

Medicinrådets protokol for vurdering af klinisk merværdi for doravirin til behandling af hiv-1-infektion

Handelsnavn	Pifeltro	Delstrigo
Generisk navn	Doravirin	Doravirin/lamivudine/tenofovir disoproxil
Firma	MSD Danmark ApS	
ATC-kode	J05AG	J05AR
Virkningsmekanisme	Doravirin er en pyridinone non-nukleosid-revers-transkriptasehæmmer (NNRTI), som hæmmer hiv revers-transkriptase, et enzym der er nødvendigt, for at hiv kan formere sig.	
Administration/dosis	Administreres som enkelt tablet á 100 mg i kombination med andre antiretrovirale produkter én gang i døgnet.	Administreres som kombinationstablet indeholdende 100 mg doravirin, 300 mg lamivudine og 245 mg tenofovir disoproxil én gang i døgnet.
Forventet EMA-indikation	Doravirin i kombination med andre antiretrovirale produkter til behandling af voksne inficeret med hiv-1 uden aktuel eller tidligere påvist viral resistens til NNRTI-gruppen.	Doravirin/lamivudine/tenofovir disoproxil til behandling af voksne inficeret med hiv-1 uden aktuel eller tidligere påvist viral resistens til NNRTI-gruppen, lamivudine eller tenofovir.
Godkendelsesdato Offentliggørelsesdato Dokumentnummer Versionsnummer	29. oktober 2018 29. oktober 2018 28737 1.0	

Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe se bilag 1

Indhold

2.1	Nuværende behandling	4
2.2	Doravirin.....	5
3	Kliniske spørgsmål	5
3.1	Klinisk spørgsmål 1	6
3.2	Klinisk spørgsmål 2.....	6
3.3	Valg af effektmål.....	7
	Kritiske effektmål	8
	Vigtige effektmål.....	9
	Mindre vigtige effektmål	10
4	Litteratursøgning	10
5	Databehandling/analyse.....	12
6	Andre overvejelser.....	13
7	Referencer.....	14
8	Bilag 1. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	15

Forkortelser

ACTG:	<i>AIDS Clinical Trials Group</i>
AIDS:	<i>Acquired immunodeficiency syndrome (Erhvervet Immun Defekt Syndrom)</i>
AE:	<i>Adverse event (uønsket hændelse)</i>
CI:	<i>Confidence interval (konfidensinterval)</i>
DHK:	Det Danske HIV Kohorte Studie
EMA:	<i>European Medicines Agency (Det europæiske lægemiddelagentur)</i>
GRADE:	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation System</i>
HIV:	Human immundefektvirus
HR:	<i>Hazard ratio</i>
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
NNRTIs:	Non-nukleosid-revers-transkriptasehæmmere
NRTIs:	Nukleosid- og nukleotid-revers-transkriptasehæmmere
OR:	<i>Odds ratio</i>
RR:	Relativ risiko
SAR:	<i>Serious adverse reaction (alvorlig bivirkning)</i>

1 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af doravirin som mulig standardbehandling af patienter med hiv-1-infektion. Protokollen forholder sig til doravirin både som enkeltstof og som kombinationstablet. 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 doravirin modtaget den 15. juni 2018.

Protokollen danner grundlaget for den endelige ansøgning for vurderingen af den kliniske merværdi af doravirin sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse mellem doravirin og de specificerede komparatorer 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-hjælper lymfocytter (kaldet CD4-celler), som er en type af hvide blodlegemer og en del af immunforsvaret. Behandles infektionen ikke, forårsager virus, at CD4-cellerne ødelægges, og mængden af CD4-celler falder. En aftagende mængde af CD4-celler medfører en tiltagende svækkelse af immunforsvaret, som resulterer i, at den inficerede person udvikler aids og slutteligt dør [1].

Hiv er særligt forekommende 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. Den langt overvejende del af den danske patientpopulation har hiv-1-infektion. 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].

I følge Statens Seruminstitut levede ca. 6.200 mennesker med hiv i Danmark i 2016 [3], og ifølge data fra Det Danske HIV Kohorte Studie (DHK) var 5.502 af dem i behandling med antiretrovirale lægemidler [2].

