

Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamid til behandling af voksne med hiv-1-infektion

Handelsnavn	Biktarvy
Generisk navn	Bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamid
Firma	Gilead
ATC-kode	J05AR20
Virkningsmekanisme	Kombinationspræparat af tre antiretrovirale midler: hiv-integrasehæmmer (bictegravir), nukleosid-revers transkriptasehæmmer (emtricitabine) og nukleotid-revers transkriptasehæmmer (tenofovir alafenamid)
Administration/dosis	50 mg/200 mg/25 mg bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamid kombinationstablet én gang dagligt
Forventet EMA-indikation	<i>"Biktarvy is indicated for the treatment of adults infected with human immunodeficiency virus 1 (HIV 1) without present or past evidence of viral resistance to the integrase inhibitor class, emtricitabine or tenofovir"</i>
Godkendelsesdato	18. maj 2018
Offentliggørelsesdato	18. maj 2018
Dokumentnummer	19076
Versionsnummer	1.0

Indhold

1	Formål.....	4
2	Baggrund.....	4
2.1	Nuværende behandling.....	4
2.2	Bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamid.....	5
3	Kliniske spørgsmål	6
3.1	Klinisk spørgsmål 1	6
3.2	Valg af effektmål	6
3.2.1	Beskrivelse af effektmål	7
	Kritiske effektmål.....	7
	Vigtige effektmål	9
	Mindre vigtige effektmål	10
4	Litteratursøgning	11
5	Databehandling/analyse.....	12
6	Andre overvejelser	13
7	Referencer	14
8	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	16

Forkortelser

ACTG:	<i>AIDS Clinical Trials Group</i>
AIDS:	<i>Acquired immunodeficiency syndrome</i>
CI:	Konfidensinterval
DHK:	Det Danske HIV kohorte Studie
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
GRADE:	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation System</i> (System til vurdering af evidens)
HIV:	Human immundefektvirus
HR:	<i>Hazard Ratio</i>
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
NRTIs:	Nukleosid- og nukleotid-revers-transkriptasehæmmere
OR:	<i>Odds Ratio</i>
RR:	Relativ Risiko

1 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamid som mulig standardbehandling af patienter med hiv-1-infektion. I protokollen angives en definition af populationer, komparator 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 bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamid modtaget den 26. februar 2018.

Protokollen danner grundlaget for den endelige ansøgning for vurderingen af den kliniske merværdi af bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamid sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol skal besvares med en sammenlignende analyse mellem bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamid og den specificerede 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.

2 Baggrund

Hiv-infektion er en kronisk infektion med human immundefektvirus (hiv), som primært overføres seksuelt og via blod. Hiv angriber immunforsvaret ved at inficere CD4-positive T-hjælperlymfocytter (kaldet CD4-celler), som er en type af hvide blodlegemer og en del af immunforsvaret. Behandles infektionen ikke, vil virus forårsage, at CD4-cellerne ødelægges, og mængden af CD-4 celler vil falde. En aftagende mængde af CD4-celler vil medføre en tiltagende svækkelse af immunforsvaret, som vil resultere i, at den inficerede person udvikler *acquired immunodeficiency syndrome* (aids) og slutteligt dør [1].

Hiv er særlig prævalent blandt mænd, som har sex med mænd, personer med blødersygdom, stofmisbrugere og personer fra Afrika syd for Sahara [2].

Der findes to typer af hiv, type 1 og 2. Hiv-2 er mest udbredt i Vestafrika, mens type 1 forekommer i hele verden. Den langt overvejende del af den danske patientpopulation har hiv-1-infektion. Der lever kun få personer med hiv-2 infektion i Danmark. Incidensen af nydiagnosticerede hiv-patienter i Danmark har i mange år ligget stabilt mellem 200 og 300 [3,4]. I 2016 fik 182 personer i Danmark diagnosen hiv. Herudover blev der anmeldt 62 personer, som allerede var diagnosticeret i udlandet [3].

Det estimeres, at der ved udgangen af 2016 levede omkring 6.200 mennesker med hiv i Danmark [3]. Ifølge data fra Det Danske HIV kohorte Studie (DHK) var i alt 5.502 af de hiv-inficerede personer på dette tidspunkt under antiretroviral behandling [2].

