

Baggrund for
Medicinrådets
behandlingsvejledning
vedrørende antiretrovirale
lægemidler til behand-
lingsnaive patienter med
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 behandlingsvejledningen

Behandlingsvejledningen er Medicinrådets vurdering af flere lægemidler til samme sygdom. I behandlingsvejledninger tager Medicinrådet typisk stilling til, om der er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne, eller om to eller flere af disse kan ligestilles.

Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	22. januar 2020
Offentliggørelsesdato	23. januar 2020
Dokumentnummer	75340
Versionsnummer	1,1
Protokolgodkendelse	10. april 2019

© Medicinrådet, 2020. 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. januar 2020

Indhold

1	Forkortelser.....	7
2	Medicinrådets anbefaling vedr. antiretrovirale lægemidler til behandling af behandlingsnaive patienter med hiv-1-infektion.....	8
2.1	Fra evidens til anbefaling.....	10
3	Formål med den systematiske litteraturgennemgang for antiretrovirale lægemidler til hiv-1-infektion.....	11
4	Baggrund.....	11
4.1	Hiv-1-infektion.....	11
4.2	Behandling af hiv-1-infektion.....	12
4.3	Lægemidlerne.....	12
5	Metoder.....	13
5.1	Kliniske spørgsmål.....	13
5.2	Litteratursøgning.....	14
5.3	Dataekstraktion.....	15
5.4	Dataanalyse.....	16
5.4.1	Netværksmetaanalyser.....	16
5.4.2	Narrative sammenligninger.....	17
5.5	Metode for evidensgennemgang og kvalitetsvurdering.....	17
5.5.1	Øvrige forhold.....	18
6	Resultater.....	18
6.1	Udvælgelse af litteratur.....	18
6.2	Studie- og populationskarakteristika.....	19
6.3	Resultater pr. effektmål.....	19
6.3.1	Viral suppression (kritisk).....	20
6.3.2	Resistens (kritisk).....	23
6.3.3	Behandlingsophør grundet uønskede hændelser (vigtigt).....	25
6.3.4	Bivirkninger (vigtigt).....	27
6.3.5	Kvalitativ gennemgang af bivirkninger (vigtigt).....	30
6.4	Evidensens kvalitet.....	32
6.5	Andre overvejelser for anbefalingen vedrørende valg af lægemidler.....	32
6.6	Øvrige forhold vedrørende behandlingen.....	32
6.6.1	Opstartskriterier.....	32
6.6.2	Monitorering af effekt.....	33
6.6.3	Skift.....	33
6.6.4	Sponering.....	34
7	Fra evidens til anbefaling.....	34

8	Medicinrådets anbefaling	36
8.1	Behandlingserfarne patienter	36
8.2	PrEP (Pre-Exposure prophylaxis).....	36
9	Klinisk sammenligningsgrundlag	37
10	Referencer.....	41
11	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	48
12	Versionslog.....	49
13	Bilag	50
1	Bilag 1: Søgestrengene.....	50
1.1	Søgning efter randomiserede studier	50
1.1.1	Opdateret søgning (2017 og frem).....	50
1.1.2	Søgning efter artikler med cobicistat.....	54
2	Bilag 2: PRISMA-diagram for litteraturudvælgelse, RCT	57
3	Bilag 3: Inkluderede artikler.....	58
4	Bilag 4: Artikler ekskluderet efter fuldtjekscreening.....	63
5	Bilag 5: Studiekarakteristika	66
6	Bilag 6: Baselinekarakteristika.....	71
7	Bilag 7: Dataekstraktion	75
7.1	Data til kvantitative analyser - viral suppression, behandlingsophør og bivirkninger	75
7.2	Resistens	81
7.3	Oversigt over bivirkninger / uønskede hændelser	90
7.3.1	Oversigt 48 uger	90
7.3.2	Oversigt 96 uger	103
8	Bilag 8: Analyseresultater	116
8.1	Viral suppression.....	116
8.1.1	Viral suppression, 48 uger.....	116
8.1.2	Viral suppression, 96 uger.....	117
8.2	Behandlingsophør grundet uønskede hændelser	118
8.2.1	Behandlingsophør grundet uønskede hændelser, 48 uger	118
8.2.2	Behandlingsophør grundet uønskede hændelser, 96 uger	119
8.3	Andel, der oplever bivirkninger.....	120
8.3.1	Andel, der oplever bivirkninger, 48 uger.....	120
8.3.2	Andel, der oplever bivirkninger, 96 uger.....	121
9	Bilag 9: Absolutte forskelle, beregnet på baggrund af analyseresultater	122
9.1	Viral suppression.....	122
9.1.1	Viral suppression, 48 uger.....	122

9.1.2	Viral suppression, 96 uger	122
9.2	Behandlingsophør grundet uønskede hændelser	123
9.2.1	Behandlingsophør grundet uønskede hændelser, 48 uger	123
9.2.2	Behandlingsophør grundet uønskede hændelser, 96 uger	123
9.3	Andel, der oplever bivirkninger.....	124
9.3.1	Andel, der oplever bivirkninger, 48 uger.....	124
9.3.3	Andel, der oplever bivirkninger, 96 uger.....	125
10	Bilag 10: Risk of bias	126
10.1	Oversigt over risk of bias-vurderinger.....	126
10.2	Risk of bias-vurderinger	127
10.2.1	Study A5257, NCT00811954.....	127
10.2.2	ATADAR, NCT01274780.....	128
10.2.3	GEMINI-1 og 2, NCT02831673 og NCT02831764.....	129
10.2.4	SINGLE, NCT01263015	130
10.2.5	GS-US-236-0102, NCT01095796.....	131
10.2.6	ALTAIR (Puls 2010) NCT00335322	132
10.2.7	Honda et al. 2011, NCT00280969.....	133
10.2.8	Advanz-3, NCT00532168	134
10.2.9	DRIVE-AHEAD, NCT02403674.....	135
10.2.10	GS-US-236-0103, NCT01106586.....	136
10.2.11	GS-US-380-1490, NCT02607956	137
10.2.12	SPRING-1, NCT00951015.....	138
10.2.13	WAVES, NCT01705574.....	139
10.2.14	Albini 2012, Eudra-CT 2007-007934-21	140
10.2.15	A5202, NCT00118898	141
10.2.16	GS-US-380-1489, NCT02607930	142
10.2.17	STARTMRK, NCT00369941	143
10.2.18	DRIVE-FORWARD, NCT02275780.....	144
10.2.19	Protocol 004, NCT00100048.....	145
10.2.20	Spring-2, NCT01227824	146
10.2.21	ONCEMRK, NCT02131233	147
10.2.22	GATELL 2019, NCT01632345.....	148
10.2.23	ADVANCE (Venter 2019), NCT03122262	149
10.2.24	ARIA, NCT01910402	150
10.2.25	FLAMINGO, NCT01449929	151
10.2.26	METABOLIK, (Aberg 2012).....	152

10.2.27	Cohen 2011, NCT00869557.....	153
11	Bilag 11: Evidensens kvalitet og GRADE.....	154
11.1	GRADE-tabeller for direkte sammenligninger.....	154
11.1.1	Raltegravir 1200 qd vs. raltegravir 400 bid (ONCEMRK)	155
11.1.2	Dolutegravir vs. bictegravir (GS-US-380-1490, GS-US-380-1489).....	156
11.1.3	Dolutegravir vs. dolutegravir/lamivudin(Gemini-1, Gemini-2)	157
11.1.4	Raltegravir 400 mg bid vs. dolutegravir (SPRING-2).....	158
11.1.5	Darunavir/ritonavir vs. dolutegravir (FLAMINGO)	159
11.1.6	Atazanavir/ritonavir vs. darunavir/ritonavir (A5257, ATADAR, METABOLIK).....	160
11.1.7	Efavirenz vs. doravirin (DRIVE-AHEAD)	161
11.1.8	Doravirin vs. darunavir/ritonavir (DRIVE-FORWARD).....	162
11.1.9	Dolutegravir vs. atazanavir/ritonavir (ARIA).....	163
11.1.10	Dolutegravir vs. efavirenz (SPRING-1, SINGLE, ADVANCE).....	164
11.1.11	Atazanavir/ritonavir vs. efavirenz (ALTAIR, Honda 2011).....	165
11.1.12	Elvitegravir/cobicistat vs. efavirenz (GS-US-236-0102, Cohen 2011)	166
11.1.13	Elvitegravir/cobicistat vs. atazanavir/ritonavir (GS-US-236-0103, WAVES).....	167
11.1.14	Raltegravir 400 mg bid vs. efavirenz (STARTMRK, Protocol-004-II).....	168
11.1.15	Atazanavir/ritonavir vs. Raltegravir 400 mg bid (A5257).....	169
11.1.16	Raltegravir 400 mg bid vs. darunavir/ritonavir (A5257).....	170
11.2	GRADE-tabeller inkl. indirekte evidens	171
11.2.1	RAL 1200 vs. RAL 400.....	171
11.2.2	Ral1200 vs. EFV.....	172
11.2.3	Ral1200 vs ATV/r	173
11.2.4	RAL1200 vs. EVG/c.....	174
11.2.5	Ral1200 vs. DRV/r	175
11.2.6	RAL1200 vs. DTG	176
11.2.7	Ral1200 vs. DTG (2-stof).....	177
11.2.8	Ral1200 vs. BIC	178
11.2.9	Ral1200 vs. DOR.....	179
11.2.10	RAL400 vs. EFV	180
11.2.11	RAL400 vs. ATV/r.....	181
11.2.12	RAL400 vs. EVG/c.....	182
11.2.13	RAL400 vs. DRV/r.....	183
11.2.14	RAL400 vs. DTG	184
11.2.15	RAL400 vs. DTG (2-stof)	185
11.2.16	RAL400 vs. BIC	186

11.2.17	RAL400 vs. DOR	187
11.2.18	EFV vs. ATV/r	188
11.2.19	EFV vs. EVG/c	189
11.2.20	EFV vs. DRV/r	190
11.2.21	EFV vs. DTG	191
11.2.22	EFV vs. DTG (2-stof)	192
11.2.23	EFV vs. BIC	193
11.2.24	EFV vs. DOR	194
11.2.25	ATV/r vs. EVG/c	195
11.2.26	ATV/r vs. DRV/r	196
11.2.27	ATV/r vs. DTG	197
11.2.28	ATV/r vs. DTG (2-stof)	198
11.2.29	ATV/r vs. BIC	199
11.2.30	ATV/r vs. DOR	200
11.2.31	EVG/c vs. DRV/r	201
11.2.32	EVG/c vs. DTG	202
11.2.33	EVG/c vs. DTG (2-stof)	203
11.2.34	EVG/c vs. BIC	204
11.2.35	EVG/c vs. DOR	205
11.2.36	DRV/r vs. DTG	206
11.2.37	DRV/r vs. DTG (2-stof)	207
11.2.38	DRV/r vs. BIC	208
11.2.39	DRV/r vs. DOR	209
11.2.40	DTG vs. DTG (2-stof)	210
11.2.41	DTG vs. BIC	211
11.2.42	DTG vs. DOR	212
11.2.43	DTG (2-stof) vs. BIC	213
11.2.44	DTG (2-stof) vs. DOR	214
11.2.45	BIC vs. DOR	215

1 Forkortelser

AGREE-II	<i>The Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation Instrument</i>
Aids:	<i>Acquired immunodeficiency syndrome (erhvervet immundefekt syndrom)</i>
ATC-kode:	<i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification System</i>
bid:	to gange dagligt
CD4:	<i>Cluster of differentiation 4</i>
CI:	<i>Confidence interval (konfidensinterval)</i>
EMA:	<i>European Medicines Agency (Det Europæiske Lægemiddelagentur)</i>
GRADE:	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
Hiv:	Human immundefektvirus
NNRTI:	Non-nukleosid-revers-transkriptasehæmmer
NRTI:	Nukleosid- og nukleotid-revers-transkriptasehæmmer
PrEP:	<i>Pre-exposure prophylaxis</i>
RADS:	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
RR:	Relativ risiko
qd:	én gang dagligt

IKKE GÆLDENDE

2 Medicinrådets anbefaling vedr. antiretrovirale lægemidler til behandling af behandlingsnaive patienter med hiv-1-infektion

Denne regionale behandlingsvejledning omhandler de antiretrovirale lægemidler, som gives som 'tredje stof' til behandling af hiv-1-infektion. Hiv-1-infektion behandles som regel med et tredje stof i kombination med to nukleosid- og nukleotid-revers-transkriptasehæmmere (første og andet stof, også kaldet backbone). Tredjestofferne omfattet af denne behandlingsvejledning er non-nukleosid-revers-transkriptasehæmmerne doravirin og efavirenz, integrasehæmmerne raltegravir, dolutegravir, elvitegravir og bictegravir samt proteasehæmmerne atazanavir og darunavir. Elvitegravir co-administreres med den farmakokinetiske booster cobicistat. Darunavir og atazanavir co-administreres med en af de farmakokinetiske boostere cobicistat eller ritonavir.

De lægemiddelstoffer, der anvendes som 'første og andet stof', er ikke omfattet af denne behandlingsvejledning. For anbefalinger herfor henvises til RADS' baggrundsnotat [1]. Der findes en godkendt behandling med kun to stoffer. Den indeholder 'tredjestoffet' dolutegravir og 'førstestoffet' lamivudin og er også omfattet af denne behandlingsvejledning. Den betegnes dolutegravir/lamivudin eller dolutegravir (to-stofsbehandling).

Fagudvalgets anbefalinger fremgår i tabel 1.