2.1 Nuværende behandling

Målet med den nuværende behandling er at hæmme, at virus formerer sig, og herved forhindre, at sygdommen udvikles. Effektiv behandling muliggør, at immunsystemets funktion genoprettes/bevares, hvilket nedsætter risikoen for at udvikle aids og død som følge heraf. En vellykket behandling eliminerer desuden også hiv-smitte [1,4].

Patienter med hiv-1-infektion behandles med kombinationsbehandlinger bestående af tre antiretrovirale midler. De antiretrovirale lægemidler virker på de proteiner, som hiv-partiklen indeholder, og som er nødvendige for hiv-partiklens syntese og fortsatte evne til at inficere nye CD4-celler. De 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 lamivudine, abacavir, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamid og emtricitabine [5].

Non-nukleosid-revers-transkriptasehæmmere (NNRTIs) nedsætter ligesom NRTIs også aktiviteten af hiv revers-transkriptase, men virker ved direkte binding til enzymet. Gruppen inkluderer efavirens, rilpivirin, nevirapin og etravirin [5]. Det nye lægemiddel, doravirin, tilhører denne gruppe.

Integrasehæmmere inhiberer aktiviteten af den hiv-kodede integrase og hæmmer herved integration af hiv-DNA i værtens 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].

Proteasehæmmere inhiberer den hiv-specifikke protease, hvilket resulterer i, at nydannede hiv-partikler forbliver umodne og ikke-infektive. 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. Op til 50 % af patienterne skifter medicin inden for det første år [4]. 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.

Fordi valg af behandling er afhængig af flere faktorer, og behandling skiftes for flere patienter, er der ikke et enkelt behandlingsregime, der betragtes som standardbehandling.

2.2 Doravirin

Doravirin er en pyridinone NNRTI. Den inhiberer aktiviteten af hiv revers-transkriptase og hæmmer herved virusreplikation.

Doravirin som enkeltstof er indiceret, i kombination med andre antiretrovirale produkter, til behandling af voksne inficeret med hiv-1 uden tidligere eller aktuel viral resistens til NNRTI-gruppen. Doravirin som kombinationstablet indeholdende doravirine, lamivudine og tenofovir disoproxil er indiceret til behandling af voksne inficeret med hiv-1 uden aktuel eller tidligere påvist viral resistens til NNRTI-gruppen, lamivudine eller tenofovir.

Doravirin er tilgængelig som enkeltstoftablet á 100 mg, som skal anvendes i kombination med andre antiretrovirale lægemidler samt som kombinationstablet á 100 mg doravirin, 300 mg lamivudine og 245 mg tenofovir. Begge skal doseres én gang i døgnet.

3 Kliniske spørgsmål

De kliniske spørgsmål indeholder specifikation af patientgruppen, interventionen, alternativerne til interventionen og effektmål.

I forhold til denne vurdering af doravirin finder fagudvalget, at det er underordnet, hvilke specifikke NRTI'er doravirin gives sammen med. NRTI'erne skal dog være ligestillede i RADS' baggrundsnotat. Den endelige vurdering af klinisk merværdi vil derfor gælde for både doravirin som enkeltstof og som kombinationstablet.

Fagudvalget ønsker at se doravirin sammenlignet med både efavirenz og darunavir/ritonavir, men bemærker, at sammenligningen med darunavir/ritonavir er mest relevant i forhold til behandling af danske patienter. Dette skyldes, at Dansk Selskab for Infektionsmedicin i deres nyeste guideline fra 2018 ikke længere inkluderer efavirenz som førstevalgspræparat til behandlingsnaive patienter.

3.1 Klinisk spørgsmål 1

1. *Hvad er den kliniske merværdi af doravirin sammen med to NRTI'er til voksne behandlingsnaive patienter med hiv-1-infektion uden aktuel eller tidligere påvist resistens til NNRTI-gruppen sammenlignet med efavirenz og to NRTI'er?*

Population

Behandlingsnaive patienter med hiv-1-infektion uden aktuel eller tidligere påvist viral resistens til NNRTI-gruppen.

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

Intervention

Doravirin sammen med to NRTI'er som beskrevet i pkt. 2.2.

Komparator

Efavirenz sammen med to NRTI'er.

Effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål.