2.1 Nuværende behandling

Patienter med hiv-1-infektion behandles i dag med kombinationsbehandlinger bestående af tre antiretrovirale midler. Målet med behandlingen er at hæmme virusreplikation og herved forhindre, at sygdommen udvikles. Effektiv behandling muliggør, at immunsystemets funktion genoprettes/bevares, hvilket nedsætter risikoen for at udvikle aids betydeligt og dermed nedsætter risikoen for, at patienten dør. En vellykket behandling vil desuden også eliminere hiv-smitte [1,4].

De antiretrovirale lægemidler virker på de proteiner, som hiv-partiklen indeholder, og som er nødvendig for hiv-partiklens syntese og fortsatte evne til at inficere nye CD4-celler. De mest hyppigt anvendte antiretrovirale midler kan inddeles i fire forskellige grupper efter virkningsmekanisme:

Nukleosid- og nukleotid-revers-transkriptasehæmmere (NRTIs) er nukleotid-/nukleosidanaloger, som hæmmer hiv revers-transkriptase, en hiv-specifik RNA-afhængig DNA-polymerase, som omsætter det virale RNA til DNA, hvorved det kan inkorporeres i værtscellen. Idet nukleotid-/nukleosidanalogerne indsættes af DNA-polymerasen, inhiberes DNA-syntesen. Gruppen inkluderer lægemidlerne lamivudin, abacavir, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamid og emtricitabine [5].

Non-nukleosid-revers-transkriptasehæmmere nedsætter lige som NRTIs også aktiviteten af hiv revers-transkriptase, men virker ved direkte binding til enzymet. Gruppen inkluderer efavirens, rilpivirin, nevirapin og etravirin [5].

Integrasehæmmere inhiberer aktiviteten af den hiv-kodede integrase og hæmmer herved integration af hiv DNA i værtsens DNA. Gruppen inkluderer dolutegravir, raltegravir, elvitegravir. Elvitegravir gives i kombination med boosterens cobicistat, som øger eksponeringen for og derved virkningen af CYP3A-substrater som elvitegravir [6]. Det nye lægemiddel, bictegravir, er også en integrasehæmmer.

Proteasehæmmere inhiberer den hiv-specifikke protease, hvilket resulterer i, at nydannede hiv-partikler forbliver umodne og ikkeinfektøse. Gruppen inkluderer atazanavir og darunavir [6]. Proteasehæmmerne gives med en af de to boostere ritonavir og cobicistat [4].

Behandlingsnaive patienter behandles som standard med en kombinationsbehandling af to nukleosid-revers-transkriptasehæmmere og et tredje stof, som enten er én non-nukleosid-revers-transkriptasehæmmer, proteasehæmmer eller integrasehæmmer [4,7]. Behandlingen skiftes, såfremt der optræder resistensudvikling, bivirkninger, betydelige interaktioner eller adhærensproblemer. Der tages ved valg af et alternativt regime hensyn til patientens medicinhistorie og resistensudvikling, som kan være meget kompleks [4,7]. Der tages også hensyn til nemhed for patienten ved medicinindtaget. Op til 50 % af patienterne skifter medicin inden for det første år.

Fordi valg af behandling er afhængig af flere faktorer, og behandlingen skiftes for flere patienter, er der ikke et enkelt behandlingsregime, der kan betragtes som standardbehandling. Behandling med bictegravir vil være relevant hos patienter, som skal behandles med en integrasehæmmer.

2.2 Bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamid

Bictegravir/emtricitabin/tenofovir alafenamid har EMA-indikationen behandling af voksne patienter med hiv-1-infektion uden nuværende eller tidligere tegn på resistens over for integrasehæmmere, emtricitabine eller tenofovir.

Bictegravir/emtricitabin/tenofovir alafenamid er en kombinationstablet bestående af tre antiretrovirale midler: Det nye lægemiddel bictegravir som er en 2.-generations integrasehæmmer og de i forvejen godkendte og markedsførte nukleos(t)id-revers-transkriptasehæmmere emtricitabin og tenofovir alafenamid.

Bictegravir/emtricitabin/tenofovir alafenamid er tilgængelig som filmovertrukne tabletter indeholdende 50 mg bictegravir, 200 mg emtricitabin og 25 mg tenofovir alafenamid. Der gives en kombinationstablet oralt én gang dagligt.

3 Kliniske spørgsmål

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

3.1 Klinisk spørgsmål 1

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

Population

Behandlingsnaive patienter med hiv-1-infektion.

