to treatment or lack of efficacy, were censored.</p> <p>Testing for fasting lipids and glucose, urinalysis, and assessments of renal and bone biomarkers were done at baseline and weeks 24 and 48. Renal biomarkers assessed were serum and urine creatinine; ratios of urine albumin and protein, retinol-binding protein, and β-2 microglobulin to urine creatinine; serum cystatin C; and estimated</p>

	<p>glomerular filtration rate, which was calculated using creatinine or cystatin C parameters with the CKD-EPI. Bone biomarkers assessed were bone-specific alkaline phosphatase, osteocalcin, procollagen type 1 N-terminal propeptide, and type 1 collagen cross-linked C-telopeptide.</p> <p>Change from baseline at week 48 in serum or plasma lipids, renal biomarkers, and bone biomarkers was analysed using an ANCOVA based on a data set where multiple imputations have been drawn from a multivariate normal model with a Markov chain Monte Carlo approach to impute missing observations. For serum or plasma lipids, the statistical model was adjusted for treatment, baseline lipid value, randomisation strata term baseline plasma HIV-1 RNA, and baseline CD4+ cell count and age as a continuous covariate. For renal biomarkers, the statistical model was adjusted for treatment, baseline biomarker value, randomisation strata term baseline plasma HIV-1 and baseline CD4+ cell count, age, sex (female vs male), race (white, African American/African heritage, Asian, other), presence of diabetes mellitus, and presence of hypertension. For bone biomarkers, the statistical model was adjusted for treatment, baseline biomarker value, randomisation strata term baseline plasma HIV-1 RNA and baseline CD4+ cell count, age, sex, race, BMI (<25 vs ≥25 kg/m²), smoking status (never vs former vs current smoker), and current vitamin D use (yes vs no). If the distribution of a biomarker was not normal, the data were log-transformed and the log ratio of week 48 over baseline was used in the statistical analyses. SAS version 9.4 within a LINUX environment were used for all statistical analyses.</p>
Subgroup analyses	Not relevant

6.2 Results per study

6.2.1 GEMINI-1

TABLE 9 BY-STUDY RESULTS FOR GEMINI-1

Trial name: GEMINI-1: A phase III, randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, non-inferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir plus lamivudine compared to dolutegravir plus tenofovir/emtricitabine in human immunodeficiency virus 1 infected treatment naïve adults											
NCT number: NCT02831673											
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation	References
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	95% CI	P value		
Virological efficacy, n (%)	DTG+3TC	356	320 (90%)	-2.6%	-6.7; 1.5					Data as published. Snapshot analysis of participants with HIV-1 RNA < 50 c/mL at week 48 in the ITT-E population. Treatment differences were adjusted based on the CMH stratified analysis, adjusting for baseline plasma HIV-1 RNA (≤100,000 vs >100,000 c/mL) and CD4+ cell count (≤200 vs >200 cells/μL)	Cahn 2019, p149 + figure 2A
	DTG+TDF/FTC	358	332 (93%)								
Virological withdrawal,	DTG+3TC	356	4 (1.1%)							Participants met confirmed virological withdrawal criteria if a second and consecutive HIV-1 RNA value met any of the following definitions: decrease from baseline in HIV-1 RNA of < one log ₁₀ c/mL, unless HIV-1 RNA of < 200 c/mL, by week 12; confirmed plasma HIV-1 RNA of 200 c/mL or more at or after week 24; or confirmed rebound (HIV-1 RNA =200 c/mL after confirmed consecutive HIV-1 RNA <200 c/mL).	EPAR, p47
	DTG+TDF/FTC	358	2 (0.6%)								

Resistance	DTG+3TC	4	0 (0%)			Genotypic testing for baseline and virological withdrawal samples. Only participants with confirmed virological withdrawal were tested.	EPAR, p47 + table 23-24
	DTG+TDF/FTC	2	0 (0%)				
Discontinuations due to AEs (any cause), n (%)	DTG+3TC	356	7 (2%)			Data as published.	Cahn 2019, appendix, supporting table 2
	DTG+TDF/FTC	358	8 (2%)				
Treatment-related AEs, n (%)	DTG+3TC	356	71 (20%)			Data as published.	Cahn 2019, appendix, supporting table 2
	DTG+TDF/FTC	358	94 (26%)				
EQ-5D-5L health state utility scale	DTG+3TC		Not reported				
EQ-5D-5L VAS	DTG+3TC		Not reported				
	DTG+TDF/FTC		Not reported				