3.2 Klinisk spørgsmål 2

2. *Hvad er den kliniske merværdi af doravirin sammen med to NRTI'er til voksne behandlingsnaive patienter med hiv-1-infektion uden aktuel eller tidligere påvist resistens til NNRTI-gruppen sammenlignet med darunavir/ritonavir og to NRTI'er?*

Population

Behandlingsnaive patienter med hiv-1-infektion uden aktuel eller tidligere påvist viral resistens til NNRTI-gruppen.

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

Intervention

Doravirin sammen med to NRTI'er som beskrevet i pkt. 2.2.

Komparator

Darunavir/ritonavir sammen med to NRTI'er.

Effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål.

3.3 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste klinisk relevante forskel og kategori. Effektmålene er identiske for de to kliniske spørgsmål. De mindste kliniske relevante forskelle er i overensstemmelse med tidligere fastsatte mindste kliniske relevante forskelle fra en godkendt protokol inden for samme område og baserer sig på fagudvalgets kliniske vurdering.

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.

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 samt indplacering i de fire kategorier (overlevelse, alvorlige symptomer og bivirkninger, livskvalitet og ikke-alvorlige symptomer og bivirkninger).

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 FDA's snapshotanalyse efter 48 uger.	5 procentpoint
Viralt svigt	Kritisk	Alvorlige symptomer	Andel af patienter, der har hiv RNA > 50 kopier/ml ved uge 48 (i per protokolanalyse).	3 procentpoint
Resistensudvikling	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	Ikke-alvorlige bivirkninger	Andel af patienter med ikke-alvorlige bivirkninger af studiemedicinen.	10 procentpoint
	Vigtig	Ikke-alvorlige bivirkninger og symptomer	Kvalitativ vurdering af specifikke bivirkninger som beskrevet i produktresuméerne, herunder hvor der er betydelige forskelle i forekomst.	Narrativ vurdering
Livskvalitet	Vigtig	Helbredsrelateret livskvalitet	Forskelle i ændring fra baseline i global scores på SF-36 efter 48 uger.	0,5 SD point

* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid.

For opgørelse af bivirkninger og resistensudvikling 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 doravirin er fastsat ud fra en forventet opfølgningstid på 48 uger.

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 [9–11].

Både FDA og EMA anbefaler at benytte andelen af patienter, der opnår og fortsat har viral suppression, til at måle effekten af antiretrovirale behandlingsregimer [9,10]. 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-snapshotalgorithms mål for "viral suppression", defineret som hiv-RNA < 50 kopier/ml ved uge 48 og dels ved algoritmens "virale svigt", defineret som hiv-RNA \geq 50 ved uge 48. Hvis data er tilgængelige fra 96 eller 144 uger ønskes disse også præsenteret.

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

FDA-snapshotalgorithms mål for andelen af patienter, der opnår hiv-RNA < 50 kopier/ml ved uge 48, giver et samlet estimat af behandlingens ydeevne. Grænsen ved 50 kopier/ml afspejler den mest almindelige detektionsgrænse ved laboratorieundersøgelser. Udover patienter, der har en hiv-RNA \geq 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, 96 og 144 uger, er klinisk relevant.

"Viralt svigt", defineret som hiv-RNA \geq 50 kopier/ml ved uge 48

Patienter med hiv-RNA \geq 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 opgjørt som andelen af patienter, der har hiv-RNA \geq 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 på grund af bivirkninger, ønsker fagudvalget at se en opgørelse af viralt svigt for den patientgruppe, der faktisk modtager behandling samt også at se resultater for per protokol-populationen. For patienter, der behandles med komparator, vurderer fagudvalget, at kun ganske få patienter vil opleve viralt 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 sat til 3 procentpoint.

Resistens

Hiv-virus kan hurtigt 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 resistens er kritisk for vurderingen.

Resistens måles ved en genotypisk og fænotypisk test af viral integrase, protease og revers-transkriptase hos patienter, der oplever viralt svigt. Fagudvalget ønsker effektmålet opgjort som andelen af patienter, der har udviklet resistens ved længst mulig opfølgningstid. Den mindste klinisk relevante forskel er fastsat til 2 procentpoint. Der er ikke set udvikling af resistens overfor komparatoren darunavir/ritonavir i kliniske studier af behandlingsnaive patienter. Det betyder, at selv en lille forskel, uanset i hvilken retning den går, vil være relevant.