Tabel 1. Behandlingsnaive patienter med hiv-1-infektion

Anbefaling	Lægemiddel og dosis. Alle lægemidler administreres peroralt.
Anvend til 75 % af populationen ^a	Bictegravir 50 mg én gang dagligt + 2 NRTI'er* Dolutegravir 50 mg én gang dagligt + 2 NRTI'er* Raltegravir 1200 mg én gang dagligt + 2 NRTI'er*
Overvej	Raltegravir 400 mg to gange dagligt + 2 NRTI'er* Elvitegravir 150 mg én gang dagligt + cobicistat 150 mg + 2 NRTI'er* Darunavir 800 mg én gang dagligt + cobicistat 150 mg eller ritonavir 100 mg + 2 NRTI'er* Doravirin 100 mg én gang dagligt + 2 NRTI'er* Dolutegravir 50 mg én gang dagligt + lamivudin 300 mg én gang dagligt***
Anvend ikke rutinemæssigt	Atazanavir 300 mg én gang dagligt + cobicistat 150 mg eller ritonavir 100 mg + 2 NRTI'er* Efavirenz 600 mg én gang dagligt + 2 NRTI'er*
Anvend ikke	-
^a %-satsen angiver, hvor stor en andel af populationen, som fagudvalget vurderer, vil kunne opstartes i behandling med det af lægemidlerne, som bliver førstevalg i en lægemiddelrekommendation. Behandlingerne kan gives som kombinationstablet eller enkelttabletter. *De to NRTI'er skal udgøres af en af følgende kombinationer: Lamivudin 300 mg én gang dagligt + tenofovir disoproxil 245 mg én gang dagligt Emtricitabin 200 mg én gang dagligt + tenofovir disoproxil 245 mg én gang dagligt Emtricitabin 200 mg én gang dagligt + tenofovir alafenamid 10 mg/25 mg én gang dagligt** Lamivudin 300 mg én gang dagligt + abacavir 600 mg én gang dagligt (denne kombination er kun ligeværdig med de andre kombinationer, hvis tredje stof er dolutegravir). **10 mg, hvis tenofovir alafenamid gives med lægemidler, som boostes med ritonavir eller cobicistat, og 25 mg, hvis det gives med dolutegravir, efavirenz, raltegravir og bictegravir. *** Dolutegravir/lamivudin kan ikke anvendes til patienter, der er koinficerede med hepatitis B, hvorfor der skal foretages en test for hepatitis B før påbegyndelse af behandling.	

Fagudvalget vurderer, at de tredjestoffer, der indgår i lægemiddelkombinationerne angivet under 'anvend', kan betragtes som klinisk ligestillede og dermed mulige førstevalg til behandling af behandlingsnaive patienter med hiv-1-infektion. De tre lægemidler, dolutegravir, bictegravir og raltegravir 1200 mg qd - alle i kombination med 2 NRTI'er - er de bedste alternativer, hvad angår effekt og sikkerhed. Vurderingen er baseret på de kvantitative og kvalitative sammenligninger af effektmålene, viral suppression, resistens, behandlingsophør på grund af uønskede hændelser og bivirkninger samt andre overvejelser. I fastsættelsen af størrelsen på anvendelsesprocenten inden for patientpopulationen er der taget højde for, at valget kan være påvirket af patientværdier og præferencer som f.eks. tabletstørrelse, interaktioner og særlige patientspecifikke forhold – eksempelvis formodet høj risiko for transmitteret resistens (hvis patienten er smittet visse steder i udlandet). Patientforhold kan også have betydning for valg af NRTI-backbone, hvilket kan have betydning for valg af tredje stof, da nogle tredjestoffer kun er på markedet i kombinationspræparater koformuleret med et bestemt NRTI-backbone.

De antiretrovirale lægemiddelkombinationer angivet under 'overvej' betragtes også som klinisk ligestillede med hinanden. Valget mellem disse lægemiddelstoffer vil desuden være bestemt af individuelle patientkarakteristika, da årsagerne til, at de ikke anbefales under 'anvend', er forskellige. De vurderes at være uegnede som førstevalg, da deres effekt eller sikkerhed vurderes underlegen i forhold til de lægemidler, som er anbefalet som førstevalg, eller fordi der er andre forhold med betydning for lægemidlernes effekt og sikkerhed, som gør dem uegnede som førstevalg. Det kan være forhold omkring doseringshyppighed, lægemiddelinteraktioner eller forbehold for virkningen til alle patienter i populationen. Det anbefales derfor kun at anvende behandlingskombinationerne angivet under 'overvej', hvis det ikke er muligt eller hensigtsmæssigt at anvende ét af de ligestillede førstevalgspræparater.

Lægemidlerne efavirenz og atazanavir (sidstnævnte boostet med ritonavir eller cobicistat) vurderes at være underlegne, hvad angår både effekt og sikkerhed, og bør derfor ikke anvendes rutinemæssigt til behandlingsnaive patienter.

2.1 Fra evidens til anbefaling

Herunder opsummeres de faktorer, der har været afgørende for Medicinrådets anbefaling vedrørende behandling af behandlingsnaive patienter med hiv-1-infektion. Der henvises til afsnit 7 for uddybende information.

<p>Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne</p>	<p>Fagudvalget har lagt vægt på, at lægemidlerne er effektive og forbundet med så få og håndterbare bivirkninger som muligt. Fagudvalget har ligeledes lagt vægt på risikoen for at udvikle resistens, herunder typen af den udviklede resistens.</p> <p>Samlet set har fagudvalget vurderet, at raltegravir, dolutegravir og bictegravir er de bedste alternativer, da de mest effektivt supprimerer virus uden behandlingssvigt og er forbundet med få bivirkninger og lav risiko for resistens. Raltegravirs genetiske barriere mod resistens er dog ikke helt så høj som for dolutegravir og bictegravir, men raltegravir udmærker sig ved at være meget veltolereret med en bivirkningsprofil, som også er belyst ved langtidsbrug. I kategorien 'anvend' ligestilles raltegravir 1200 mg qd, dolutegravir og bictegravir derfor som førstevalg. Fagudvalget vurderer, at mindst 75 % af populationen vil kunne opstartes i behandling med det af lægemidlerne, som bliver førstevalg i lægemiddelrekommandationen.</p> <p>I kategorien 'overvej' ligestilles raltegravir 400 mg bid og dolutegravir som to-stofskombination med boostet darunavir, elvitegravir/cobicistat og doravirin. Disse præparater er virksomme lægemidler mod hiv-infektion men har følgende ulemper i forhold til de ligestillede førstevalgspræparater:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Elvitegravir/cobicistat, darunavir/ritonavir og doravirin rangerer samlet set lidt dårligere, hvad angår viral suppression, resistens og/eller bivirkninger. • For darunavir/ritonavir og elvitegravir/cobicistat er det yderligere en ulempe, at de boostes farmakokinetisk, hvorved risikoen for interaktioner øges. • For doravirin og dolutegravir som to-stofskombination er det en ulempe, at mængden af langtidsdata er begrænset. • For dolutegravir som to-stofskombination er det en ulempe, at data tyder på, at lægemidlet er mindre virksomt til patienter med lavt CD4-celletal, og at data er sparsomme for patienter med baseline hiv-RNA over 500.000 kopier/ml. • For raltegravir 400 bid er det en ulempe, at det skal doseres to gange dagligt, da det afviger fra dosering af øvrige hiv-medicin, hvilket er til ulempe for patienterne og forøger risikoen for dårlig compliance og behandlingsophør. <p>I kategorien 'anvend ikke rutinemæssigt' placerer fagudvalget efavirenz og atazanavir/ritonavir, som samlet set har skilt sig ud som de dårligste alternativer, hvad angår effekt og bivirkninger. Efavirenz har herudover en mindre favorabel resistensprofil med højere forekomst af krydsresistens og transmitteret resistens. Disse lægemidler anbefaler fagudvalget ikke at bruge rutinemæssigt. I klinikken anvendes de dog til en gruppe patienter, som har vist sig at tolerere behandlingen godt, og i udvalgte tilfælde kan de udgøre anvendelige alternativer til patienter, der af andre årsager ikke bør behandles med øvrige lægemidler.</p>
--	---

Andre overvejelser	<p>Fagudvalget har taget overvejelser vedrørende interaktion med øvrige lægemidler, herunder boostere, i betragtning og ser det som en ulempe, hvis lægemidlet skal gives med en farmakokinetisk booster.</p> <p>Fagudvalget har lagt vægt på mængden og længden af observationstid i studierne og klinisk praksis i deres vurdering og anbefalinger af lægemidlerne. Lægemidler med ringe eller intet datagrundlag udover 48 uger og kort klinisk erfaringsgrundlag er ikke egnede førstevalg, når der er velkendte og effektive behandlingsalternativer.</p> <p>Fagudvalget har desuden lagt vægt på, at behandlingen er virksom i hele patientgruppen.</p>
Patientværdier og præferencer	<p>Fagudvalget har lagt vægt på, at behandlingen skal være forbundet med få ulemper for patienten, og derfor har overvejelser om især doseringshyppighed haft betydning for anbefalingen. Ulemper i forbindelse med dosering har betydning for livskvalitet og kan påvirke compliance og dermed lægemidlernes effekt og sikkerhed.</p>
Evidensens kvalitet	<p>Med få undtagelser ligger evidensens kvalitet på tværs af de parvise sammenligninger i størrelsesordenen lav – meget lav. Evidensens kvalitet er overordnet set vurderet som meget lav. Idet ingen af behandlingsalternativerne adskiller sig fra hinanden, hvad angår evidensens kvalitet, har det ikke haft indflydelse på anbefalingerne.</p>
Ressourceforbrug ved anvendelse	<p>Der er ingen væsentlige forskelle mellem lægemidlerne, hvad angår ressourceforbrug udover lægemiddelpriisen.</p>

3 Formål med den systematiske litteraturgennemgang for antiretrovirale lægemidler til hiv-1-infektion

Denne systematiske litteraturgennemgang er grundlaget for Medicinrådets behandlingsvejledning for de antiretrovirale lægemidler, der anvendes som tredje stof til behandling af hiv-1-infektion. Evidensen for de af fagudvalget definerede effektmål gennemgås systematisk og sammenholdes med en klinisk vurdering fra fagudvalget. Herunder redegøres for, om der er klinisk betydningsfulde forskelle på lægemidlerne, eller om to eller flere af disse lægemidler kan ligestilles.

4 Baggrund

4.1 Hiv-1-infektion

Hiv-infektion er en kronisk infektion med human immundefektvirus (hiv), som primært overføres seksuelt og via blod. Hiv angriber immunforsvaret ved at inficere de hvide blodlegemer, som kaldes CD4-celler (også kaldet CD4-positive T-hjælper lymfocytter). Hvis infektionen ikke behandles, ødelægger hiv-virussen CD4-cellerne, og mængden af CD4-celler falder. Det medfører, at den inficerede persons immunforsvar gradvist svækkes og kan resultere i, at personen udvikler aids, som er en dødelig sygdom [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 Statens Seruminstutts estimat levede ca. 6.200 mennesker med hiv i Danmark i 2016, heriblandt personer, der ikke er diagnosticerede [3]. Ifølge data fra Det Danske HIV Kohorte Studie blev 5.268 patienter samme år fulgt ved en infektionsmedicinsk afdeling [5].

4.2 Behandling af hiv-1-infektion

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- eller nukleotid-revers-transkriptasehæmmere (NRTI'er) og et tredje stof, som enten er én non-nukleosid-revers-transkriptasehæmmer (NNRTI), en proteasehæmmer eller en integrasehæmmer [4,6]. Lægemidlerne er beskrevet nærmere i afsnit 3.3. Nye kliniske studier afprøver, om bestemte to-stofs-kombinationer er tilstrækkelige til at opnå samme effekt og sikkerhed som kombinationen af tre antiretrovirale midler. Medicinrådet anbefalede i november 2019 to-stofskombinationen af dolutegravir og lamivudin som standardbehandling [7].

Det 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 adhæringsproblemer. 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.

Alle behandlingsregimer består af en eller flere tabletter, som tages peroralt en til to gange dagligt. Nogle tabletter kombinerer to eller tre stoffer i én tablet. Behandlingen må forventes at være livslang.

4.3 Lægemidlerne

Medicinrådets litteraturgennemgang og anbefalinger fokuserer på valg af tredjestof, som omfatter lægemiddelgrupperne non-nukleosid-revers-transkriptasehæmmere (doravirin, efavirenz), integrasehæmmere (raltegravir, dolutegravir, elvitegravir, bictegravir) og proteasehæmmere (atazanavir, darunavir). Integrasehæmmeren elvitegravir samt proteasehæmmerne darunavir og atazanavir gives sammen med en farmakokinetisk booster, som enten kan være ritonavir eller cobicistat. Tredje stof kombineres med to nukleosid- eller nukleotid-revers-transkriptasehæmmere (første og andet stof).

Da formålet med denne behandlingsvejledning fokuserer på valg af tredje stof, vurderer fagudvalget, at det ikke er nødvendigt at skelne mellem, hvilket første og andet stof, der anvendes, eller hvilken af de to boostere der anvendes. I ét tilfælde kombineres tredjestoffet dolutegravir kun med et stof (førstestoffet

lamivudin). De af fagudvalget udvalgte interventioner fremgår af afsnit 5.1 og er beskrevet nærmere i protokollen afsnit 3.3 [8].

5 Metoder

Denne systematiske litteraturgennemgang er udarbejdet efter metoder beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for terapiområder version 1.1 og er baseret på protokollen, som blev godkendt af Medicinrådet den 10. april 2019 [8].

5.1 Kliniske spørgsmål

Det kliniske spørgsmål specificerer de relevante populationer, interventioner, komparatorer og effektmål. For yderligere detaljering omkring udvælgelse af effektmål henvises til protokollen [8].

Den systematiske litteraturgennemgang belyser følgende kliniske spørgsmål:

Er der klinisk betydende forskelle på valg af tredje stof givet i kombination med en eller to NRTI'er til voksne behandlingsnaive patienter med hiv-1-infektion.

Det kliniske spørgsmål omfatter nedenstående population, intervention(er), komparator(er) og effektmål, som blev defineret i protokollen:

Population

Behandlingsnaive voksne patienter med hiv-1-infektion.

Interventioner

- Bictegravir 50 mg én gang dagligt + 2 NRTI'er*
- Dolutegravir 50 mg én gang dagligt + 2 NRTI'er*
- Raltegravir 1200 mg én gang dagligt + 2 NRTI'er*
- Raltegravir 400 mg to gange dagligt + 2 NRTI'er*
- Elvitegravir 150 mg én gang dagligt + cobicistat 150 mg + 2 NRTI'er*
- Darunavir 800 mg én gang dagligt + cobicistat 150 mg eller ritonavir 100 mg + 2 NRTI'er*
- Atazanavir 300 mg én gang dagligt + cobicistat 150 mg eller ritonavir 100 mg + 2 NRTI'er*
- Doravirin 100 mg én gang dagligt + 2 NRTI'er*
- Efavirenz 600 mg én gang dagligt + 2 NRTI'er*
- Dolutegravir 50 mg én gang dagligt + lamivudin 300 mg én gang dagligt.