6.2.2 GEMINI-2

TABLE 10 BY-STUDY RESULT FOR GEMINI-2

Trial name: GEMINI-2: A phase III, randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, non-inferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir plus lamivudine compared to dolutegravir plus tenofovir/emtricitabine in human immunodeficiency virus 1 infected treatment naïve adults											
NCT number: NCT02831764											
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation	References
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	95% CI	P value		
Virological efficacy, n (%)	DTG+3TC	360	335 (93%)	-0.7%	-4.3; 2.9				Data as published. Snapshot analysis of participants with HIV-1 RNA < 50 c/mL at week 48 in the ITT-E population. Treatment differences were adjusted based on the CMH stratified analysis, adjusting for baseline plasma HIV-1 RNA ($\leq 100,000$ vs $> 100,000$ c/mL) and CD4+ cell count (≤ 200 vs > 200 cells/ μ L)	Cahn 2019, p149 + figure 2A	
	DTG+TDF/FTC	359	337 (94%)								
Virological withdrawal	DTG+3TC	360	2 (0.6%)						Participants met confirmed virological withdrawal criteria if a second and consecutive HIV-1 RNA value met any of the following definitions: decrease from baseline in HIV-1 RNA of < one \log_{10} c/mL, unless HIV-1 RNA of < 200 c/mL, by week 12; confirmed plasma HIV-1 RNA of 200 c/mL or more at or after week 24; or confirmed rebound (HIV-1 RNA =200 c/mL after confirmed consecutive HIV-1 RNA <200 c/mL).	EPAR, p48	
	DTG+TDF/FTC	359	2 (0.6%)								
Resistance	DTG+3TC	2	0 (0%)						Genotypic testing for baseline and virological withdrawal samples. Only participants with confirmed virological withdrawal were tested. One participant sample in the	EPAR, p48 and + table 23-24	
	DTG+TDF/FTC	1	0 (0%)								

				DTG+TDF/FTC group had an IN genotype assay failure and was therefore excluded from the group of analysed samples.	
Discontinuations due to AEs (any cause), n (%)	DTG+3TC DTG+TDF/FTC	360 8 (2%) 359 8 (2%)			Data as published Cahn 2019, appendix, supporting table 2
Treatment-related AEs, n (%)	DTG+3TC DTG+TDF/FTC	360 55 (15%) 359 75 (21%)			Data as published Cahn 2019, appendix, supporting table 2
EQ-5D-5L health state utility scale	DTG+3TC DTG+TDF/FTC	Not reported			
EQ-5D-5L VAS	DTG+3TC DTG+TDF/FTC	Not reported			

6.2.3 GEMINI-1 and GEMINI-2 pooled

TABLE 11 POOLED ANALYSIS OF GEMINI-1 AND GEMINI-2

Trial name:		GEMINI-1 and GEMINI-2: Two identical phase III, randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, non-inferiority studies evaluating the efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir plus lamivudine compared to dolutegravir plus tenofovir/emtricitabine in human immunodeficiency virus 1 infected treatment naïve adults									
NCT number:		NCT02831673 (GEMINI-1) and NCT02831764 (GEMINI-2)									
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation	References
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	95% CI	P value		
Virological efficacy, n (%)	DTG+3TC	716	655 (91.5%)	-1.7%	-4.4; 1.1					Data as published. Snapshot analysis of participants with HIV-1 RNA < 50 c/mL at week 48 in the ITT-E population. Treatment differences were adjusted based on the CMH stratified analysis, adjusting for baseline plasma HIV-1 RNA ($\leq 100,000$ vs $> 100,000$ c/mL) and CD4+ cell count (≤ 200 vs > 200 cells/ μ L)	Cahn 2019, p149-150 + figure 2A
	DTG+TDF/FTC	717	669 (93.3%)								
Virological withdrawal, n (%)	DTG+3TC	716	6 (0.8%)							Data as published. Participants met confirmed virological withdrawal criteria if a second and consecutive HIV-1 RNA value met any of the following definitions: decrease from baseline in HIV-1 RNA of < one \log_{10} c/mL, unless HIV-1 RNA of < 200 c/mL, by week 12; confirmed plasma HIV-1 RNA of 200 c/mL or more at or after week 24; or confirmed rebound (HIV-1 RNA =200 c/mL after confirmed consecutive HIV-1 RNA <200 c/mL).	Cahn 2019 p150
	DTG+TDF/FTC	717	4 (0.6%)								
Resistance	DTG+3TC	6	0 (0.0%)							Genotypic testing for baseline and virological withdrawal samples. Only participants with confirmed	Cahn 2019 p150 + table 3 and EPAR,
	DTG+TDF/FTC	3	0 (0.0%)								