Alvorlige bivirkninger (serious adverse reactions, SARs)

Alvorlige bivirkninger måles ved andelen af patienter, som oplever en eller flere alvorlige bivirkninger. En alvorlig bivirkning (serious adverse reaction, SARs) 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 for at være et kritisk effektmål om end ikke til at være effektiv til at måle effekt af forskellige hiv-kombinationsregimer. Dødeligheden blandt patienter med hiv-infektion i de vestlige lande, som starter i moderne kombinationsbehandling, er så lav, at fagudvalget ikke forventer at finde forskelle i kliniske studier. Fagudvalget forventer derfor ikke at modtage data for dette effektmål.

Vigtige effektmål

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

Da behandlingen er livslang, ønsker fagudvalget en opgørelse over, hvor mange patienter der oplever ikke-alvorlige bivirkninger. De fleste bivirkninger i denne kategori er milde eller moderate, og derfor accepterer fagudvalget en vis grad af bivirkninger. Nogle patienter har desuden bivirkninger i en overgang, hvorefter de fortager sig. Fagudvalget vurderer på den baggrund, at den mindste klinisk relevante forskel er 10 procentpoint.

Andel af patienter, som ophører med behandling pga. uønskede hændelser

I FDA's snapshotanalyse indgår, hvor stor en andel af patienterne, der ophører behandling med studiemedicinen på grund af uønskede hændelser. 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 denne opgørelse er uafhængig af vurderingen af, om hændelsen er relateret til lægemidlet. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 5 procentpoint 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 hyppigst i de forskellige behandlingsgrupper. Fagudvalget vil benytte dette til at vurdere alvorlighed, håndterbarhed og tyngde af bivirkningerne.

Generelt er der ved behandling med antiretrovirale midler opmærksomhed på ændringer i lipidprofil og knogleskørhed. Derfor ønsker fagudvalget en sammenligning af lipidprofil, herunder plasmaværdier for total kolesterol, triacylglycerider, LDL og HDL og ændringer i knoglemineraltæthed (BMD) mellem intervention og komparatorer.

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 [12,13]. SF-36 bygger på 36 spørgsmål, som 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 [14].

Fagudvalget ønsker livskvalitet opgjort som forskellen på ændring fra baseline på den globale score af SF-36 efter 48 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 [15].

Hvis data for SF-36 ikke er tilgængelig, men ansøger har data for et andet måleinstrument, ønsker fagudvalget at se en opgørelse for dette.

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. 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.

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.

Søgningen skal som minimum indeholde termer, som er beskrivende for de områder, der er angivet i tabellen herunder. Både indekseret (f.eks. Medical Subject Headings, MeSH) og fritekstsøgning skal anvendes.

Lægemiddel	<i>Blokkene til venstre og højre kombineres med AND</i>	Indikation
<ul style="list-style-type: none"> • Doravirine <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. Studier ekskluderes på baggrund af de PICO-beskrivelser, der er angivet under de 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. 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>).

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.

Vurderingen af klinisk merværdi baseres i udgangspunktet på data fra publicerede peer-reviewede fuldtekstartikler og data fra EMAs EPAR – European Public Assessment Report. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser.

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.

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 ikke- alvorlige 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 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. Patienter, som er positive for HLA-B5701, er i særlig risiko for at udvikle en hypersensitiv reaktion overfor abacavir.

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. 2018.
8. 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;
9. 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.
10. European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection. Bd. 44. 2016.
11. 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.
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. 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.
15. Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of Changes in Health-related Quality of Life. *Med Care.* 2003;41(5):582–92.

8 Bilag 1. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende hiv/aids

<i>Formand</i>	<i>Indstillet af</i>
Ann-Brit Eg Hansen, formand Overlæge, klinisk lektor	Lægevidenskabelige Selskaber
<i>Medlemmer</i>	<i>Udpeget af</i>
Kan ikke udpege en kandidat, der opfylder Medicinrådets habilitetskrav	Region Nordjylland
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
Marianne Kjettrup-Jensen Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Bjarne Ørskov Lindhardt Ledende overlæge, klinisk lektor	Udpeget af formanden
Paul W. Thomsen Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Bent Hansen Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe</i> Ditte Marie Clugston (projekt- og metodeansvarlig) Thea Christensen (projektmedarbejder) Ilse Linde (koordinator) Kirsten Holdt Henningsen (teamleder)