*De to NRTI'er skal udgøres af en af følgende kombinationer:

- Lamivudin 300 mg én gang dagligt + tenofovir disoproxil 245 mg én gang dagligt
- Emtricitabin 200 mg én gang dagligt + tenofovir disoproxil 245 mg én gang dagligt
- Emtricitabin 200 mg én gang dagligt + tenofovir alafenamid 10 mg/25 mg én gang dagligt**
Lamivudin 300 mg én gang dagligt + abacavir 600 mg én gang dagligt (KUN hvis tredje stof er dolutegravir).

**10 mg, hvis tenofovir alafenamid gives med lægemidler, som boostes med ritonavir eller cobicistat, og 25 mg, hvis det gives med dolutegravir, efavirenz, raltegravir og bictegravir. Interventionen kan gives som kombinationstablet eller enkelttabletter.

Komparator

De øvrige interventioner.

Effektmål

Effektmålene fremgår af tabel 2.

Tabel 2. Liste over kritiske og vigtige effektmål. For hvert effektmål er angivet den mindste klinisk relevante forskel. Til grund for den mindste klinisk relevante forskel ligger en klinisk faglig vurdering.

Effektmål	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Viral suppression	Kritisk	Andel af patienter, der opnår plasma hiv-RNA < 50 kopier/ml iht. til FDA's snapshotanalyse efter 48 og 96 uger.	5 %-point
Resistensudvikling	Kritisk	Andel af patienter, der udvikler resistens ved 96 uger. Kvalitativ analyse af forekomst og type af resistensmutation.	2 %-point
Behandlingsophør pga. uønskede hændelser	Vigtigt	Andel af patienter med behandlingsophør pga. uønskede hændelser ved 48 og 96 uger.	5 %-point
Bivirkninger	Vigtigt	Andel af patienter med bivirkninger ved 48 og 96 uger. Kvalitativ analyse af hyppighed og type af bivirkninger, herunder alvorlige bivirkninger.	10 %-point

Effektmålene og rationale for deres vægtning er beskrevet i protokollen afsnit 4.2 [8].

5.2 Litteratursøgning

Der er søgt efter retningslinjer i relevante kilder med henblik på at finde en egnet kilde til relevant litteratur og udført supplerende systematiske litteratursøgninger efter primærartikler.

Retningslinjer

Sekretariatets informationsspecialist har søgt i følgende databaser for at finde relevante retningslinjer, der kunne opfylde kriterierne for at være egnet som kilde til litteratursøgning i henhold til Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde [9].

- EUNetHTA
- National Guidelines Clearinghouse
- Guidelines International Network
- WHO
- NICE
- SIGN
- RADS
- DSI
- Helsedirektoratet, Norge
- Folkehelseinstituttet, Norge

- SBU, Sverige
- Aidsinfo
- Infectious Diseases Society of America
- HIV in-site
- International Antiviral society, USA
- European Aids Clinical Society.

Søgningen blev foretaget den 7. januar 2019. Der blev søgt efter guidelines på engelsk og nordiske sprog, og søgningen er afgrænset til publicering fra 2015 og frem. De relevante kilder er gennemført for relevante retningslinjer baseret på titel og abstract, hvis tilgængeligt. Relevante titler blev screenet i en indledende vurdering med fokus på det overordnede kliniske spørgsmål, og om den anvendte litteratursøgning var tilstrækkeligt veldokumenteret og indeholdt de nødvendige oplysninger til en opdatering. Retningslinjer, der opfyldte det kriterium, blev efterfølgende vurderet efter, hvorvidt de var udført metodemæssigt forsvarligt, og om de benyttede in- og eksklusionskriterier som svarede til det kliniske spørgsmål. Udvælgelsen på titel/abstractniveau blev foretaget af en person fra sekretariatets projektgruppe og på fuldttekstniveau af to personer.

Primærartikler

Søgningen efter retningslinjer identificerede en retningslinje fra WHO, som opfyldte kriterierne beskrevet ovenfor. Den indeholder en liste over inkluderede studier, som udgør et udgangspunkt for evidensgrundlaget til denne behandlingsvejledning. Der er ingen liste over de artikler, der blev ekskluderet. De nyere tredjestoffer bictegravir og doravirin samt boosterens cobicistat indgik ikke i WHO's søgning, og derfor foretog Medicinrådets sekretariat to supplerende søgninger. Én for at identificere relevante artikler med cobicistat, der evt. kunne være sorteret fra under WHO's litteraturscreening og én opdaterende søgning efter relevante artikler inklusive artikler med de to nyere tredjestoffer bictegravir og doravirin publiceret efter den dato, hvor WHO's søgning blev foretaget. WHO's søgning var begrænset til den 1. januar 2015 til den 12. februar 2018. Der var et overlap fra den 1. januar 2017 til den 12. februar 2018 mellem Medicinrådets opdaterede søgning og WHO's søgning. De supplerende søgninger blev foretaget den 8. august 2019 og er udført i følgende databaser:

- MEDLINE
- Embase
- CENTRAL.

De supplerende søgestrengene fremgår af bilag 1.

Der er ikke udført en specifik litteratursøgning efter de aspekter, der er berørt i protokollens punkt 6 'øvrige forhold' eller patientværdier og præferencer. Vurderingen heraf baserer sig hovedsageligt på fagudvalgets kliniske og praktiske erfaring med lægemidlerne og inddrager data fra de identificerede kliniske studier, hvor det er relevant.

Systematiske litteraturgennemgange

Udover retningslinjer er der ikke søgt efter systematiske litteraturgennemgange (litteraturreviews og metaanalyser).

5.3 Dataekstraktion

Medicinrådets sekretariat ekstraherede data fra primærartiklerne fra de inkluderede studier. Ikke alle inkluderede publikationer indeholdt relevant data. De publikationer, der indeholdt data relevant for dataekstraktionen, fremgår af tabellerne i bilag 5-7. Fire projektmedarbejdere fra sekretariatet ekstraherede

data fra primærartiklerne, og dataekstraktionen blev verificeret af en femte person fra sekretariatet. Dvs. at hver dataekstraktion involverede to personer, og at en person var involveret i samtlige dataekstraktioner. Data blev som udgangspunkt ekstraheret fra studiepublikationerne og de tilhørende appendikser. Hvis data ikke fremgik her, konsulteredes EPARen, og hvis data heller ikke fremgik her, konsulteredes clinicaltrials.gov for evt. oversete publikationer eller data publiceret her.

Studiekarakteristika og baselinekarakteristika fremgår af bilag 5 og 6. Kvantitativt effektdata blev ekstraheret for effektmålene *viral suppression*, *behandlingsophør på grund af uønskede hændelser* og *bivirkninger* og fremgår af tabel 13 i bilag 7.1. Data for resistens er ekstraheret i bilag 7.2 (tabel 14-29). En oversigt over bivirkninger rapporteret i studierne fremgår af bilag 7.3 (tabel 30-31).

5.4 Dataanalyse

5.4.1 Netværksmetaanalyser

I de tilfælde, hvor de identificerede studier har givet et tilstrækkeligt datagrundlag, det vil sige, hvis de kunne indgå i et netværk bundet sammen af fælles komparatorer, studiepopulationerne er tilstrækkelig ens, og data i studierne er rapporteret tilstrækkeligt ens, er der udført netværksmetaanalyser. Dette var tilfældet for effektmålene *viral suppression*, *behandlingsophør på grund af uønskede hændelser* og *andel af patienter, der oplever bivirkninger*. Netværksmetaanalyserne blev gennemført for hvert effektmål, alle tre med 48 og 96 ugers opfølgningstid – dvs. samlet set er der udført 6 analyser for at give et overblik over, hvordan interventionerne rangerer sig i forhold til hinanden. Analyserne er baseret på den armbaserede netværksmetaanalysemetode som beskrevet i Salanti et al. [10]. Alle netværksmetaanalyser blev gennemført i Winbugs version 1.4.3 (Imperial College and MRC, UK). De statistiske analyser er baseret på binomial likelihoods. Behandlingerne bliver i analyserne rangeret i henhold til sandsynligheden for at give det bedste resultat for hvert effektmål. Disse rangeringer er baseret på arealet under den kumulative rangeringskurve (surface under the cumulative ranking curve (SUCRA)). De fremkomne rangeringer skal tolkes med varsomhed under hensyntagen til estimater på effekt, credible-intervallerne og vurderingen af evidensens kvalitet. Konsistens mellem den direkte og indirekte evidens er vurderet ved hjælp af node-splitting-metoden [11].

Netværksmetaanalyserne for *viral suppression* med 48 og 96 ugers opfølgningstid, *behandlingsophør på grund af uønskede hændelser* med 48 og 96 ugers opfølgningstid og *andel, der oplever bivirkninger* med 48 ugers opfølgningstid, er baseret på en 'random effects'-model. Netværksmetaanalysen for *bivirkninger* med 96 ugers opfølgningstid er baseret på en 'fixed effects'-model, fordi den tilgængelige datamængde er for sparsom til, at 'random effect'-estimer vil være meningsfulde. Udover SUCRA-værdierne fra netværksmetaanalyserne inddrages også de relative effektforskelle i vurderingen med henblik på at beskrive, hvor der er statistisk signifikante forskelle. Ved statistisk signifikante forskelle beregnes de absolutte forskelle ud fra de relative forskelle og de absolutte værdier i studierne. De beregnede absolutte forskelle i studierne anvendes til at vurdere, hvorvidt de statistisk signifikante forskelle mellem to behandlingsalternativer er i en størrelsesorden, der er klinisk relevant. I de tilfælde, hvor der er flere absolutte værdier (dvs. der er flere studier, hvor den intervention, der er sammenlignet med, indgår) beregnes forskelle på baggrund af den laveste værdi, medianen og den højeste værdi for at få et indtryk af robustheden, når den kliniske relevans skal vurderes. Punktestimaterne sammenlignes med den mindste klinisk relevante forskel (for at vurdere om forskellen er klinisk relevant), og credible-intervallerne vurderes i forhold til, om værdierne er tættere på at være klinisk relevante end på ingen forskel (for at vurdere usikkerheden omkring den absolutte forskel).

5.4.2 Narrative sammenligninger

For alle effektmål er de kvantitative analyser i form af netværksmetaanalyser ledsaget af narrative beskrivelser og sammenligning af data. Effektmålet resistens er udelukkende beskrevet narrativt, da data om de enkelte resistensmutationer og deres konsekvenser er vigtige for vurderingen heraf. De kvantitative data fra studierne kan ikke stå alene, da metoderne og betingelserne i studierne for evaluering af resistens er for forskellige. Fagudvalget har i vurderingen af resistens inddraget viden fra studier, det har kendskab til, men som ikke blev inkluderet i den systematiske litteratursøgning.

5.5 Metode for evidensgennemgang og kvalitetsvurdering

Evidensen er gennemgået for det kliniske spørgsmål, og resultater er præsenteret pr. effektmål. Der er gennemført vurderinger af risiko for bias for alle inkluderede studier med Risk of Bias tool 2.0.

For de effektmål, der er vurderet på baggrund af en narrativ (kvalitativ) sammenligning, er evidensens kvalitet ikke vurderet udover risiko for bias.

For de effektmål, hvor det har været muligt at gennemføre netværksmetaanalyser (*viral suppression, behandlingsophør på grund af uønskede hændelser og andel, der oplever bivirkninger*), er evidensens kvalitet vurderet ved hjælp af GRADE-metoden (<https://www.gradeworkinggroup.org/>). GRADE-metoden er anvendt på alle sammenligninger, hvor der var direkte evidens. Vurdering af domænerne Risk of bias, inkonsistens, indirekthed og unøjagtighed er beskrevet nedenfor.

Risk of bias

'Some concerns' i et eller flere studier har ført til nedgradering med ét niveau. I tilfælde, hvor flere studier har ligget til grund for de direkte effektestimater, har de enkelte studiers vægt/bidrag været inddraget i vurderingen.

Inkonsistens

I de tilfælde, hvor der kun var ét studie, er der nedgraderet ét niveau for inkonsistens. I tilfælde med flere studier er konsistens mellem effektestimaterne vurderet visuelt ved forrest plots for, om konfidensintervallerne inkluderer punktestimaterne på tværs af studier.

Indirekthed

Indirektheden er vurderet ud fra sammenligneligheden i baselinekarakteristikken på tværs af studierne og for sammenlignelighed med den danske population.

Unøjagtighed

Unøjagtighed er vurderet ud fra grænserne i effektestimaternes credible-intervaller. Hvis credible-intervallet krydser én af beslutningsgrænserne 0,9 og 1,11 nedgraderes et niveau for unøjagtighed. Hvis credible-intervallet krydser begge beslutningsgrænser nedgraderes to niveauer for unøjagtighed.

Beslutningsgrænserne er baseret på væsentlighedskriterierne for effektmål i effektmålsgruppen *livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger* i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser 2.0 [11].

Evidensens kvalitet på tværs af indirekte og direkte evidens

Den indirekte evidens er vurderet ved at se på tværs af den direkte evidens, der danner den korteste forbindelse med mest mulig evidens mellem to behandlingsalternativer. Den samlede kvalitet for den indirekte evidens er da den laveste kvalitet på forbindelsen.

Når der både er direkte og indirekte evidens, er den samlede evidenskvalitet på tværs den højeste af de to mulige. Det er baseret på en antagelse om, at effektestimater vil være styret af evidensen med den højeste kvalitet.

5.5.1 Øvrige forhold

Fagudvalget har desuden taget stilling til øvrige forhold:

- *Patientværdier og præferencer, herunder doseringshyppighed og tabletstørrelse*
- *Interaktioner med andre lægemidler, herunder de eventuelt anvendte boostere*
- *Længden og mængden af observationstid i studierne og i klinisk praksis.*

Der blev ikke foretaget en systematisk søgning separat for disse øvrige forhold, jf. protokollen [8].