								<p>virological withdrawal were tested. One participant sample in the GEMINNI-2 DTG+TDF/FTC group had an IN genotype assay failure and was therefore excluded from the group of analysed samples.</p>	p47 + table 23-24
Discontinuations due to AEs (any cause), n (%)	DTG+3TC DTG+TDF/FTC	716 717	15 (2.1%) 16 (2.2%)					Data as published.	Cahn 2019 p151 + table 5
Treatment-related AEs, n (%)	DTG+3TC DTG+TDF/FTC	716 717	126 (17.6%) 169 (23.6%)					Data as published.	Cahn 2019 p151 + table 5
EQ-5D-5L, baseline scores, mean (SD)	DTG+3TC DTG+TDF/FTC	716 716	0.95 (0.076) 0.94 (0.105)					Data as published. See text for information about the score systems. No information was provided on the adjusted mean difference (baseline to 48 weeks) for the individual treatment groups.	Cahn 2019, p152 and Cahn 2019, appendix p3
EQ-5D-5L, 48 months, mean (SD)	DTG+3TC DTG+TDF/FTC	712 710	0.963 (0.078) 0.961 (0.076)					Change from baseline in EQ-5D-5L at week 48 and change from baseline in EQ-VAS at week 48 was analysed using a mixed-effect model repeat measurement (MMRM) adjusted for treatment, randomisation strata terms baseline plasma HIV-1 RNA ($\leq 100,000$ vs $> 100,000$ c/mL) and baseline CD4+ cell count (≤ 200 vs > 200 cells/mm ³), and baseline value as a covariate, with visit as the repeated factor. Treatment-by-visit and baseline score-by-visit interaction terms were also included in the MMRM model. All data analysis was performed using SAS (version 9.4).	
EQ-5D-5L, adjusted mean difference, baseline to week 48, mean (SD)	DTG+3TC DTG+TDF/FTC			-0.0008	-0.0078; 0.0063	p=0.834			
EQ-VAS, baseline, mean (SD)	DTG+3TC DTG+TDF/FTC	715 714	86.5 (12.1) 85.1 (13.4)						
EQ-VAS, 48 months, mean (SD)	DTG+3TC DTG+TDF/FTC	712 710	90.2 (10.0) 89.3 (10.5)						
EQ-VAS, adjusted mean difference, baseline to week 48, mean (SD)	DTG+3TC DTG+TDF/FTC			0.4	-0.6; 1.3	p=0.432			

6.3 Results per PICO (clinical question)

TABLE 12 **COMPARATIVE ANALYSES FOR CLINICAL QUESTION 1**

Results per outcome	<i>Attach forest plots and statistical results as a separate file. Results from the comparative analysis should be given in the table below, if possible.</i>							
	Studies included in the analysis	Absolute difference in effect			Relative difference in effect			Methods used for quantitative synthesis
		Difference	CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	CI	P value	
Virological efficacy, 48 weeks, adjusted analysis	Pooled data of GEMINI-1 and GEMINI-2	-1.7%	-4.4; 1.1%					Data as published. Snapshot analysis of participants with HIV-1 RNA < 50 c/mL at week 48 in the ITT-E population. Treatment differences were adjusted based on the CMH stratified analysis, adjusting for baseline plasma HIV-1 RNA (≤100,000 vs >100,000 c/mL) and CD4+ cell count (≤200 vs >200 cells/μL)
Virological efficacy, 48 weeks, unadjusted analysis	Pooled data of GEMINI-1 and GEMINI-2	-1.82%	-4.57; 0.92%		RR: 0.9804	0.9517; 1.0100		Calculated on the ITT-E population according to the DMC's guideline [9]. CIs were calculated using the Newcombe's method.
Virological efficacy, 96 weeks	Data not available							
Virological withdrawal, 48 weeks,	Pooled data of GEMINI-1 and GEMINI-2	0.28%	-0.70; 1.32%		RR: 1.5021	0.4257; 5.3003		Calculated on the ITT-E population according to the DMC's guideline [9]. CIs were calculated using the Newcombe's method.
Virological withdrawal, 96 weeks,	Data not available							
Resistance, week 48	Pooled data of GEMINI-1 and GEMINI-2	0.00%	-51.17; 30.77%		RR: NA	0.0495; 7.8981		Based on the population of patients with confirmed virological withdrawal and complete assay analyses (N=6 for DTG+3TC and N=3 for DTG+TDF/FTC). Calculated according to the DMC's guideline [9]. Since no events of resistance was observed in either group, no point estimate can be calculated. For derivation of confidence limits, the method of '4 ghosts' has been employed.
Resistance, week 96	Data not available							