Den godkendte indikation omfatter også patienter, som skal skifte behandling, der ikke er resistente overfor integrasehæmmere, emtricitabine eller tenofovir. Fagudvalget vurderer, at sammenligningen med komparator for behandlingsnaive kan ekstrapoleres til denne patientgruppe.

Intervention

Bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamid som beskrevet i pkt. 2.2.

Komparator

Dolutegravir sammen med to NRTIs

Effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål.

3.2 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste klinisk relevante forskel og kategori.

For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jævnfør ansøgningskemaet. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (merværdi), jævnfør væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for vurdering af nye lægemidler. De relative effektestimater kan angives i relativ risiko (RR), odds ratio (OR) eller hazard ratio (HR). Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

Effektmål	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskelle (absolutte værdier)
Viral suppression	Kritisk	Alvorlige symptomer	Andel af patienter der opnår plasma hiv RNA < 50 kopier/ml iht. til FDAs snapshot analyse efter 48 uger	5 procentpoint
Viral svigt	Kritisk	Alvorlige symptomer	Andel af patienter, der har hiv RNA > 50 kopier/ml ved uge 48 (i per protokolanalyse)	3 procentpoint

Resistens-udvikling	Kritisk	Alvorlige symptomer	Andel af patienter der udvikler resistens.	2 procentpoint
Bivirkninger	Kritisk	Alvorlige bivirkninger	Andel af patienter med alvorlige bivirkninger af studiemedicinen	2 procentpoint
	Vigtigt	Alvorlige bivirkninger	Andel af patienter med behandlingsophør pga. uønskede hændelser ved 48 uger.	5 procentpoint
	Vigtigt	Ikkealvorlige bivirkninger	Andel af patienter med ikke alvorlige bivirkninger af studiemedicinen	10 procentpoint
	Vigtig	Ikkealvorlige bivirkninger og symptomer	Kvalitativ vurdering af kendte bivirkninger som beskrevet i produktresuméerne, herunder hvor der er betydelige forskelle i forekomst.	-
Livskvalitet	Vigtig	Helbredsrelateret livskvalitet	Forskelle i ændring fra baseline i global scores på SF-36 eller forskel på Hiv Symptom Index score efter 48 uger, hvis det førstnævnte ikke er tilgængelige.	0,5 SD point på SF-36 2 generende symptomer på Hiv index score

Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål. For hver effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel samt indplacering i de fire kategorier (overlevelse, alvorlige symptomer og bivirkninger, helbredsrelaterede livskvalitet og ikkealvorlige symptomer og bivirkninger).

For opgørelse af bivirkninger og resistens udvikling ønskes længst mulig opfølgningstid. For de resterende effektmål ønskes data fra 48 ugers opfølgning. Hvis data er tilgængelige fra 96 eller 144 uger ønskes disse også præsenteret. De mindste klinisk relevante forskelle for bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide er fastsat ud fra en forventet opfølgningstid på 48 uger.

3.2.1 Beskrivelse af effektmål

Kritiske effektmål

Antiretroviral virkning (hiv-RNA)

Ved tidlig behandling med moderne effektive antiretrovirale behandlingsregimer forventes det ikke, at en patient med hiv-infektion oplever alvorlige kliniske symptomer inden for tidsrammen af et klinisk forsøg. Derfor er surrogatmålet hiv-RNA blevet den gyldne standard for at måle den antiretrovirale virkning af et behandlingsregime. Mængden af hiv-RNA i plasma er et mål for viral replikation. Suppression af hiv-RNA er et etableret surrogatmål for forbedring af kliniske endepunkter [8–10]. Både FDA og EMA anbefaler at benytte andelen af patienter, der opnår og fortsat har viral suppression, til at måle effekten af

antiretrovirale behandlingsregimer [8,9]. 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 antiretrovirale virkning vil i denne rapport vurderes på to måder, dels ved FDA-snapshotalgoritmens mål for "viral suppression", defineret som hiv-RNA < 50 kopier/ml ved uge 48 og dels ved algoritmens "virale svigt", defineret som hiv-RNA ≥ 50 ved uge 48.