6 Resultater

I det følgende gennemgås den identificerede litteratur, studiekarakteristika, resultater og den samlede anbefaling. Anbefalingen bygger på en samlet vægtning mellem fordele og ulemper for effektmålene samt fagudvalgets andre overvejelser, herunder de øvrige forhold i afsnit 5.5.1 (se desuden afsnit 2.1 Fra evidens til anbefaling).

6.1 Udvalgelse af litteratur

Retningslinjer

I alt 8 retningslinjer gik videre til fuldtekstscrening. Af dem var 8 publiceret fra 2015 og frem. WHO's retningslinje blev vurderet at opfylde kriterierne for en tilstrækkeligt dokumenteret litteratursøgning (i overensstemmelse med Agree-II, domæne 3, punkt 7 og 8). Retningslinjen er udgivet af WHO i 2016 [12] og opdateret i 2018 [13]. Retningslinjen er af en sådan kvalitet, at den kan danne grundlag for Medicinrådets litteratursøgning og screening, idet de studier, retningslinjen har inkluderet, kan danne udgangspunkt for Medicinrådets litteraturgrundlag med tilføjelse af supplerende søgninger, der imødekommer følgende forhold:

- Søgningen var begrænset til og med den 12. februar 2018.
- Bictegravir og doravirin indgik ikke i søgningen, da de er nyere.
- Af de to boostere indgik kun ritonavir i søgningen.

Primære artikler

Sekretariatet foretog tre separate screeninger for henholdsvis inkluderede artikler fra WHO's retningslinje og de to supplerende søgninger. Screeningerne blev foretaget på titel- og abstractniveau og fuldtekstniveau. PRISMA-diagrammer fremgår af bilag 2, og en liste over de artikler, der er in- og ekskluderet på fuldtekstniveau, fremgår af henholdsvis bilag 3 og 4. To personer fra Medicinrådets sekretariat screenede uafhængigt af hinanden artikler på titel/abstract-niveau. Uoverensstemmelser blev afgjort af projektgruppen i fællesskab.

Publikationer identificeret i søgningen blev screenet ved følgende kriterier:

Inklusionskriterierne var:

- Population og interventioner i overensstemmelse med protokollen.

Eksklusionskriterierne var:

- Forkert studiedesign
- Forkert intervention (intervention eller komparator afviger fra protokollen)
- Forkert population (f.eks. behandlingserfarne patienter, studier af subpopulationer med co-infektioner eller andre karakteristika, der forventes at påvirke effektstørrelsen)
- Ikke engelsk eller nordiske sprog
- Forkert publikationstype.

Der blev ikke ekskluderet artikler på baggrund af effektmål. Uenighed om inklusion blev afklaret ved konsensus. Ved tvivlsspørgsmål blev artiklen screenet på fuldtekstniveau. Hver artikel blev læst på fuldtekstniveau af to personer fra Medicinrådets sekretariat. Tvivlsspørgsmål blev afklaret ved inddragelse af fagudvalget. Hvis der er data fra samme studie i flere publikationer, fremgår de alle af listen med inkluderede publikationer. Hvis data ved samme opfølgningstid fremgår af flere publikationer, anvendes den seneste publikation som grundlag for dataekstraktionen.

Lægemedelfirmaer, med tilladelse til at markedsføre de beskrevne interventioner i Danmark, blev inviteret til at indsende relevant litteratur. Den indsendte litteratur blev screenet for dubletter i forhold til den identificerede litteratur. Referencer, som ikke var identificeret i sekretariatets søgning, blev herefter screenet efter samme kriterier som artikler identificeret i litteratursøgningen.

Der blev endeligt inkluderet 28 studier og 56 artikler [14–69] (bilag 3) fra litteratursøgningen og de tilføjede referencer. Desuden blev EMAs produktresuméer samt EPAREne konsulteret ved beskrivelsen af alvorlige bivirkninger og kendte bivirkninger.

6.2 Studie- og populationskarakteristika

Studiekarakteristik af de inkluderede studier fremgår af bilag 5. Populationernes baselinekarakteristik fremgår af tabel 6. Studierne er publiceret fra 2007-2019 og inkluderer blindede og ublindede fase 2-, 3- og 4-studier. Overordnet set er studiepopulationerne sammenlignelige, hvad angår de anførte baselinekarakteristika, og der er også overensstemmelse med den danske population. Et studie, som sammenligner efavirenz og atazanavir/ritonavir, skiller sig ud ved at inkludere patienter med et væsentligt lavere CD4-celletal (<400 celler/ml) [34]. Dette studie indgår derfor ikke i de kvantitative indirekte sammenligninger. Et andet studie rapporterer kun anvendelige data for effektmålet resistens [19,37,50].

6.3 Resultater pr. effektmål

Resultater og vurdering af de kritiske og vigtige effektmål følger nedenfor. Data ekstraheret fra studierne fremgår af dataekstraktionstabellen, bilag 7.1 (tabel 13). For de effektmål, hvor der er foretaget netværksmetaanalyser, fremgår de samlede analyseresultater af bilag 8, dvs. alle de relative effektforskelle fra de parvise sammenligninger og SUCRA-værdierne. Netværksmetaanalysens konsistens mellem de indirekte og direkte effektestimater er vurderet ved node-splitting-metoden. Overordnet set vurderes netværket at være konsistent, og der er ikke forskelle mellem direkte og indirekte effektestimater, der ændrer på konklusionerne.

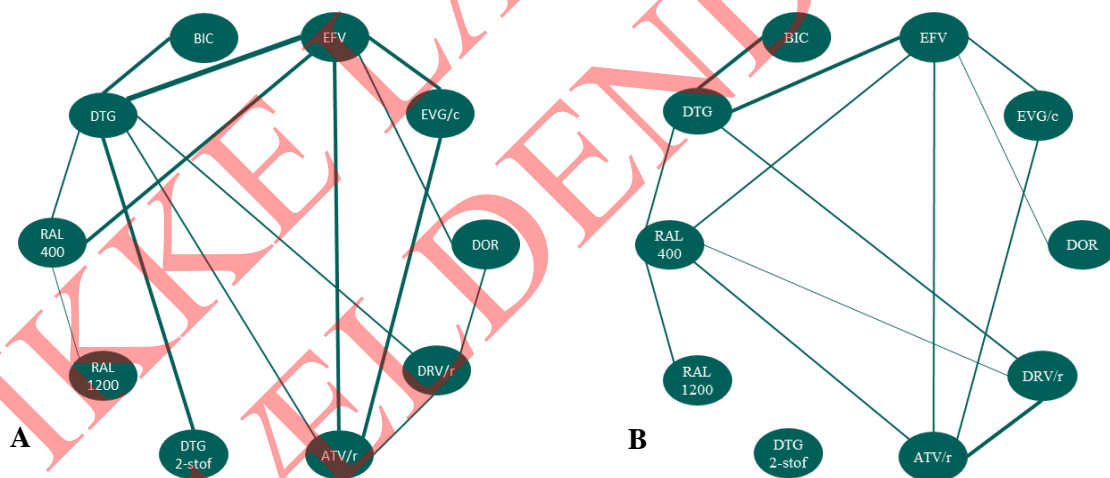
I resultatafsnittet er SUCRA-værdier fra analyserne rapporteret samt de relative effektestimater i forhold til det behandlingsalternativ, der rangerer dårligst, hvad angår SUCRA-værdi. Ved statistisk signifikante forskelle er de absolutte forskelle beregnet ud fra de relative forskelle og hændelsesrater i studierne. I de tilfælde, hvor der er flere absolutte værdier, er forskellen beregnet på baggrund af den laveste, medianen og

den højeste hændelsesrate i komparatorarmen for at få et indtryk af robustheden, når den kliniske relevans skal vurderes. De resultater fremgår af bilag 9. For at vurdere om den statistisk signifikante forskel er i en størrelsesorden, der er klinisk relevant, vurderes det, om punkttestimatet for de beregnede absolutte forskelle opfylder den mindste klinisk relevante forskel, og om credible-intervallet er tættere på en klinisk relevant forskel end på ingen forskel, som et udtryk for usikkerheden om den kliniske relevans. Fagudvalget lægger størst vægt på punkttestimatet for den absolutte forskel, der er beregnet i forhold til den mediane værdi fra studierne.

6.3.1 Viral suppression (kritisk)

Viral suppression er et kritisk mål for lægemidternes effekt, idet det er afgørende at få nedbragt mængden af hiv-virus i blodet. Effektmålet er opgjort som andelen af patienter, som har fået målt hiv RNA < 50 kopier/ml inden for et defineret tidsrum i henhold til FDA's snapshotanalyse. Patienter registreres som *failures*, hvis de ikke har 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 (*missing equals failure, M=F*). Forskelle i viral suppression i henhold til FDA's snapshotanalyse kan således være påvirket af bivirkninger eller andre årsager, som har fået patienten til at skifte behandling. I nogle studier var det ikke defineret, hvorvidt snapshotanalysens tidsrum var fulgt, men hvis betingelsen om M=F var opfyldt, blev data medtaget i analyserne. I enkelte studier er effektmålet opgjort som andelen af patienter, som har fået målt hiv RNA < 40 kopier/ml [21,67,68]. De data indgik på lige fod med de andre data i analyserne, idet fagudvalget vurderede, at det ikke var væsentligt forskelligt fra det andet.

Effektmålet viral suppression er analyseret med en netværksmetaanalyse af data fra de inkluderede studier ved både 48 og 96 uger. Netværkene er illustreret i figur 1.



Figur 1. Illustration af de netværk, ligger til grund for de foretagne netværksmetaanalyser for effektmålet viral suppression. A: 48 uger. B: 96 uger. Tykkelsen på forbindelserne angiver antallet af studier med data på sammenligningen. — : 3, — : 2, og — : 1. ATV/r: atazanavir/ritonavir 300mg/100mg, BIC: bicitegravir 50 mg, DRV/r: darunavir/ritonavir 800 mg /100 mg, DTG: dolutegravir 50 mg, DTG to-stof: dolutegravir/lamivudin 50 mg/300mg, DOR: doravirin 100 mg, EFV: efavirenz 600 mg, EVG/c: elvitegravir/cobicistat 150 mg/150 mg, RAL 400: raltegravir 400 mg bid, RAL 1200: raltegravir 1200 mg qd.

De enkelte effektestimater fremgår af bilag 8.1. Netværksmetaanalysens SUCRA-værdier og de relative effektestimater i forhold til atazanavir/ritonavir, som rangerer med den laveste SUCRA, er præsenteret i tabel 3 og 4, for henholdsvis 48 og 96 uger.

Som det fremgår af figuren, er netværket for data ved 96 uger ikke komplet, idet 96-ugers data for to-stofkombinationen dolutegravir/lamivudin ikke var publiceret ved analysetidspunktet. Derfor er det kun de øvrige interventioner, der fremgår af rangeringen i tabel 4.

Viral suppression 48 uger

Analyseresultaterne fremgår af tabel 3.

Tabel 3. Analyseresultater. Viral suppression i henhold til FDA's snapshotanalyse efter 48 uger. SUCRA-værdier og relative effektestimater i forhold til det behandlingsalternativ, der rangerer med den laveste SUCRA-værdi (atazanavir/ritonavir). De absolutte forskelle er angivet, hvor der er statistisk signifikant forskel. De absolutte forskelle er beregnet ud fra den relative forskel, og den mediane studieværdi for det lavest-rangerende behandlingsalternativ. Netværksmetaanalysen er foretaget med *random effects*.

Intervention	SUCRA	RR relativ til atazanavir/ritonavir	Absolut forskel, %-point
Dolutegravir som tre-stofsbehandling	0,91	1,10 (1,04-1,17)*	7,9 (3,2-13,4) ^a
Dolutegravir/lamivudin	0,70	1,08 (1,01-1,16)*	6,3 (0,8-12,6)
Bictegravir	0,68	1,08 (1,00-1,16)*	6,3 (0-12,6)
Raltegravir 1200 mg qd	0,64	1,07 (0,98-1,18)	-
Raltegravir 400 mg bid	0,58	1,07 (0,99-1,14)	-
Doravirin	0,56	1,06 (0,98-1,15)	-
Elvitegravir/cobicistat	0,47	1,05 (1,00-1,10)*	3,9 (0-7,9)
Darunavir/ritonavir	0,20	1,02 (0,94-1,10)	-
Efavirenz	0,16	1,01 (0,96-1,07)	-
Atazanavir/ritonavir	0,10	1	-

*Statistisk signifikant forskel til det lavestrangerende behandlingsalternativ. Fed skrift indikerer, at den mindste klinisk relevante forskel er opfyldt. ^aDen nedre grænse i credible-intervallet er tættere på den mindste klinisk relevante forskel end på ingen forskel.

Af SUCRA-værdierne for 48 uger fremgår det, at dolutegravir er den intervention, der rangerer højest efterfulgt af en gruppe interventioner bestående af dolutegravir som to-stofkombination, bictegravir, raltegravir i de to undersøgte doser, doravirin og elvitegravir/cobicistat. Blandt de behandlingsalternativer, der rangerer dårligst baseret på SUCRA-værdier, findes darunavir/ritonavir, efavirenz og atazanavir/ritonavir.

Dolutegravir som to- og tre-stofkombination og bictegravir er statistisk signifikant forskellige fra atazanavir/ritonavir (tabel 3) og efavirenz (1,07 (1,01-1,13), 1,09 (1,05-1,13) og 1,07 (1,00-1,13)). Elvitegravir/cobicistat er desuden statistisk signifikant forskellig fra atazanavir/ritonavir, og raltegravir 400 mg bid er signifikant forskellig fra efavirenz (1,05 (1,00-1,11)). Udover de i tabellen angivne signifikante forskelle er dolutegravir også signifikant forskellig fra darunavir/ritonavir (RR=1,09 (1,02-1,16)).

For at vurdere hvorvidt de signifikante forskelle er klinisk relevante, er de absolutte forskelle beregnet på baggrund af de relative effektestimater og de absolutte værdier i studierne. De absolutte forskelle til det lavest-rangerende behandlingsalternativ er angivet i tabel 3. De øvrige forskelle fremgår af bilag 9.1.1, (tabel 38). Vurderet på baggrund af punktestimatet for den absolutte forskel giver dolutegravir som to- og tre-stofkombination og bictegravir bedre viral suppression end efavirenz og atazanavir/ritonavir, og forskellen er klinisk relevant. Dolutegravir som tre-stofkombination er også klinisk relevant bedre end darunavir/ritonavir.