Discontinuations due to adverse events (any cause), week 48	Pooled data of GEMINI-1 and GEMINI-2	-0.14%	-1.73; 1.45%		RR: 0.9388	0.4677; 1.8844		Calculated on the ITT-E population according to the DMC's guideline [9] CIs were calculated using the Newcombe's method.
Discontinuations due to adverse events (any cause), week 96	Data not available							
Treatment-related adverse events, week 48	Pooled data of GEMINI-1 and GEMINI-2	-5.97%	-10.14; -1.79%		RR: 0.7466	0.6075; 0.9175		Calculated on the ITT-E population according to the DMC's guideline [9] CIs were calculated using the Newcombe's method.
Treatment-related adverse events, week 96	Data not available							

6.4 Conference abstract – 96-week results from the GEMINI studies

IAS 2019 🍷 10TH IAS CONFERENCE ON HIV SCIENCE 🍷 21 - 24 JULY 2019 🍷 MEXICO CITY, MEXICO

WEABO404LB

Durable efficacy of dolutegravir (DTG) plus lamivudine (3TC) in antiretroviral treatment-naïve adults with HIV-1 infection - 96-week results from the GEMINI studies

P. Cahn¹, J. Sierra Madero², J. Arribas³, A. Antinori⁴, R. Ortiz⁵, A. Clarke^{6,7}, C.-C. Hung⁸, J. Rockstroh⁹, P.-M. Girard¹⁰, J. Sievers¹¹, C. Man¹², R. Urbaityte¹³, M. Underwood¹², A. Tenorio¹², K. Pappa¹², B. Wynne¹², M. Gartland¹², M. Aboud¹¹, J. van Wyk¹¹, K. Smith¹²

¹Fundación Huesped, Buenos Aires, Argentina, ²Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Mexico City, Mexico, ³Hospital La Paz, Madrid, Spain, ⁴Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani, Rome, Italy, ⁵Bliss Healthcare Services, Orlando, United States, ⁶Royal Sussex County Hospital, Brighton, United Kingdom, ⁷Brighton & Sussex Medical School, Brighton, United Kingdom, ⁸National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan, Province of China, ⁹Rheinische Friedrich-Wilhelms Universität, Bonn, Germany, ¹⁰Hôpital Saint Antoine, Paris, France, ¹¹ViiV Healthcare, Brentford, United Kingdom, ¹²ViiV Healthcare, Research Triangle Park, United States, ¹³GlaxoSmithKline, Stockley Park, United Kingdom

BACKGROUND: Compared with 3-drug regimens, two-drug regimens (2DR) have the potential to reduce cumulative drug exposure during life-long antiretroviral therapy in HIV-1 infected patients. In GEMINI-1 and GEMINI-2 (ClinicalTrials.gov: NCT02831673/NCT02831764), the efficacy of the 2DR of DTG+3TC was non-inferior to DTG+ tenofovir/emtricitabine (TDF/FTC) at week 48 in treatment-naïve adults.

METHODS: GEMINI-1&2 are identical double-blind, multicentre Phase III studies. Participants with HIV-1 RNA $\leq 500,000$ c/mL at screening were randomised 1:1 (stratified by plasma HIV-1 RNA and CD4+ cell count) to once-daily treatment with DTG+3TC or DTG+TDF/FTC. The primary endpoint was the proportion of participants with plasma HIV-1 RNA < 50c/mL at week 48 (Snapshot algorithm). We present efficacy and safety data from prespecified 96-week secondary analyses. Estimates and confidence intervals were based on a stratified analysis using Cochran-Mantel-Haenszel weights.

RESULTS: 714 and 719 adults were randomised and treated in GEMINI-1&2, respectively. At baseline, 20% had HIV-1 RNA >100,000c/mL, 8% had CD4+ < 200cells/mm³. At week 96, DTG+3TC was non-inferior to DTG+TDF/FTC in both GEMINI-1&2 and in the pooled analysis (using a 10% non-inferiority margin) [Table]. Response rates in participants with baseline HIV-1 RNA >100,000c/mL were high and similar between arms. Consistent with week 48 outcomes, response remained lower in DTG+3TC participants with CD4+ < 200cells/mm³. Across both studies, 11 participants on DTG+3TC and 7 on DTG+TDF/FTC met protocol-defined virologic withdrawal criteria through week 96; none had treatment-emergent integrase strand transfer inhibitor or NRTI resistance mutations. Overall rates

of AEs were similar, with low rates of withdrawals due to AEs in both arms. Numerically, more drug-related AEs were reported with DTG+TDF/FTC. Post-baseline changes in markers of bone and renal function favoured DTG+3TC through week 96.