FDA's snapshot algoritme af "viral suppression", defineret som hiv-RNA < 50 kopier/ml ved uge 48

FDA snapshotalgoritmens mål for andelen af patienter, der opnår hiv-RNA < 50 kopier/ml ved uge 48, giver et samlet estimat af behandlingens performance. Grænsen ved 50 kopier/ml afspejler den mest almindelige detektionsgrænse ved laboratorieundersøgelser. Udover patienter der har en hiv-RNA ≥ 50 kopier/ml, kan patienter heller ikke registreres som havende hiv-RNA < 50 kopier/ml, hvis de har skiftet behandling eller ikke har fået målt hiv-RNA inden for det rette tidsrum, uanset deres hiv-RNA-niveau. De antiretrovirale regimer er i dag meget effektive til at supprimere virus-RNA, og over 90 % af patienterne i kliniske studier responderer på behandlingen i forhold til FDA's snapshotalgoritme. Derfor kan stor forbedring ikke forventes. 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, er klinisk relevant.

"Viral svigt", defineret som hiv-RNA ≥ 50 kopier/ml ved uge 48

Patienter med hiv-RNA ≥ 50 kopier/ml plasma indgår i FDA's snapshotanalyse og angiver andelen af patienter, hvor den antiretrovirale behandling ikke har supprimeret virusmængden ved 48 uger. Fagudvalget vurderer dette som værende af kritisk betydning for vurderingen. Effektmålet ønskes opgjort som andelen af patienter, der har hiv-RNA ≥ 50 kopier/ml ved uge 48. Da opgørelsen for viral suppression i henhold til FDA's snapshotanalyse tager højde for skift af behandling og behandlingsophør pga. bivirkninger, ønsker fagudvalget at se opgørelse af viral svigt for den patientgruppe, der faktisk modtager behandling, og fagudvalget ønsker derfor at se resultater for per protokol-populationen. For patienter, der behandles med komparator, vurderer fagudvalget, at kun ganske få patienter vil opleve viral svigt. Fagudvalget forventer derfor ikke at kunne opnå stor forbedring på denne parameter og vil ikke tillade en større ændring i negativ retning. I relation hertil er den mindste klinisk relevante forskel af fagudvalget sat til 3 procentpoint.

Resistens

Hiv-virus kan hurtig 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 svære er det at opnå antiviral effekt. Udvikling af resistens vil altså påvirke patientens mulighed for fremtidig behandling. Fagudvalget vurderer derfor, at effektmålet resistens er kritisk for vurderingen. Resistens måles ved en genotypisk og fænotypisk test af viral integrase, protease og revers transkriptase hos patienter, der oplever viral svigt. Effektmålet ønskes opgjort som andelen af patienter, der har udviklet resistens ved 48 uger. Den mindste klinisk relevante forskel mellem grupperne er fastsat af fagudvalget til 2 procentpoint. Der er ikke set udvikling af resistens overfor komparatoren dolutegravir i kliniske studier af behandlingsnaive patienter, derfor forventes det ikke, at bictegravir vil kunne præstere bedre på denne parameter. Fagudvalget vil ikke tillade en forværring ved en ny behandling og selv små forskelle, uanset retningen af forskellen, vil være relevante.

Alvorlige bivirkninger (serious adverse reactions, SAR)

Alvorlige bivirkninger måles ved andelen af patienter, som oplever en eller flere alvorlige bivirkninger. En

alvorlig bivirkning (serious adverse reaction, SAR) er en alvorlig uønsket hændelse (SAE), der er blevet vurderet at være relateret til lægemidlet. Bivirkningen skal opfylde en eller flere af følgende alvorlighedskriterier: resulterer i død, er livstruende, medfører hospitalsindlæggelse eller forlængelse af aktuelt hospitalsophold, resulterer i vedvarende eller betydelig invaliditet eller uarbejdsdygtighed, eller, ved administration til gravide, medfører anomali eller misdannelse hos barnet. Da behandlingen er livslang, accepteres kun en lille forskel i forekomsten af alvorlige bivirkninger, og den mindste klinisk relevante forskel mellem grupperne er fastsat af fagudvalget til 2 procentpoint.

Kliniske endepunkter/dødelighed

Målet med antiretroviral behandling er at nedsætte hiv-mængden i kroppen, hvilket efterfølgende giver øget CD4-celletal, som igen medfører nedsat risiko for aids og død. Mortalitet anses altid for at være et kritisk effektmål om end ikke til at være effektiv til at måle effektforskellige hiv-kombinationsregimer. Dødeligheden blandt patienter med hiv-infektion, som starter moderne kombinationsbehandling i vestlige lande, er så lav, at det ikke kan forventes at finde forskelle i kliniske afprøvningsstudier. Fagudvalget forventer derfor ikke at modtage data for dette effektmål.