For forskellen mellem det bedste alternativ, dolutegravir som tre-stofkombination og efavirenz, atazanavir/ritonavir og darunavir/ritonavir, er credible-intervallets grænser også tættere på den mindste klinisk relevante forskel end på ingen forskel, hvilket understøtter, at forskellen er klinisk relevant.

Baseret på en samlet vurdering af SUCRA-værdier, statistisk signifikante forskelle og de absolutte forskelle, skiller de to doseringer af raltegravir, dolutegravir som to- og tre-stofskombination og bictegravir sig ud som de bedste alternativer og efterlader en mellemgruppe bestående af elvitegravir/cobicistat og doravirin. Fagudvalget bemærker, at dolutegravir/lamivudin (to-stofsbehandlingen) ser ud til at virke dårligere i en subpopulation med lavere CD4-celletal, og at data for patienter med baseline hiv-RNA over 500.000 kopier/ml er sparsomme, hvorfor fagudvalget har forbehold for at anbefale anvendelse af behandlingen til den samlede patientpopulation [7,14]. Efavirenz og atazanavir/ritonavir er de dårligste alternativer efter 48 uger.

Viral suppression 96 uger

Analyseresultaterne er præsenteret i tabel 4. Efter 96 uger er værdierne for viral suppression generelt lidt lavere end ved 48 uger, hvilket er forventeligt, da flere patienter vil falde fra eller ophøre behandling. Også ved 96 uger rangerer dolutegravir som tre-stofskombination, bictegravir og raltegravir højest, efterfulgt af de øvrige interventioner med atazanavir/ritonavir som det dårligste behandlingsalternativ vurderet ud fra SUCRA-værdierne, se tabel 4.

Tabel 4. Analyseresultater. Viral suppression i henhold til FDA's snapshotanalyse efter 96 uger. SUCRA-værdier og relative effektestimater i forhold til det behandlingsalternativ, der rangerer med den laveste SUCRA-værdi (atazanavir/ritonavir). De absolutte forskelle er angivet, hvor der er statistisk signifikant forskel. De absolutte forskelle er beregnet ud fra den relative forskel, og den mediane studieværdi for det lavest-rangerende behandlingsalternativ. Netværksmetaanalysen er foretaget med *random effects*.

Intervention	SUCRA	RR relativ til atazanavir/ritonavir	Absolut forskel, %-point
Dolutegravir som tre-stofsbehandling	0,88	1,25 (1,08-1,44)*	16,4 (5,2-28,9) [§]
Bictegravir	0,77	1,22 (1,01-1,47)*	14,4 (0,7-30,8)
Raltegravir 1200 mg qd	0,75	1,22 (0,97-1,50)	-
Raltegravir 400 mg bid	0,68	1,19 (1,03-1,34)*	12,5 (2,0-22,3)
Darunavir/ritonavir	0,40	1,1 (0,97-1,25)	-
Doravirin	0,33	1,07 (0,81-1,36)	-
Efavirenz	0,33	1,08 (0,92-1,22)	-
Elvitegravir/cobicistat	0,29	1,06 (0,92-1,21)	-
Atazanavir/ritonavir	0,09	1	-

*Statistisk signifikant forskel til det lavestrangerende behandlingsalternativ. Fed skrift indikerer, at den mindste klinisk relevante forskel er opfyldt. [§]Den nedre grænse i credible-intervallet er tættere på den mindste klinisk relevante forskel end på ingen forskel.

Der er statistisk signifikante forskelle mellem dolutegravir som tre-stofskombination og efavirenz (1,16 (1,05-1,31) og mellem både dolutegravir som tre-stofsbehandling, bictegravir og raltegravir 400 mg bid og atazanavir/ritonavir (tabel 4). Derudover er dolutegravir som tre-stofskombination signifikant forskellig fra elvitegravir/cobicistat (RR = 1,18 (1,00-1,39)).

Punktestimaterne for de absolutte forskelle, der er statistisk signifikante (bilag 9.1.2, tabel 39), overstiger alle den mindste klinisk relevante forskel på 5 %-point. Credible-intervallernes grænser er tættere på den mindste klinisk relevante forskel end på ingen forskel, når dolutegravir som tre-stofskombination sammenlignes med efavirenz og atazanavir/ritonavir. Fagudvalget vurderer samlet set, at forskellen mellem de bedste alternativer (dolutegravir, bictegravir og raltegravir) og det dårligste alternativ (atazanavir/ritonavir) er i en størrelsesorden, der er klinisk relevant. Forskellen mellem dolutegravir som tre-stofskombination og elvitegravir/cobicistat er også i en størrelsesorden, der vurderes at være klinisk relevant.

Baseret på rangeringen ifølge SUCRA-værdier, statistisk signifikante forskelle på de relative effektforskelle og de beregnede absolutte forskelle skiller atazanavir/ritonavir sig samlet set ud som det dårligste behandlingsalternativ, hvad angår viral suppression efter 96 uger. Elvitegravir/cobicistat, darunavir/ritonavir, efavirenz og doravirin skiller sig ud som en mellemgruppe, hvor resultaterne ikke er helt på højde med de bedste behandlingsalternativer. Dolutegravir som tre-stofskombination, bictegravir, raltegravir 400 mg bid og raltegravir 1200 mg qd skiller sig ud som de bedste behandlingsalternativer, hvad angår viral suppression efter 96 uger.

6.3.2 Resistens (kritisk)

Fagudvalget har vurderet, at resistens er et kritisk effektmål for vurderingen, idet udvikling af resistens kan have betydning for de efterfølgende behandlingsmuligheder. Der er ikke udført kvantitative analyser af data på effektmålet, men resultaterne er vurderet kvalitativt i bilag 7, afsnit 7.2. Her følger en narrativ gennemgang af resultaterne.

Baggrund

Patienter i antiretroviral behandling for hiv-1-infektion, som ikke opnår vedvarende viral suppression, er i risiko for at udvikle resistensmutationer overfor en eller flere komponenter i deres antiretrovirale behandling. Høj antiretroviral virkning (potens) og gode farmakokinetiske egenskaber beskytter mod resistensudvikling. Der er også forskel i genetisk barriere mod resistens mellem præparaterne. Ved lav genetisk barriere mod resistens kræves en eller få mutationer for at udvikle resistens mod et givet præparat. Ved høj genetisk barriere mod resistens kræves flere resistensmutationer, der måske endda skal opstå i en bestemt rækkefølge, og hvoraf nogle måske kan medføre betydelig nedsat viral fitness.

For de inkluderede studier gælder, at der kan observeres nogen forskel studierne imellem på forekomsten af resistens for det samme præparat. Forskellene kan bl.a. skyldes, at der kan være forskel på, hvor gode de anvendte assays er til at sekventere hiv-virus ved relativt lavt viralt load. Det kan også have betydning, at man for helt nye stoffer ikke til fulde kender den genotypiske resistensprofil. Fagudvalget vil lægge mest vægt på studier med den højeste forekomst, da et positivt fund bekræfter, at der kan udvikles resistens i denne størrelsesorden, og da den rapporterede resistensforekomst kan være afhængig af de anvendte metoder i de enkelte studier.

Resistensudvikling er særlig problematisk i tilfælde med krydsresistens, her defineret ved at en resistensmutation medfører resistens overfor flere lægemiddelstoffer inden for den samme præparatklasse [70], eller ved resistens overfor mere end en præparatklasse. Begge dele betyder, at råderummet for behandling med andre lægemidler bliver mindre for patienten. Dette kan være et problem for patienten, da det f.eks. kan betyde, at nogle lægemidler må tolereres til trods for bivirkninger, interaktioner eller relative kontraindikationer, eller ultimativt at der ikke er virkningsfulde lægemidler til rådighed. Nedenfor følger en gennemgang af genotypisk resistensudvikling for de enkelte interventioner.

Dolutegravir, darunavir/ritonavir, bictegravir, dolutegravir/lamivudin

For dolutegravir som to- og tre-stofskombination (bilag 7.2, tabel 18,19,20,21,26,27), darunavir/ritonavir (bilag 7.2, tabel 17, 18, 23, 28) og bictegravir (bilag 7.2, tabel 27) er det karakteristisk, at der ikke er påvist udvikling af resistens mod præparatet/stofklassen i de inkluderede studier, hverken efter 48 eller 96 uger. Der er også kun observeret ganske få tilfælde med resistensmutationer mod de NRTI-backbone, som benyttes sammen med disse lægemiddelstoffer. I ét ud af fire inkluderede studier med resistensdata på darunavir/ritonavir har 3 ud af 601 (0,5 %) patienter fået påvist mutation, der medfører resistens overfor nukleosid-analogerne lamivudin og emtricitabin. I ADVANCE fik 1 ud af 702 patienter i dolutegravir-armen påvist M184V efter 48 uger. Samlet kan således konkluderes, at de fire stoffer skiller sig positivt ud, hvad angår risiko for resistensudvikling. Denne fordel er bedst dokumenteret for dolutegravir og

darunavir/ritonavir, da der er længere og større mængde klinisk opfølgningstid for disse. Der var ikke på tidspunktet for litteratursøgningen publicerede 96-ugers data for dolutegravir/lamivudin.

Atazanavir/ritonavir

Der er inkluderet syv studier med resistensdata på atazanavir/ritonavir (bilag 7.2, tabel 14, 16, 17, 21, 22). Generelt gælder, at der er lille risiko for resistensudvikling, og at der er minimal risiko for proteasehæmmerresistens. I de sammenlignende studier giver atazanavir/ritonavir lavere risiko for resistens end hhv. efavirenz (A5202) og raltegravir (A5257). Der er således kun få tilfælde med proteasehæmmerresistens. I et enkelt studie (A5202) har 17 ud af 929 (1,8 %) resistensmutationer ved uge 96, primært NRTI-resistens med mutationen M184V. I de øvrige studier har mellem 0 og 1,3 % NRTI-resistens.

Doravirin

Der foreligger resistensdata for doravirin fra to inkluderede studier (bilag 7.2, tabel 28, 29). I studierne er doravirin sammenlignet med hhv. efavirenz og darunavir/ritonavir. I DRIVE-AHEAD (doravirin sammenlignet med efavirenz) er der ved 48 uger set resistensudvikling hos 7 ud af 364 (1,9 %), og af disse havde 5 ud af 7 to-klasse-resistens med resistens overfor både NRTI og NNRTI. I efavirenzarmen i samme studie fik 12 ud af 364 (3,3 %) påvist resistensmutationer, heraf 5 med resistens overfor både NRTI og NNRTI. Fagudvalget bemærker, at der kun er et lille studie med data for 96 uger for doravirin sammenlignet med efavirenz. I DRIVE-FORWARD (doravirin sammenlignet med darunavir/ritonavir) udviklede kun 1 enkelt patient ud af 385 i doravirinarmen resistens (to-klasse-resistens) efter 48 uger. I dette studie sås ingen resistens i darunavir/ritonavirarmen.

Raltegravir

Der er tre inkluderede studier, hvor raltegravir 400 sammenlignes med henholdsvis efavirenz, proteasehæmmerne atazanavir og darunavir samt med dolutegravir (bilag 7.2, tabel 20, 22, 23, 24, 25). I STARTMRK-studiet var der efter 96 uger overordnet sammenlignelig forekomst af resistens for raltegravir (2,1 %) og efavirenz (1,8 %). I raltegravirarmene i A5257 (komparator var atazanavir/ritonavir og darunavir/ritonavir) og SPRING-2 (komparator var dolutegravir) havde henholdsvis 18/603 (2,9 %) og 4/411 (1,0 %) resistensmutationer efter 96 uger. Blandt de patienter i raltegravirbehandling i STARTMRK og A5257, som udviklede resistens, udviklede omkring halvdelen to-klasse-resistens og blandt resten optrådte NRTI-resistens (altså resistens mod backbone) lidt hyppigere end resistens mod raltegravir.

Et enkelt studie (ONCEMRK) undersøger resistensforekomst for raltegravir 400 og raltegravir 1200 og finder forekomst af resistens på omkring 1 % med ingen forskel mellem armene, alle to-klasse-resistens.

Elvitegravir

Der foreligger resistensdata fra 3 inkluderede studier med elvitegravir/cobicistat (bilag 7.2, tabel 15, 16). I GS-US-236-0102 ses sammenlignelig overordnet resistensforekomst for efavirenz og elvitegravir/c efter 96 uger. I elvitegravir/c-armen har 10/348 (2,9 %) udviklet resistens, hvoraf de fleste (9/10) har to-klasse-resistens. Fagudvalget bemærker dog, at der var færre i efavirenz-armen, som havde NRTI-resistens. Der er to studier med sammenligning mellem elvitegravir/c og atazanavir/r. Der foreligger 96 ugers data fra GS-US-236-0103, hvor 6/353 (1,7 %) i elvitegravirarmen har resistensmutationer, af disse har 5 NRTI-resistens og 4 har integrase-resistens, i dette studie har ingen i atazanavirarmen fået påvist resistensmutationer. Endelig er der WAVES-studiet, hvor ingen i hverken elvitegravir- eller atazanavir-armen har fået påvist resistens mod hhv. integrasehæmmer og proteasehæmmer efter 48 uger, mens 3/355 (0,8 %) i atazanavirarmen fik påvist NRTI-resistens.

Efavirenz

Der er resistensdata for efavirenz fra 10 studier (bilag 7.2, tabel 14, 15, 19, 24, 25). Der er overordnet sammenlignelig resistensforekomst for efavirenz, raltegravir, og elvitegravir. Der er dog en tendens mod, at der forekommer mindre resistens mod backbone for efavirenz end for de to integrasehæmmere, hvilket skyldes, at resistensmutationerne for NNRTI og NRTI øger følsomheden for den anden klasse. Derimod medfører de NNRTI-mutationer, der opstår med efavirenz større grad af krydsresistens inden for stofklassen end de resistensmutationer, som opstår med de to integrasehæmmere. Resistensmutationerne medfører heller ikke, at virus får mindre fitness (i modsætning til f.eks. M184V), og NNRTI-mutationerne persisterer derfor i populationen

Samlet vurdering

Der er set betydende forskelle i risikoen for resistensudvikling for de undersøgte interventioner. I de studier, hvor der er resistens, ses forekomsten at være op mod omkring 2 % og vurderes derfor at være klinisk relevant.