		GEMINI-1	GEMINI-2	Pooled
Snapshot responders	DTG+3TC	300/356 (84%)	316/360 (88%)	616/716 (86%)
	DTG+TDF/FTC	320/358 (89%)	322/359 (90%)	642/717 (90%)
Adjusted Difference (95% CI)		-4.9 (-9.8, 0.0)	-1.8 (-6.4, 2.7)	-3.4 (-6.7, 0.0)

[Proportion of participants with plasma HIV-1 RNA <50 c/mL at week 96. Snapshot analysis - ITT-E population]

CONCLUSIONS: DTG+3TC remains non-inferior to DTG+TDF/FTC in treatment-naïve adults at week 96, with no increased risk of virologic failure and no treatment-emergent resistance. Both regimens were well tolerated; biomarkers of bone turnover and renal function significantly favoured DTG+3TC. The results demonstrate durable efficacy and potency of DTG+3TC, further supporting it as a compelling option for HIV treatment. GEMINI-1&2 continue until week 148.

7 References

1. Medicinrådets protokol for vurdering af dolutegravir/lamivudin til behandling af hiv-1-infektion. Version 1.0. Medicinrådet, d 4 juli 2019.
2. Cahn P, Madero JS, Arribas JR, Antinori A, Ortiz R, Clarke AE, Hung CC, Rockstroh JK, Girard PM, Sievers J, Man C, Currie A, Underwood M, Tenorio AR, Pappa K, Wynne B, Fettiplace A, Gartland M, Aboud M, Smith K; GEMINI Study Team. Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. *Lancet* 2019;393(10167):143-155.
3. Dovato EPAR. EMA/267082/2019. 4 Sept 2019
4. Cento V & Perno CF. Two-drug regimens with dolutegravir plus rilpivirine or lamivudine in HIV-1 treatment-naïve, virologically-suppressed patients: latest evidences from the literature on their efficacy and safety, *Journal of Global Antimicrobial Resistance* (2019), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.08.010>
5. Wensing AM, Calvez V, Günthard HF et al. 2017 update of the drug resistance mutations in HIV-1. *Top Antivir Med* 2017; 24: 132–33.
6. Vlot MC, Grijsen ML, Prins JM, de Jongh RT, de Jonge R, den Heijer M, Heijboer AC. Effect of antiretroviral therapy on bone turnover and bone mineral density in men with primary HIV-1 infection. *PLoS One* 2018;13(3):e0193679.
7. EQ-5D-5L User Guide. Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument. Version 2.1, April 2015. Prepared by Mandy van Reenen and Bas Janssen. EuroQol Research Foundation 2015. Available at <https://euroqol.org/docs/EQ-5D-5L-User-Guide.pdf>
8. Rowen D, Brazier J, Roberts J. Mapping SF-36 onto the EQ-5D index: how reliable is the relationship? *Health Qual Life Outcomes* 2009;7:27.
9. Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser. Version 2.2. Senest ændret d. 5. marts 2019.
10. Radford M, Parks DC, Ferrante S, Puneekar Y. Comparative efficacy and safety and dolutegravir and lamivudine in treatment naïve HIV patients. *AIDS*. 2019;33(11):1739-1749.
11. Cottrell ML, Hadzic T, Kashuba AD. Clinical pharmacokinetic, pharmacodynamic and drug-interaction profile of the integrase inhibitor dolutegravir. *Clin Pharmacokinet*. 2013;52(11):981-94.
12. Singhroy DN, Wainberg MA, Mesplède T. Combination of the R263K and M184I/V resistance substitutions against dolutegravir and lamivudine decreases HIV replicative capacity. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(5):2882-5.
13. SPC for Lamivudine Teva, July 2018.
14. Lambert CT, Sandesara PB, Hirsh B, Shaw LJ, Lewis W et al. HIV, highly active antiretroviral therapy and the heart: a cellular to epidemiological review. *HIV Med*. 2016 Jun;17(6):411-24.
15. Hemkens LG, Ewald H, Santini-Oliveira M, Bühler JE, Vuichard D et al. Comparative effectiveness of tenofovir in treatment-naïve HIV-infected patients: systematic review and meta-analysis. *HIV Clin Trials*. 2015 Oct;16(5):178-89.
16. Santos JR, Saumoy M, Curran A, Bravo I, Llibre JM et al. The lipid-lowering effect of tenofovir/emtricitabine: a randomized, crossover, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2015;61(3):403-8.
17. Milburn J, Jones R, Levy JB. Renal effects of novel antiretroviral drugs. *Nephrol Dial Transplant*. 2017 Mar 1;32(3):434-439.