Vigtige effektmål

Andel af patienter der oplever bivirkninger, som vurderes at være relateret til studiemedicinen

Da behandlingen er livslang, ønsker fagudvalget en opgørelse over, hvor mange patienter der får ikkealvorlige bivirkninger. En bivirkning er en uønsket hændelse, som er vurderet at være relateret til lægemidlet. Da de fleste bivirkninger i denne kategori er milde eller moderate, accepterer fagudvalget en vis grad af bivirkninger. Nogle patienter har desuden bivirkninger i en overgang, hvorefter de fortager sig. Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at den mindste klinisk relevant forskel er 10 procentpoint.

Andel af patienter som ophørte med behandling pga. uønskede hændelser

I FDA's snapshotanalyse indgår også, hvor stor en andel af patienterne der ophørte behandling med studiemedicinen pga. uønskede hændelser. Forskellen på andelen af patienter der stopper behandling pga. en uønsket hændelse i et direkte sammenlignende studie kan være med til at nuancere billedet af bivirkninger, da denne opgørelse er uafhængig af vurderingen af, om hændelsen er relateret til lægemidlet. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 5 procentpoint mellem grupperne er klinisk relevant.

Specifikke bivirkninger

Da behandlingen er livslang, er det vigtigt, at bivirkningsprofilen for de enkelte lægemidler belyses. Fagudvalget ønsker at EMAs produktresumé inddrages til at belyse, hvilke specifikke bivirkninger der optræder hyppigere i den ene behandlingsgruppe. Fagudvalget vil benytte dette til at vurdere alvorlighed, håndterbarhed og tyngde af bivirkningerne.

Dertil ønsker fagudvalget en sammenligning af lipidprofil, herunder plasmaværdier for total kolesterol, triacylglycerider, LDL og HDL og ændringer i knoglemineraltæthed (BMD) mellem intervention og komparator.

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 effektmålet er derfor "vigtigt". Fagudvalget ønsker, at livskvaliteten for patienterne

først og fremmest bliver opgjort ved brug af et værktøj, der er udviklet til at måle livskvalitet. Derfor ønsker fagudvalget, at effektmålet livskvalitet måles med den globale score af det generiske instrument SF-36. Hvis livskvalitet ikke er opgjort ved SF-36, ønskes der resultater for Hiv Symptom Index. Fagudvalget bemærker, at Hiv Symptom Index til en vis grad er et surrogat for livskvalitet, da værktøjet primært fokuserer på selvrapporterede bivirkninger.

SF-36

SF-36 er et generisk instrument til at måle livskvalitet, som bygger på 36 spørgsmål. Spørgeskemaet er delt i 8 helbredsrelaterede domæner: Skalaerne omfatter helbredsområderne fysisk funktion, fysisk betingede begrænsninger, psykisk betingede begrænsninger, social funktion, fysisk smerte, psykisk helbred, energi samt alment helbred. Scoren måles på en skala fra 0-100, hvor højere score repræsenterer bedre livskvalitet [11]. SF-36 er valideret til brug hos patienter med hiv-infektion [12,13]. Livskvalitet skal opgøres på den globale score af SF-36, hvor forskellen på ændring fra baseline skal angives. For helbredsrelateret livskvalitet kan 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 [14].