Darunavir/ritonavir, dolutegravir, bictegravir og dolutegravir/lamivudin skiller sig ud som de præparater, der har den bedste resistensprofil. Der er ikke påvist resistens mod proteasehæmmere eller integrasehæmmere i de inkluderede studier. Dette forhold gør sig generelt gældende i studier af behandlingsnaive hiv-smittede, der får et af de nævnte præparater [71,72]. Boostet darunavir har exceptionel god resistensprofil, hvilket er bekræftet i monoterapi studier, hvor der stort set ikke ses resistensudvikling under boostet darunavir monoterapi [73], hvorimod dolutegravir monoterapi er forbundet med virologisk svigt og høj risiko for resistensudvikling [74]. I klinisk praksis med tre-stofsbehandling vurderer fagudvalget dog, at de tre stoffer, darunavir, dolutegravir og bictegravir, er ligeværdige, hvad angår resistens.

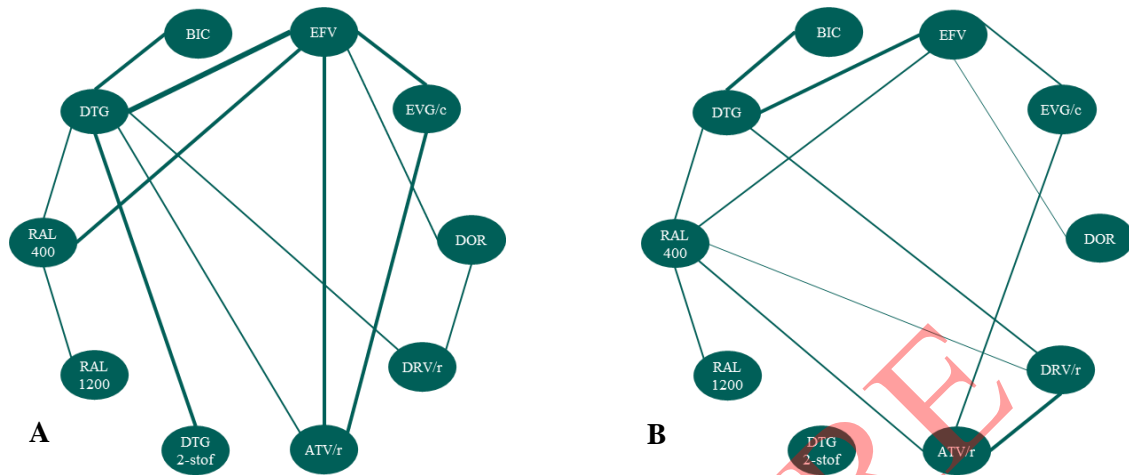
Dernæst følger atazanavir, hvor der også kun er set meget få proteasehæmmer-resistensmutationer, men der er dog nogen resistensudvikling mod backbone i flere af de inkluderede studier.

Doravirin har ikke en ligeså gunstig resistensprofil, som stofferne gennemgået ovenfor. Der er for få data og for kort opfølgningstid til at konkludere noget endeligt om doravirin. Der er kun to inkluderede studier, og i studiet med den højeste forekomst af resistens er der kun 48 ugers data. De foreløbige data tyder dog på, at doravirin kan have en bedre resistensprofil end efavirenz, hvad angår forekomst og type af resistensmutationer. In vitro data tyder på, at doravirin vil have nogen virkning overfor virus med mutationer fremkommet som følge af brug af ældre NNRTI (efavirenz og viramune), der har været første valg igennem årtier, specielt i tredje verdenslande.

Elvitegravir, raltegravir og efavirenz er sammenlignelige, hvad angår overordnet risiko for udvikling af resistens, men der er nogen forskel i forekomst af resistens mod NRTI-backbone, mutationstyper og krydsresistens. På grund af forekomsten af NNRTI-krydsresistens, sammenholdt med at risikoen for transmitteret resistens er højest for NNRTI-klassen, rangerer efavirenz lidt dårligere end elvitegravir og raltegravir.

6.3.3 Behandlingsophør grundet uønskede hændelser (vigtigt)

Fagudvalget har vurderet, at behandlingsophør grundet uønskede hændelser er et vigtigt effektmål for vurderingen, idet det er et udtryk for, om patienterne tolererer behandlingen, eller om de må ophøre og skifte behandling. Effektmålet er opgjort som andel, der ophører behandling pga. uønskede hændelser, og det ekstraherede data fremgår af bilag 7, tabel 13. Data er analyseret i en netværksmetaanalyse for data for 48 uger og en for data for 96 uger. Netværkene, der ligger til grund for analyserne, er illustreret i figur 2.



Figur 2. Illustration af de netværk, ligger til grund for de foretagne netværksmetaanalyser for effektmålet behandlingsophør grundet uønskede hændelser. A: 48 uger. B: 96 uger. Tykkelsen på forbindelserne angiver antallet af studier med data på sammenligningen. — : 3, — : 2, og — : 1. ATV/r: atazanavir/ritonavir 300mg/100mg, BIC: bicitegravir 50 mg, DRV/r: darunavir/ritonavir 800 mg /100 mg, DTG: dolutegravir 50 mg, DTG to-stof: dolutegravir/lamivudin 50 mg/300 mg, DOR: doravirin 100 mg, EFV: efavirenz 600 mg, EVG/c: elvitegravir/cobicistat 150 mg/150 mg, RAL 400: raltegravir 400 mg bid, RAL 1200: raltegravir 1200 mg qd.

Behandlingsophør grundet uønskede hændelser 48 uger

Tabel 5 angiver netværksmetaanalysernes SUCRA-værdier samt de relative effektestimater og absolutte forskelle i forhold til efavirenz, som er det behandlingsalternativ, der rangerer lavest baseret på SUCRA-værdi ved uge 48.

Vurderet på baggrund af netværksmetaanalysens SUCRA-værdier er det interventionerne raltegravir, dolutegravir som to- og tre-stofskombination og bicitegravir, der rangerer som de bedste behandlingsalternativer. Atazanavir/ritonavir, darunavir /ritonavir og efavirenz rangerer som de dårligste behandlingsalternativer.

Tabel 5. Analyseresultater. Behandlingsophør grundet uønskede hændelser efter 48 uger. SUCRA-værdier og relative effektestimater i forhold til det behandlingsalternativ, der rangerer med den laveste SUCRA-værdi (efavirenz). De absolutte forskelle er angivet, hvor der er statistisk signifikant forskel. De absolutte forskelle er beregnet ud fra den relative forskel, og den mediane studieværdi for det lavest-rangerende behandlingsalternativ. Netværksmetaanalysen er foretaget med *random effects*.

Intervention	SUCRA	RR relativ til efavirenz	Absolut forskel, %-point
Raltegravir 1200 mg qd	0,81	0,17 (0,02-1,32)	-
Dolutegravir som tre-stofsbehandling	0,72	0,28 (0,11-0,57)*	-3,7 (-4,6;-2,2)
Dolutegravir/lamivudin	0,72	0,26 (0,06-0,98)*	-3,8 (-4,9;-0,1)
Bicitegravir	0,64	0,30 (0,04-1,75)	-
Raltegravir 400 mg bid	0,59	0,35 (0,11-1,05)	-
Elvitegravir/cobicistat	0,50	0,44 (0,15-1,10)	-
Doravirin	0,49	0,44 (0,12-1,56)	-
Atazanavir/ritonavir	0,23	0,76 (0,31-1,72)	-
Darunavir/ritonavir	0,19	0,90 (0,20-3,96)	-
Efavirenz	0,11	1	-

*Statistisk signifikant forskel til det lavest-rangerende behandlingsalternativ. De absolutte forskelle opfylder ikke den mindste klinisk relevante forskel.

Der er statistisk signifikante forskelle mellem dolutegravir som to- og tre-stofskombination og efavirenz (tabel 5), mens kun dolutegravir som tre-stofskombination er signifikant forskellig fra atazanavir/ritonavir (0,36 (0,13-0,94)).

Overordnet set vurderer fagudvalget ikke, at de absolutte forskelle er i en størrelsesorden, der er klinisk relevante efter 48 uger (bilag 9, tabel 40).

Behandlingsophør grundet uønskede hændelser efter 96 uger

Analyseresultaterne for 96 uger fremgår af tabel 6. Baseret på netværksmetaanalysens SUCRA-værdier er det bictegravir, dolutegravir som tre-stofskombination, raltegravir 1200 mg qd og 400 mg bid, der rangerer som de bedste behandlingsalternativer. Atazanavir/ritonavir skiller sig ud som det dårligste.

Tabel 6. Analyseresultater. Behandlingsophør grundet uønskede hændelser efter 96 uger. SUCRA-værdier og relative effektestimater i forhold til det behandlingsalternativ, der rangerer med den laveste SUCRA-værdi (efavirenz). De absolutte forskelle er angivet, hvor der er statistisk signifikant forskel. De absolutte forskelle er beregnet ud fra den relative forskel, og den mediane studieværdi for det lavest-rangerende behandlingsalternativ. Netværksmetaanalysen er foretaget med *random effects*.

Intervention	SUCRA	RR relativ til atazanavir/ritonavir	Absolut forskel, %-point
Bictegravir	0,83	0,07 (0,004- 0,80)*	-7,3 (-7,8;-1,6)
Raltegravir 1200 mg qd	0,82	0,07 (0,004- 1,24)	
Raltegravir 400 mg bid	0,69	0,13 (0,02- 0,75)*	-6,8 (-7,6;-2,0)
Dolutegravir som tre-stofsbehandling	0,65	0,14 (0,02- 0,96)*	-6,7 (-7,6;-0,3)
Doravirin	0,57	0,18 (0,009- 3,62)	
Efavirenz	0,3	0,42 (0,06- 2,70)	
Darunavir/ritonavir	0,2915	0,44 (0,11- 2,11)	
Elvitegravir/cobicistat	0,2909	0,46 (0,08- 2,82)	
Atazanavir/ritonavir	0,07	1	

*Statistisk signifikant forskel til det lavestrangerende behandlingsalternativ. Fed skrift indikerer, at den mindste klinisk relevante forskel er opfyldt. ^aDen nedre grænse i credible-intervallet er tættere på den mindste klinisk relevante forskel end på ingen forskel.

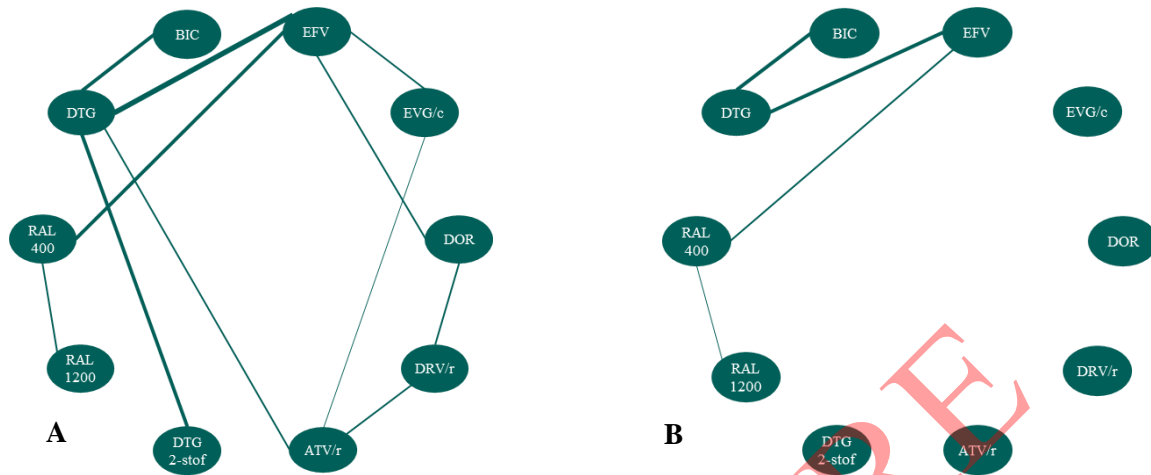
Der er statistisk signifikante forskelle mellem bictegravir, dolutegravir som tre-stofskombination, raltegravir 400 mg og atazanavir/ritonavir (tabel 6). Der er ingen statistisk signifikante forskelle for de øvrige sammenligninger.

Punktestimaterne for de absolutte forskelle er i en størrelsesorden, der er klinisk relevant (> 5 procentpoint), se tabel 6 og bilag 9, tabel 41.

Samlet set vurderer fagudvalget, at atazanavir/ritonavir skiller sig ud som det dårligste alternativ i forhold til behandlingsophør grundet uønskede hændelser efter 96 uger sammenlignet med de øvrige interventioner. Gruppen af uboostede integrasehæmmere skiller sig ud som de bedste alternativer.

6.3.4 Bivirkninger (vigtigt)

Der er ekstraheret data for andelen af patienter, der oplever bivirkninger (af enhver grad) i studierne. Generelt er der mindre data for dette effektmål end for viral suppression og behandlingsophør. Netværkene er illustreret i figur 3. For data for 48 uger er det muligt at sammenligne alle interventionerne i en netværksmetaanalyse.



Figur 3. Illustration af de netværk, ligger til grund for de foretagne netværksmetaanalyser for effektmålet bivirkninger. A: 48 uger. B: 96 uger. Tykkelsen på forbindelserne angiver antallet af studier med data på sammenligningen. **—** : 3, **—** : 2, og **—** : 1. ATV/r: atazanavir/ritonavir 300mg/100mg, BIC: bicitegravir 50 mg, DRV/r: darunavir/ritonavir 800 mg /100 mg, DTG: dolutegravir 50 mg, DTG to-stof: dolutegravir/lamivudin 50 mg/300mg, DOR: doravirin 100 mg, EFV: efavirenz 600 mg, EVG/c: elvitegravir/cobicistat 150 mg/150 mg, RAL 400: raltegravir 400 mg bid, RAL 1200: raltegravir 1200 mg qd.