18. Mulligan K, Glidden DV, Anderson PL et al. Effects of emtricitabine/tenofovir on bone mineral density in HIV-negative persons in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2015; 61:572-80.
19. Ritter JM, Lewis LD, Mant T & Ferro A. *A Textbook of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 5th Edition. London 2008
20. ProMedicin at www.promedicin.dk. Accessed 15 Aug 2019.
21. Sherman EM, Worley MV, Unger NR, Gauthier TP, Schafer JJ. Cobicistat: Review of a Pharmacokinetic Enhancer for HIV Infection. *Clin Ther.* 2015;37(9):1876-93.
22. Busse KH, Formentini E, Alfaro RM, Kovacs JA, Penzak SR. Influence of antiretroviral drugs on the pharmacokinetics of prednisolone in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008 Aug 15;48(5):561-6.
23. López-Centeno B, Badenes-Olmedo C, Mataix-Sanjuan Á, McAllister K, Bellón JM et al. Polypharmacy and drug-drug interactions in HIV-infected subjects in the region of Madrid, Spain: a population-based study. *Clin Infect Dis.* 2019 Aug 20. pii: ciz811.
24. Troya J, Bascuñana J. Safety and Tolerability: Current Challenges to Antiretroviral Therapy for the Long-Term Management of HIV Infection. *AIDS Rev.* 2016 Jul-Sep;18(3):127-137.

Medicinrådets protokol for vurdering af dolutegravir/lamivudin til behandling af hiv-1- infektion

Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som mulig standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Om protokollen

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

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

Dokumentoplysninger

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

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

© Medicinrådet, 2019. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 4. juli 2019

Indhold

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

1 Lægemedelinformationer

Lægemedlets oplysninger	
Handelsnavn	Dovato
Generisk navn	Dolutegravir/lamivudin
Firma	GSK
ATC-kode	J05AR
Virkningsmekanisme	Dolutegravir tilhører gruppen af integrasehæmmere, som hæmmer den hiv-kodede integrase, hvorved den hæmmer integration af hiv-DNA. Lamivudin tilhører gruppen af nukleosid- og nukleotid-revers-transkriptasehæmmere (NRTI'er), som hæmmer den hiv-specifikke RNA-afhængige DNA-polymerase, som omsætter det virale RNA til DNA.
Administration/dosis	Administreres som kombinationstablet indeholdende 50 mg dolutegravir og 300 mg lamivudin én gang i døgnet.
Forventet EMA-indikation	Dovato is indicated for the treatment of Human Immunodeficiency Virus type 1 (HIV-1) infection in adults and adolescents above 12 years of age weighing at least 40 kg, with no known or suspected resistance to the integrase inhibitor class, or lamivudine.

2 Forkortelser

ACTG:	<i>AIDS Clinical Trials Group</i>
AE:	<i>Adverse event</i> (uønsket hændelse)
Aids:	<i>Acquired immunodeficiency syndrome</i> (erhvervet immundefekt syndrom)
ATC-kode:	<i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification System</i>
CD4:	<i>Cluster of differentiation 4</i>
CI:	<i>Confidence interval</i> (konfidensinterval)
DHK:	Det Danske HIV Kohorte Studie
EMA:	<i>European Medicines Agency</i> (Det Europæiske Lægemiddelagentur)
GRADE:	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
Hiv:	Human immundefektvirus
HR:	<i>Hazard ratio</i>
NNRTI:	Non-nukleosid-revers-transkriptasehæmmer
NRTI:	Nukleosid- og nukleotid-revers-transkriptasehæmmer
OR:	<i>Odds ratio</i>

3 Formål

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

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

4 Baggrund

Hiv-infektion er en kronisk infektion med human immundefektvirus (hiv), som primært overføres seksuelt og via blod. Hiv angriber immunforsvaret ved at inficere de hvide blodlegemer, som kaldes CD4-celler (også kaldet CD4-positive T-hjælper lymfocytter). Hvis infektionen ikke behandles, ødelægger hiv-virussen CD4-cellerne, og mængden af CD4-celler falder. Det medfører, at den inficerede persons immunforsvar gradvist svækkes og kan resultere i, at personen udvikler aids, som uden behandling er dødelig [2].

Der findes to typer af hiv, type 1 og 2. Den langt overvejende del af den danske patientpopulation har hiv-1-infektion. Diagnosen hiv-1-infektion stilles ved påvisning af antistoffer mod hiv. Antallet af nydiagnosticerede hiv-patienter i Danmark har i mange år ligget stabilt mellem 200 og 300 personer [3,4]. I 2016 blev 182 personer i Danmark diagnosticeret med hiv. Herudover blev 62 personer, som allerede var diagnosticeret i udlandet, anmeldt i Danmark [3].

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

4.1 Nuværende behandling

Målet med behandling af hiv-1-infektion er at forhindre, at patienten udvikler aids og dør. En vellykket behandling eliminerer også hiv-smitte.

Hiv-1-infektion behandles med en kombination af flere antiretrovirale lægemidler. De antiretrovirale midler virker hæmmende på proteiner i hiv, så virus ikke kan formere og sprede sig til nye CD4-celler og svække immunsystemet [2,4]. Der vil dog stadig være virus i kroppen, og behandlingen er således ikke helbredende.