Hiv Symptom Index

Hiv Symptom Index er udviklet til at sætte større fokus på tilstedeværelsen af hiv- eller behandlingsrelaterede symptomer hos hiv-inficerede patienter. Målet hermed er at forbedre fokus på og behandling af symptomer, som er associeret med adhærens og livskvalitet [15]. Hiv Symptom Index er udviklet og valideret af AIDS Clinical Trials Group (ACTG) [15]. Hiv Symptom Index er et spørgeskema med 20 punkter, der beskriver tilstedeværelsen og byrden af symptomer, der opstår hos voksne med hiv-infektion. Hvert punkt scores ved hjælp af en fempunkts ordinær skala, der spænder fra 'Jeg har ikke dette symptom' til 'Jeg har dette symptom, og det generer mig meget'. Ved den samlede scoring summeres antallet af symptomer, der er til stede, og antallet, der betragtes som generende. Fagudvalget bemærker, at denne index score til en vis grad afspejler bivirkningsprofilen, som allerede er belyst ved flere andre effektmål. Fagudvalget ønsker effektmålet opgjort som det gennemsnitlige antal generende symptomer, da fagudvalget finder dette er den mest relaterbare måde at opgøre livskvalitet, og dette er gjort i flere studier [16–18]. Generende symptomer er symptomer som patienten har scoret med 3 eller 4 i spørgeskemaet. De studier der har benyttet spørgeskemaet, er meget heterogene. Fagudvalget forventer at en ændring på 2 generende symptomer vil have betydning for livskvaliteten af den enkelte patient, hvilket også stemmer overens med at 0,5 SD for generende symptomer ved baseline er 2-3 i to publicerede studier [17,18]. Den mindste klinisk relevante forskel er derfor 2 generende symptomer målt ved gennemsnitlige antal mellem de to grupper efter 48 uger.

Mindre vigtige 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. Desuden 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.

4 Litteratursøgning

Databaser for søgningen

Relevant litteratur søges i databaserne MEDLINE (via PubMed eller Ovid) og CENTRAL (via Cochrane Library).

Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

Søgetermer

Søgningen skal inkludere det generiske navn og handelsnavnet for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er), som kombineres med termer for indikationen. I skemaet nedenfor er angivet, hvilket lægemiddel og indikation der skal søges på. Søgningen skal som minimum indeholde termer, som er beskrivende for de områder, der er angivet i tabellen herunder

For lægemidlet og komparator skal der søges på termer for både det generiske navn, handelsnavnet og alternative stavemåder og eventuelle "MeSH/supplementary Concepts". Både indekseret (f.eks. Medical Subject Headings, MeSH) og fritekstsøgning skal anvendes. For indikationen skal der søges på termer for indikationen, alternative stavemåder og eventuelle "MeSH". Også for indikationen skal både indekseret (f.eks. Medical Subject Headings, MeSH) og fritekstsøgning anvendes.

Lægemiddel	Blokkene til venstre og højre kombineres med AND	Indikation
<ul style="list-style-type: none">• bictegravir• biktarvy• GS-9883• GS9883 <p><i>Der skal som minimum søges på ovennævnte termer. Der skal søges på det generiske navn, handelsnavn og alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts, som kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, f.eks. ved coformuleringer.</i></p>		<ul style="list-style-type: none">• HIV• Human Immunodeficiency Virus• HIV infection <p><i>Der skal som minimum søges på ovenstående termer for indikationen. Dette inkluderer alternative stavemåder og eventuelle MeSH, som kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive indikationen korrekt.</i></p>

De anvendte søgetermer, og hvordan de er blevet kombineret, dokumenteres separat for hver af de to databaser.

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Inklusions- og eksklusionskriterier skal opstilles ud fra PICO-beskrivelserne (dvs., at de medtagne artikler eksempelvis skal omhandle patienter med hiv-infektion, en intervention hvor bictegravir er kombineret med emtricitabine og tenofovir alafenamid og komparator indeholder dolutegravir og to NRTIs). Studier ekskluderes på baggrund af de PICO-beskrivelser, der er angivet under det kliniske spørgsmål. Studierne skal rapportere mindst et af de kritiske eller vigtige effektmål.

Hvis der findes randomiserede kontrollerede studier, som kan besvare det kliniske spørgsmål, inkluderes data fra disse. Hvis der ikke findes randomiserede kontrollerede studier, kan data fra ukontrollerede kliniske studier inddrages. Data kan også ekstraheres fra EMAs EPAR, selvom denne ikke identificeres i litteratursøgningen.

Der ekskluderes først på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Ved usikkerheder om, hvorvidt en artikel på titel- og abstractniveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal der anvendes et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, hvorved fuldtekstartiklen vurderes.

Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå med forfatter, årstal og titel i en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et PRISMA-flowdiagram (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).

Vurderingen af klinisk merværdi baseres på data fra publicerede fuldtekstartikler og data fra EMA's EPAR – Public assessment report. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. Upublicerede data og data fra f.eks. abstracts kan fremsendes og vil indgå i vurderingen, såfremt Medicinrådet finder, at de er nødvendige for at sikre en fair sammenligning. Data skal i så fald stamme fra de forsøg, hovedpublikationerne rapporterer fra, og ansøger skal acceptere, at Medicinrådet offentliggør dem i ansøgningsskemaet og i rapporten vedr. klinisk merværdi.