For data for 96 uger er netværket indskrænket til kun at inkludere halvdelen af interventionerne, og datagrundlaget tillader ikke at foretage analysen med *random effects*, idet den ikke giver meningsfulde konfidensintervaller. Analysens resultater er derfor ved 96 uger forbundet med større usikkerhed og skal tolkes med større forsigtighed.

Bivirkninger 48 uger

Netværksmetaanalysens resultater er præsenteret i tabel 7.

Tabel 7. Analyseresultater. Andel, der oplever bivirkninger efter 48 uger. SUCRA-værdier og relative effektestimater i forhold til det behandlingsalternativ, der rangerer med den laveste SUCRA-værdi (atazanavir/ritonavir). De absolutte forskelle er angivet, hvor der er statistisk signifikant forskel. De absolutte forskelle er beregnet ud fra den relative forskel, og den mediane studieværdi for det lavest-rangerende behandlingsalternativ. Netværksmetaanalysen er foretaget med *random effects*.

Intervention	SUCRA	RR relativ til ATV/r	Absolut forskel, %-point
Bicitegravir	0,83	0,45 (0,30-0,67)*	-27,0 (-34,3;-16,2) [‡]
Doravirin	0,80	0,47 (0,33-0,70)*	-26,0 (-32,8;-14,7) [‡]
Dolutegravir/lamivudin	0,69	0,51 (0,34-0,76)*	-24,0 (-32,3;-11,8) [‡]
Raltegravir 1200 mg qd	0,64	0,52 (0,31-0,91)*	-23,5 (-33,8;-4,4) [‡]
Darunavir/ritonavir	0,63	0,53 (0,35-0,79)*	-23,0 (-31,9;-10,3) [‡]
Raltegravir 400 mg bid	0,58	0,54 (0,37-0,81)*	-22,5 (-30,9;-9,3) [‡]
Elvitegravir/cobicistat	0,42	0,62 (0,46-0,85)*	-18,6 (-26,5;-7,4) [‡]
Dolutegravir som tre-stofsbehandling	0,29	0,68 (0,50-0,90)*	-15,7 (-24,5;-4,9)
Efavirenz	0,09	0,91 (0,67-1,24)	-
Atazanavir/ritonavir	0,03	1	-

*Statistisk signifikant forskel til det lavest-rangerende behandlingsalternativ. Fed skrift indikerer, at den mindste klinisk relevante forskel er opfyldt. [‡]Den nedre grænse i credible-intervallet er tættere på den mindste klinisk relevante forskel end på ingen forskel.

Baseret på SUCRA-værdier skiller atazanavir og efavirenz sig ud som de dårligste behandlingsalternativer med væsentligt lavere SUCRA-værdier.

Alle relative effektestimater for de parvise sammenligninger viser en signifikant forskel mellem de øvrige interventioner og atazanavir/ritonavir og efavirenz, hvilket indikerer, at de to interventioner adskiller sig fra de andre ved at være mere bivirkningstunge (bilag 8.3.1., tabel 36). Udover de i tabel 7 angivne signifikante forskelle til atazanavir/ritonavir er bictegravir, doravirin og dolutegravir som to-tofskombination også signifikant forskellig fra dolutegravir som tre-stofskombination. (se bilag 8.3.1, tabel 36).

Punkttestimaterne for de beregnede absolutte forskelle (bilag 9.3.1, tabel 42) overstiger alle den mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point. De øvre grænser i credible-intervallerne er generelt tættere på en klinisk relevant forskel end på ingen forskel, med undtagelse af forskellene til dolutegravir som tre-stofsbehandling. På den baggrund vurderer fagudvalget, at de absolutte forskelle overordnet set er klinisk relevante, når det drejer sig om forskellene til efavirenz og atazanavir/ritonavir. Efavirenz og atazanavir/ritonavir skiller sig derfor ud ved at have klinisk betydende flere bivirkninger end de øvrige behandlingsalternativer. Dolutegravir som tre-stofskombination er det dårligste af de bedste alternativer, hvad angår effektmålet bivirkninger. Fagudvalget bemærker, at bivirkninger ved dolutegravir ikke synes at påvirke behandlingsophør og derfor formentlig er af mildere eller forbigående karakter. Fagudvalget bemærker, at forskellene delvist kan skyldes, at dolutegravir i tre af studierne [20,40,60,61,63] i modsætning til komparatorerne i studierne gives i kombination med abacavir, som kan være forbundet med øget forekomst af gastrointestinale bivirkninger, f.eks. kvalme, som ofte er forbigående [75]. I GS-US-380-1489, hvor dolutegravir blev givet med abacavir, var der således relativt højere forekomst af bivirkninger sammenlignet med bictegravir end i GS-US-380-1490, hvor dolutegravir blev givet med tenofovir alafenamid.

Bivirkninger 96 uger

Analyseresultaterne for 96 uger fremgår af tabel 8. Resultaterne er forbundet med væsentlig usikkerhed, og datagrundlaget er begrænset. Fagudvalget vurderer, at resultaterne understøtter analyserne fra uge 48.

Tabel 8. Analyseresultater. Andel, der oplever bivirkninger efter 96 uger. SUCRA-værdier og relative effektestimater i forhold til det behandlingsalternativ, der rangerer med den laveste SUCRA-værdi (efavirenz). De absolutte forskelle er angivet, hvor der er statistisk signifikant forskel. De absolutte forskelle er beregnet ud fra den relative forskel, og den mediane studieværdi for det lavest-rangerende behandlingsalternativ. Netværksmetaanalysen er foretaget med *fixed effects*.

Intervention	SUCRA	RR relativ til efavirenz	Absolut forskel, %-point
Bictegravir	0,96	0,48 (0,39-0,59)*	-34,8 (-40,9;-27,5) ^a
Raltegravir 1200 mg qd	0,63	0,59 (0,44-0,78)*	-27,5 (-37,5;-14,7) ^a
Raltegravir 400 mg bid	0,59	0,60 (0,52-0,69)*	-26,8 (-32,2;-20,8) ^a
Dolutegravir som tre-stofsbehandling	0,32	0,68 (0,60-0,76)*	-21,4 (-26,8;-16,1) ^a
Efavirenz	0,02	1	-

*Statistisk signifikant forskel til det lavest-rangerende behandlingsalternativ. Fed skrift indikerer, at den mindste klinisk relevante forskel er opfyldt. ^aDen nedre grænse i credible-intervallet er tættere på den mindste klinisk relevante forskel end på ingen forskel.

6.3.5 Kvalitativ gennemgang af bivirkninger (vigtigt)

Der er ekstraheret data for bivirkninger fra de inkluderede studier. Det fremgår af tabel bilag 7, bilag 7.3 (tabel 30 og 31).

Generelt gælder det, at størstedelen af bivirkningerne forbundet med behandling med de undersøgte tredjestoffer ikke er alvorlige.

Integrasehæmmere

Det er fagudvalgets erfaring, at der generelt er få bivirkninger forbundet med behandling med raltegravir – dette gælder både ved administration á 1200 mg én gang dagligt og 400 mg to gange dagligt. Bivirkninger forbundet med behandling vil typisk opstå i forbindelse med behandlingsopstart og vil ofte være forbigående. Ud af de fem inkluderede studier, som undersøger raltegravir, er der tre studier, som indeholder en opgørelse over specifikke bivirkninger forbundet med behandling ved uge 48 (bilag 7.3, tabel 30). Data fra studierne stemmer overens med fagudvalgets kliniske erfaring.

Der er generelt få bivirkninger forbundet med elvitegravir. Elvitegravir skal dog gives sammen med boosterens cobicistat. Cobicistat er generelt veltolereret, men kan være forbundet med lipidforstyrrelser og gastrointestinale bivirkninger som vedvarende diarré. Ud af de fire inkluderede studier, som undersøger elvitegravir/cobicistat, er der ét studie, som indeholder en opgørelse over specifikke bivirkninger ved uge 48. Data fra dette studie, hvor elvitegravir/cobicistat og atazanavir/ritonavir har sammenlignelig frekvens af GI-bivirkninger, stemmer overens med fagudvalgets kliniske erfaring.

Dolutegravir er generelt veltolereret. Behandling med dolutegravir kan være forbundet med vægtøgning, hovedpine og søvnløshed. Ud af de 10 inkluderede studier, som undersøger dolutegravir, er der seks studier, som indeholder en opgørelse over specifikke bivirkninger, tre studier rapporterer ved uge 48, to rapporterer ved både uge 48 og 96, og ét rapporterer ved uge 96. Bivirkningsfrekvenserne i studierne er generelt lave, hvilket stemmer overens med fagudvalgets kliniske erfaring. I SINGLE-studiet, som sammenligner dolutegravir og efavirenz, ses en højere frekvens af søvnløshed hos patienter behandlet med dolutegravir. Der var ikke andre uønskede hændelser, der var hyppigere hos patienter behandlet med dolutegravir sammenlignet med efavirenz. I det noget mindre dose-finding-studie SPRING-1-studiet, hvor dolutegravir også sammenlignes med efavirenz, ses en højere frekvens af hovedpine og kvalme hos patienter behandlet med dolutegravir. I ARIA-studiet, som sammenligner dolutegravir og atazanavir/ritonavir, observeres en tendens til lavere frekvens af hovedpine og dyspepsi hos patienter behandlet med dolutegravir. I GS-US-380-1490-studiet, som sammenligner bictegravir og dolutegravir, observeres ingen forskel. I GS-US-380-1489, som også sammenligner bictegravir og dolutegravir, findes en opgørelse over specifikke uønskede hændelser. I dette studie ses en væsentligt højere frekvens af kvalme hos patienter behandlet med dolutegravir. Dette formodes at skyldes abacavir, som er indeholdt i backbone i dolutegravirarmen i dette studie.

Fagudvalget har begrænset erfaring med dolutegravir som to-stofskombination. Studierne GEMINI-1 og -2, som sammenligner dolutegravir/lamivudin med dolutegravir/emtricitabin/tenofovir disoproxil fumarate, indeholder en opgørelse over specifikke bivirkninger ved uge 48. Bivirkningsprofilen for to-stofsbehandlingen er ikke væsentlig forskellig fra tre-stofsbehandlingen. Forskellene er hovedsageligt drevet af kvalme, hvilket formodes at skyldes tenofovir disoproxil fumarate, som er en del af tre-stofskombinationen.

I ADVANCE-studiet var behandling med dolutegravir forbundet med signifikant vægtøgning især blandt kvinder. Blandt kvinder observeredes efter 48 uger vægtøgning på 6,1 kg i dolutegravir/emtricitabine/TAF-armen og på 3,2 kg i dolutegravir/emtricitabine/TDF-armen mod en vægtøgning på 1,7 kg i efavirenz/emtricitabine/TDF. Andre studier har også fundet en association mellem dolutegravirbehandling og

vægtøgning, især hos kvinder, hos personer af afrikansk oprindelse og i settings, hvor fedme er almindeligt forekommende [76,77].

På nuværende tidspunkt har fagudvalget begrænset erfaring med bictegravir. Ud af de to inkluderede studier, som undersøger bictegravir, er der ét studie, som indeholder en opgørelse over specifikke bivirkninger ved uge 48 og 96. De rapporterede bivirkningsfrekvenser i studiet er generelt lave, og lægemidlet synes veltolereret. I de kliniske studier er vægtøgning ved brug af bictegravir sammenlignelig med vægtøgningen ved brug af dolutegravir [76].

Non-nukleosid-revers-transkriptasehæmmere

Fagudvalget har stor erfaring med efavirenz. En almindelig bivirkning ved efavirenz er udslæt, som typisk opstår inden for de første uger efter behandlingsopstart. Herudover vil en stor andel af patienterne, som starter behandling med efavirenz, opleve bivirkninger som søvnløshed, høj drømmeaktivitet, unormale drømme, svimmelhed og uvirkelighedsfølelse. Efavirenz er også forbundet med depression og forværring af en eventuel eksisterende psykisk lidelse (herunder selvmordstanker). Ud af de 15 inkluderede studier, som undersøger efavirenz, er der fire studier, som indeholder en opgørelse over specifikke bivirkninger, to studier rapporterer ved uge 48, ét rapporterer ved både uge 48 og 96, og ét rapporterer ved uge 96. Studiedata stemmer overens med fagudvalgets kliniske erfaring. I Protocol 004-II, som sammenligner efavirenz og raltegravir, ses en højere frekvens af søvnløshed, hovedpine, svimmelhed, unormale drømme og mareridt hos patienter behandlet med efavirenz. I STARTMRK-studiet, som ligeledes sammenligner efavirenz og raltegravir, ses en højere frekvens af svimmelhed og hovedpine hos patienter behandlet med efavirenz. Der ses ingen forskel i frekvensen af søvnløshed. I SINGLE-studiet, som også sammenligner dolutegravir og efavirenz, ses en højere frekvens af udslæt, svimmelhed, unormale drømme og udmattelse hos patienter behandlet med efavirenz. Dog ses en lavere frekvens af søvnløshed. Der observeres ingen forskel i frekvensen af kvalme og hovedpine. I det mindre SPRING-1-studie, som også sammenligner dolutegravir og efavirenz, ses en højere frekvens af udslæt, svimmelhed og unormale drømme hos patienter behandlet med efavirenz, men en lavere frekvens af kvalme og hovedpine.

Fagudvalget har begrænset erfaring med doravirin, men forventer en bivirkningsfrekvens på niveau med darunavir/ritonavir. Ud af de to inkluderede studier, som undersøger doravirin, er der ét studie, DRIVE-FORWARD, som indeholder en opgørelse over specifikke bivirkninger ved uge 48. I dette studie, som sammenligner doravirin og darunavir/ritonavir, ses en lavere frekvens af diarré hos patienter behandlet med doravirin. Det andet inkluderede studie, DRIVE-AHEAD, indeholder en opgørelse over specifikke uønskede hændelser. I dette studie, som sammenligner doravirin og efavirenz, ses en lavere frekvens af udslæt, svimmelhed, unormale drømme, hændelser i nervesystemet, psykiatriske hændelser og kutane og subkutane hændelser hos patienter behandlet med doravirin.