Danske patienter behandles som standard med en kombinationsbehandling af to nukleosid-revers-transkriptasehæmmere (NRTI'ere) og et tredje stof, som enten er en non-nukleosid-revers-transkriptasehæmmer (NNRTI), proteasehæmmer eller integrasehæmmer [4,6].

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

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

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

4.2 Dolutegravir/lamivudin

Dolutegravir/lamivudin er en to-stofskombinationstablet bestående af dolutegravir, som tilhører gruppen af integrasehæmmere, og lamivudin, som tilhører gruppen af NRTI'ere. Begge stoffer er godkendt som enkeltstoffer til indikationen og anvendes i nuværende praksis i 3-stofskombinationer. Dolutegravir hæmmer aktiviteten af den hiv-kodede integrase og forhindrer herved integration af hiv-DNA i værtsens DNA. Lamivudin er en nukleosidanalog, som hæmmer hiv revers-transkriptase, en hiv-specifik RNA-afhængig DNA-polymerase, som omsætter det virale RNA til DNA. Idet nukleosidanalogen indsættes af DNA-polymerasen, inhiberes syntesen af hiv-DNA.

Dolutegravir/lamivudin er indiceret til behandling af voksne og unge over 12 år, som vejer mindst 40 kg, inficeret med hiv-1 uden påvist eller mistænkt viral resistens overfor gruppen af integrasehæmmere og lamivudin.

Dolutegravir/lamivudin er tilgængelig som kombinationstablet á 50 mg dolutegravir og 300 mg lamivudin. Tabletten doseres én gang i døgnet.

Dolutegravir/lamivudin kan ikke anvendes til patienter med co-infektion med hepatitis B.

5 Kliniske spørgsmål

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

5.1 Klinisk spørgsmål 1

1. *Hvad er værdien af dolutegravir/lamivudin til voksne patienter med hiv-1-infektion uden påvist eller mistænkt viral resistens til gruppen af integrasehæmmere og lamivudin sammenlignet med dolutegravir og to NRTI'ere?*

Population

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

Intervention

Dolutegravir/lamivudin som beskrevet i 4.2.

Komparator

Dolutegravir sammen med to NRTI'er.

Effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål.

5.2 Valg af effektmål

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

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

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

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

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

Kritiske effektmål

Viral suppression

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

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

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

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

Virologisk svigt

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

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

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

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

Resistens

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

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

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

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

Vigtige effektmål

Bivirkninger/uønskede hændelser

Behandlingsophør pga. af uønskede hændelser

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

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

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

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

Bivirkninger

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

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

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

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

Livskvalitet

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

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

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

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

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

Mindre vigtige effektmål

Dødelighed

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

Immunologisk respons bestemt ved CD4-celletal

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

6 Litteratursøgning

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

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

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

- **Cahn et al. 2019.** Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. Lancet.

Fagudvalget bemærker, at studiet omfatter behandlingsnaive patienter. Fagudvalget finder det ikke nødvendigt, at ansøger søger efter yderligere studier, som inkluderer behandlingserfarne patienter. Det er fagudvalgets vurdering, at behandlinger, der er effektive til behandlingsnaive patienter, også som udgangspunkt vil være det til behandlingserfarne patienter, som skal skifte, men at der her også er andre

forhold, der påvirker valg af behandling, f.eks. behandlingshistorik, bivirkninger og påvist eller mistænkt resistens. Desuden vurderer fagudvalget, at skiftestudier med behandlingserfarne patienter ofte er u hensigtsmæssige til at vurdere især overordnet forekomst af bivirkninger, hvilket er i overensstemmelse med erfaringer fra tidligere skiftestudier med antiretrovirale lægemidler, beskrevet i Harris 2018 [19]. Fagudvalget vurderer, at resultaterne fra studiet med behandlingsnaive patienter kan anvendes som baggrund for en vurdering også til de behandlingserfarne, som har indikation til skift af behandling med hensyntagen til patientens tidligere behandlingshistorik