5 Databehandling/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.

Alt 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 ift. 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 (eksempelvis viral suppression, viral svigt, resistensudvikling, alvorlige bivirkninger, ikkealvorlige bivirkninger, behandlingsophør pga. uønskede hændelser), 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 risiko reduktion (ARR) = 30 – 30 x 0,5 = 15 %-point).

Hvis der er mere end et 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 studierne validitet og relevans.

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

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier beskrives narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er). Forskelle i patientkarakteristika og studiekontekst (f.eks. geografi og årstal) mellem studier skal beskrives og vurderes for at afgøre, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

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

6 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.

Da der er tale om livslang behandling, kan det kræve lang opfølgningstid at få afdækket den fulde bivirkningsprofil inklusive potentielle langtidsbivirkninger eller sjældne, men alvorlige bivirkninger. Fagudvalget vil derfor også tage længden og mængden af klinisk observationstid i betragtning.

Fagudvalget vil tage i betragtning, om der er praktiske forhold, som varierer mellem lægemidlerne, f.eks. behov for HLA-B5701 screening.

7 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. DANHIV. Dansk HIV database National Årsrapport 2017 [internet]. 2017. Tilgængelig fra: <https://www.rigshospitalet.dk/afdelinger-og-klinikker/finsen/infektionsmedicinsk-klinik/forskning/Documents/det-danske-hiv-kohorte-studie-aarsrapport-2016.pdf>
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. 2016.
5. Arts EJ, Hazuda DJ. HIV-1 antiretroviral drug therapy. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2(4).
6. Pau AK, George JM. Antiretroviral therapy: Current drugs. *Infect Dis Clin North Am.* 2014;28(3):371–402.
7. Dansk Selskab for Infektionsmedicin. Antiretroviral behandling af HIV smittede personer [internet]. infmed.dk. 2017. Tilgængelig fra: <http://www.infmed.dk/guidelines>
8. US. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Research C for DE and. Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Developing Antiretroviral Drugs for Treatment, Guidance for Industry. 2015.
9. European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection. Bd. 44. 2016.
10. Marschner IC, Collier AC, Coombs RW, RT DA, DeGruttola V, Fischl MA, et al. Use of changes in plasma levels of human immunodeficiency virus type 1 RNA to assess the clinical benefit of antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 1998;177(1):40–7.
11. Shahriar J, Delate T, Hays RD, Coons SJ. Commentary on using the SF-36 or MOS-HIV in studies of persons with HIV disease. *Health Qual Life Outcomes.* 2003;1:1–7.
12. 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.
13. 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.
14. Norman GR, Sloan JA, Wywich KW. Interpretation of Changes in Health-related Quality of Life. *Med Care.* 2003;41(5):582–92.
15. Justice AC, Holmes W, Gifford AL, Rabeneck L, Zackin R, Sinclair G, et al. Development and validation of a self-completed HIV symptom index. *J Clin Epidemiol.* 2001;54(12 SUPPL. 1):S77–90.
16. Skiest DJ, Krambrink A, Su Z, Robertson KR, Margolis DM. Improved measures of quality of life, lipid profile, and lipoatrophy after treatment interruption in HIV-infected patients with immune preservation: Results of ACTG 5170. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008;49(4):377–83.
17. Potard V, Chassany O, Lavignon M, Costagliola D, Spire B. Better health-related quality of life after

switching from a virologically effective regimen to a regimen containing efavirenz or nevirapine. *AIDS Care - Psychol Socio-Medical Asp AIDS/HIV*. 2010;22(1):54–61.

18. Jeffrey M. Pyne, MD; John C. Fortney, PhD; Geoffrey M. Curran P et al. Effectiveness of Collaborative Care for Depression in Human Immunodeficiency Virus Clinics. *JAMA Intern Med*. 2011;171(1):23–31.

8 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende hiv/aids

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

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Thea Christensen (projekt- og metodeansvarlig) Anette Pultera Nielsen (koordinator) Ditte Marie Brix, Bettina Fabricius Christensen, Kirsten Holdt Henningsen, Annemette Anker Nielsen