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

7 Databehandling og analyse

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

8 Andre overvejelser

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

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

9 Referencer

1. Statens Serum Institut. Hiv - opgørelse over sygdomsforekomst 2017 [internet]. 2018 [citeret 18. juni 2019]. Tilgængelig fra: <https://www.ssi.dk/sygdomme-beredskab-og-forskning/sygdomsovervaagning/h/hiv-2017>
2. Hansen A-BE, Hansen BL, Lindhardt BØ, Kjeldsen HC. HIV-AIDS [internet]. sundhed.dk. 2017. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/infektioner/tilstande-og-sygdomme/virusinfektioner/hiv-aids/>
3. Statens Serum Institut. EPI-NYT. Overvågning og forebyggelse af smitsomme sygdomme. Hiv 2016 [internet]. ssi.dk. 2017. Tilgængelig fra: [https://www.ssi.dk/Aktuelt/Nyhedsbreve/EPI-NYT/2017/Uge 36 - 2017.aspx](https://www.ssi.dk/Aktuelt/Nyhedsbreve/EPI-NYT/2017/Uge%2036%20-%202017.aspx)
4. RADS. Baggrundsnotat for terapiområde HIV / AIDS [internet]. 2016. Tilgængelig fra: <http://rads.dk/media/3893/bgn-hiv-aids-vers-5-2-inkl-bilag-1-og-2-okt-2016.pdf>
5. DANHIV. Dansk HIV database National Årsrapport 2017 [internet]. 2017. Tilgængelig fra: <https://www.rigshospitalet.dk/afdelinger-og-klinikker/hjerte/infektionsmedicinsk-klinik/forskning/Documents/det-danske-hiv-kohorte-studie-aarsrapport-2016.pdf>
6. Dansk Selskab for Infektionsmedicin. Antiretroviral behandling af HIV smittede personer [internet]. 2019. Tilgængelig fra: <http://www.infmed.dk/guidelines>
7. Ko W-C, Lee SH, Kulagin V, Santos Fernandez JR, Andrade Villanueva J, Flamm J, et al. Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferior. *Lancet*. 2018;393(10167):143–55.
8. Arts EJ, Hazuda DJ. HIV-1 antiretroviral drug therapy. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(4).

9. Pau AK, George JM. Antiretroviral therapy: Current drugs. *Infect Dis Clin North Am* [internet]. 2014;28(3):371–402. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4143801/pdf/nihms-603290.pdf>
10. US. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Research C for DE and. Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Developing Antiretroviral Drugs for Treatment, Guidance for Industry [internet]. 2015. Tilgængelig fra: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm355128.pdf>
11. European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection. Bd. 44. 2016.
12. Marschner IC, Collier AC, Coombs RW, RT DA, DeGruttola V, Fischl MA, et al. Use of changes in plasma levels of human immunodeficiency virus type 1 RNA to assess the clinical benefit of antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 1998;177(1):4–7.
13. Gallant J, Lazzarin A, Mills A, Orkin C, Podzamczar D, Tebas P, et al. Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet (London, England)* [internet]. 2017;390(10107):2063–72. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28867497>
14. Sax PE, Pozniak A, Montes ML, Koenig E, DeJesus E, Stellbrink HJ, et al. Coformulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380–1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiori. *Lancet*. 2017;390(10107):2073–82.
15. Riley ED, Bangsberg DR, Perry S, Clark RA, Moss AR, Wu AW. Reliability and validity of the SF-36 in HIV-infected homeless and marginally housed individuals. *Qual Life Res*. 2003;12(8):1051–8.
16. Hsiung PC, Fang CT, Chang YY, Chen MY, Wang J Der. Comparison of WHOQOL-BREF and SF-36 in patients with HIV infection. *Qual Life Res*. 2005;14(1):141–50.
17. Shahriar J, Delate T, Hays RD, Coons SJ. Commentary on using the SF-36 or MOS-HIV in studies of persons with HIV disease. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;1:1–7.
18. Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of Changes in Health-related Quality of Life. *Med Care* [internet]. 2003;41(5):582–92. Tilgængelig fra: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00005650-200305000-00004>
19. Harris M. What did we learn from the bictegravir switch studies? *Lancet HIV*. 2018;5(7):e336–7.

10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende hiv/aids

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

Formand	Indstillet af
Ann-Brit Eg Hansen <i>Overlæge, klinisk lektor</i>	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
Christian Wejse <i>Afdelingslæge, lektor, ph.d.</i>	Region Midtjylland
Olav Ditlevsen Larsen <i>Overlæge, ph.d.</i>	Region Syddanmark
Toke Barfoed <i>Overlæge, lektor</i>	Region Sjælland
Jan Gerstoft <i>Professor, overlæge, dr.med.</i>	Region Hovedstaden
<i>Kan ikke udpege</i>	Region Nordjylland
Marianne Kjettrup-Jensen <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Bjarne Ørskov Lindhardt <i>Ledende overlæge, klinisk lektor</i>	Udpeget af formanden
Paul Thomsen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Bent Hansen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
Sekretariatets arbejdsgruppe: Ditte Marie Irwin-Clugston (projekt- og metodeansvarlig) Karen Kleberg Hansen (projektdeltager) Ilse Linde (fagudvalgs koordinator) Kirsten Holdt Henningsen (teamleder)

11 Versionslog

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