Proteasehæmmere

Behandling med atazanavir kan være forbundet med gulsot grundet øget bilirubinniveau og gastrointestinale hændelser, herunder diarré og dyspepsi samt øget risiko for nyrefunktionsnedsættelse ved langtidsbrug [78]. Ud af de 10 inkluderede studier, som undersøger atazanavir, er der tre studier, som indeholder en opgørelse over specifikke bivirkninger ved uge 48. I WAVES, ARIA og METABOLIK, som sammenligner atazanavir/ritonavir med henholdsvis elvitegravir/cobicistat, dolutegravir og darunavir/ritonavir, ses en højere frekvens af gulsot hos patienter behandlet med atazanavir/ritonavir, hvilket stemmer overens med fagudvalgets kliniske erfaring. I WAVES (hvor der blev anvendt booster i begge studiearme) var der sammenlignelig frekvens af GI-bivirkninger i de to studiearme, mens der i ARIA var øget frekvens af dyspepsi og hovedpine i atazanavirarmen.

Fagudvalget finder, at behandling med darunavir ofte er forbundet med vedvarende diarré. Ud af de fire inkluderede studier, som undersøger darunavir, er der to studier, som indeholder en opgørelse over

specifikke bivirkninger ved uge 48. I METABOLIK, som er et forholdsvis lille studie, der sammenligner atazanavir/ritonavir og darunavir/ritonavir, ses ingen forskel, hvad angår diarré. Frekvensen af kvalme er ikke opgjort. I DRIVE-FORWARD, som sammenligner darunavir/ritonavir og doravirin, ses en højere frekvens af diarré hos patienter behandlet med darunavir/ritonavir. Der ses ingen forskel i frekvensen af kvalme.

Generelt er behandling med gruppen af proteasehæmmere og til dels efavirenz forbundet med lipidforstyrrelser, som kan give forhøjet risiko for kardiovaskulær sygdom herunder blodpropper.

6.4 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet er vurderet ved GRADE-metoden. Vurderinger af risk of bias for de inkluderede studier fremgår af bilag 10. GRADE-vurderinger fremgår af bilag 11. Overordnet set er evidensens kvalitet vurderet som meget lav. Den bedste evidenskvalitet findes for effektmålet viral suppression, hvilket understøtter den indbyrdes vægtning mellem effektmålene, hvor de kritiske effektmål og især viral suppression tillægges mest vægt.

Evidensens kvalitet for effektmålet resistens er ikke vurderet ved brug af GRADE, da der ikke er foretaget kvantitative analyser. Kvaliteten af evidensen for resistens er generelt meget lav, da der er få events, og vurderingerne er forbundet med stor variation og usikkerhed.

Med få undtagelser ligger evidensens kvalitet på tværs af de parvise sammenligninger i størrelsesordenen lav – meget lav. Idet ingen af behandlingsalternativerne adskiller sig fra hinanden, hvad angår evidensens kvalitet, har det ikke haft indflydelse på anbefalingerne.

6.5 Andre overvejelser for anbefalingen vedrørende valg af lægemidler

Fagudvalget har udover de definerede effektmål også lagt vægt på patientværdier og præferencer, herunder doseringshyppighed og tabletstørrelse. Lægemidler, som skal doseres mere end én gang dagligt, er forbundet med ulempe for patienten og er derfor ikke egnede som førstevalg i fravær af andre betydelige fordele. Antallet af tabletter tillægges ingen betydning for anbefalingerne.

Fagudvalget har lagt vægt på, om lægemidlerne skal doseres med eller uden anvendelse af booster, idet anvendelse af booster er forbundet med risiko for lægemiddelinteraktioner og en øget risiko for bivirkninger. Fagudvalget ser det som en betydelig ulempe at lægemidler boostes, hvorfor lægemidler, der skal boostes er fravalgt som førstevalg. Fagudvalget har også lagt vægt på, at behandlingskombinationen er tilstrækkeligt virksom i hele populationen uanset baselinekarakteristika.

Fagudvalget har desuden lagt vægt på mængden og længden af observationstiden i de kliniske studier og klinisk praksis. Fagudvalget har taget forbehold for anbefaling af lægemidler, hvor der kun findes 48 ugers data for et eller flere af effektmålene.

6.6 Øvrige forhold vedrørende behandlingen

6.6.1 Opstartskriterier

Antiretroviral behandling anbefales til alle hiv-smittede [79]. For behandlingsnaive hiv-smittede udgør resistens et begrænset problem i Danmark [80], men transmitteret resistens kan være et problem for den enkelte patient, specielt hvis der bruges tredjestoffer med lavere genetisk barriere mod resistens. Det er optimalt, at der foreligger en hiv-resistensbestemmelse, før der startes behandling [81]. Forekommer der

resistens, skal behandlingen tilpasses herefter. Behandling hos en velmotiveret patient bør ikke udsættes, mens man afventer resistenstest [6], men det anbefales at rekvirere gentybisk resistensbestemmelse for alle nydiagnosticerede hiv-patienter [82]. Betydningen af god adherence bør understreges før opstart af behandling.

6.6.2 Monitorering af effekt

Monitorering planlægges af de enkelte afdelinger og under hensyntagen til individuelle faktorer hos den enkelte patient. De første to år efter behandlingsstart monitoreres effekten typisk hver 3. måned med blodprøver og klinisk kontrol. Efter to år, og hvis patienten samtidig kan karakteriseres som velbehandlet med godt virologisk og immunologisk respons, monitoreres typisk med blodprøver to gange om året.

6.6.3 Skift

Der anbefales fortsat behandling med samme regime, hvis dette har god virologisk effekt og ikke forårsager bivirkninger. Antiretroviral behandling skiftes, såfremt der optræder resistensudvikling, bivirkninger, interaktioner eller adherence-problemer. Skift kan også komme på tale ved ny viden om eller bestyrket mistanke om langtidsbivirkninger.

Ved valg af det alternative regime tages der hensyn til tidligere medicinanamnese, som kan være meget kompleks. Herunder hører, om der er tidligere påvist eller mistænkt resistens, og om der tidligere har optrådt betydende bivirkninger, og om disse bivirkninger er klasserelaterede.

Ved skift til anden antiretroviral terapi vil de regimer, som anbefales til behandlingsnaive under 'anvend' og 'overvej', alt andet lige være at foretrække, men i en skiftsituation vil en række patientrelaterede faktorer spille en betydende rolle, og valg udenfor disse kan forekomme. Der vil ofte være mulighed for at vælge blandt flere for situationen ligeværdige præparater, og det skal tilstræbes, at det billigste alternativ, som skønnes at kunne bruges i den givne situation, indgår i det nye regime.

Fagudvalget skelner mellem skift mellem formuleringer af de samme lægemiddelstoffer (f.eks. mellem kombinationsformuleringer og enkeltstofsformuleringer), skift mellem lægemidler inden for samme stofklasse og skift mellem stofklasser.

Forskellige formuleringer af samme lægemiddelstoffer

Af prismæssige hensyn kan det være relevant at skifte mellem forskellige formuleringer af de samme lægemiddelstoffer på baggrund af pris efter et udbud (generisk substitution).

Forskellige lægemiddelstoffer inden for samme stofklasse

Der kan være klinisk relevante forskelle på bivirkningsprofil, genetisk barriere mod resistens samt interaktioner mellem antiretrovirale lægemiddelstoffer inden for samme stofklasse, derfor kan skift mellem forskellige lægemiddelstoffer inden for samme stofklasse ikke ske rutinemæssigt efter et udbud. Skift mellem antiretrovirale lægemiddelstoffer inden for samme stofklasse kan kun ske, hvis der er taget hensyn til relevante forskelle mellem lægemidlerne og på baggrund af individuel vurdering under behørig hensyntagen til tidligere medicinanamnese, til øvrige kriterier for skift samt til ressourceforbrug og ulemper for patienten forbundet med skift. Fagudvalget bemærker også, at skift af antiretroviralt lægemiddel kan være forbundet med øget forekomst af bivirkninger [83,84].

Lægemidler fra forskellige stofklasser

De potentielle forbehold og ulemper vedrørende skift beskrevet ovenfor vil være mere udtalte, når der skiftes til et lægemiddel fra en anden stofklasse. Fagudvalget anbefaler ikke skift mellem lægemidler fra forskellige stofklasser alene på baggrund af pris.

6.6.4 Seponering

Behandlingen er livslang. Pauser i behandlingen kan ikke anbefales, da behandlingspauser er forbundet med øget morbiditet og mortalitet [85].

7 Fra evidens til anbefaling

Behandlingsvejledningens anbefalinger bygger på en vurdering af data og analyseresultater på fire effektmål: viral suppression, resistens, behandlingsophør grundet uønskede hændelser og bivirkninger, herunder en kvalitativ gennemgang af bivirkninger og resistens baseret på studiedata.

For det kritiske effektmål viral suppression efter 48 uger skiller efavirenz, atazanavir/ritonavir og darunavir/ritonavir sig ud som de behandlingsalternativer, der giver den dårligste effekt, baseret på en samlet vurdering af SUCRA-værdier, statistisk signifikante forskelle og de absolutte forskelle. De to doseringer af raltegravir, dolutegravir som to- og tre-stofskombination og bicitegravir skiller sig ud som de bedste alternativer og efterlader en mellemgruppe bestående af elvitegravir/cobicistat og doravirin.

Efter 96 uger er atazanavir/ritonavir det dårligste alternativ, mens mellemgruppen udover elvitegravir/cobicistat og doravirin også inkluderer darunavir/ritonavir og efavirenz. De bedste alternativer er efter 96 uger stadig de to doseringer af raltegravir, dolutegravir som to- og tre-stofskombination og bicitegravir, hvad angår effektmålet viral suppression.

Det andet kritiske effektmål, resistensudvikling, blev vurderet ved en kvalitativ gennemgang af forekomsten og typen af resistens. Fagudvalget lægger vægt på, at der er data for 96 uger. Darunavir/ritonavir, bicitegravir og dolutegravir er kendetegnet ved de bedste resistensprofiler, idet der ikke er påvist forekomst af resistens mod integrasehæmmere eller proteasehæmmere i studierne. Atazanavir/ritonavir har også en god resistensprofil med lav forekomst af proteasehæmmerresistens, men nogen resistens mod backbone. De øvrige interventioner er sammenlignelige, hvad angår resistensprofil. Efavirenz skiller sig dog ud med en lidt dårligere profil på grund af høj NNRTI-krydsresistens og risikoen for transmitteret resistens.

For det vigtige effektmål behandlingsophør på grund af uønskede hændelser er der ikke klinisk betydende forskelle mellem behandlingerne efter 48 uger. Efter 96 uger skiller atazanavir/ritonavir sig ud som det dårligste alternativ ved en samlet vurdering af SUCRA-værdier, statistisk signifikante forskelle og de absolutte forskelle.

Det vigtige effektmål bivirkninger blev vurderet på baggrund af en kvantitativ analyse af andelen af patienter, der oplever bivirkninger, og en kvalitativ vurdering af typen og forekomsten af specifikke bivirkninger. Den kvantitative analyse viste, at efavirenz og atazanavir/ritonavir rangerer dårligst baseret på SUCRA-værdier og skiller sig ud med statistisk signifikante og klinisk relevante forskelle i forhold til alle de øvrige interventioner. Fagudvalget vurderer, at de to behandlinger er forbundet med flere bivirkninger end de øvrige.

I den kvalitative gennemgang af bivirkninger bemærker fagudvalget, at behandlingerne generelt er veltolererede, men at behandling med efavirenz kan være forbundet med svimmelhed, søvnforstyrrelser og

unormale drømme. Fagudvalget bemærker desuden, at anvendelse af booster kan være forbundet med gastrointestinale bivirkninger.

Samlet set har fagudvalget vurderet, at raltegravir, dolutegravir og bictegravir er de bedste alternativer, da de mest effektivt supprimerer virus uden behandlingssvigt og er forbundet med få bivirkninger og lav risiko for resistens. Raltegravirs genetiske barriere mod resistens er dog ikke helt så høj som for dolutegravir og bictegravir, men raltegravir udmærker sig ved at være meget veltolereret med en bivirkningsprofil, som også er belyst ved langtidsbrug. Raltegravir 400 mg bid ligestilles ikke med de øvrige interventioner, fordi det skal doseres to gange dagligt. Det afviger fra dosering af den øvrige hiv-medicin, hvilket er til ulempe for patienterne og forøger risikoen for dårlig compliance og behandlingsophør. Fagudvalget vurderer heller ikke, at dolutegravir/lamivudin (to-stofsbehandling) kan ligestilles med de andre som førstevalg, da data tyder på, at det virker dårligere til patienter med lavt CD4-celletal, og at data for patienter med baseline hiv-RNA over 500.000 kopier/ml er sparsomme [7,14]. Desuden er der forbehold for effekt og resistensprofilen, som kun er belyst til og med 48 uger. Som førstevalg til populationen ligestiller fagudvalget på den baggrund dolutegravir som tre-stofskombination, raltegravir 1200 mg og bictegravir. Fagudvalget vurderer, at denne ligestilling gælder 75 % af populationen.

I kategorien overvej' ligestilles raltegravir 400 mg bid og dolutegravir som to-stofskombination med darunavir/ritonavir, elvitegravir/cobicistat og doravirin. Elvitegravir/cobicistat, darunavir/ritonavir og doravirin rangerer samlet set lidt dårligere, hvad angår viral suppression, resistens og/eller bivirkninger. For darunavir/ritonavir og elvitegravir/cobicistat er det desuden en ulempe, at de boostes. For doravirin og dolutegravir som to-stofskombination er det en ulempe, at der kun foreligger begrænset mængde langtidsdata, og at resistensprofilen kun er ringe belyst udover 48 uger.

I kategorien anvend ikke rutinemæssigt' placerer fagudvalget efavirenz og atazanavir/ritonavir, som samlet set har skilt sig ud som de dårligste alternativer, hvad angår effekt og bivirkninger. I klinikken anvendes de dog til en gruppe patienter, som har vist sig at tolerere behandlingen godt, og i udvalgte tilfælde kan de udgøre anvendelige alternativer til patienter, der af andre årsager, fx graviditet og andre kontraindikationer ikke bør behandles med de øvrige behandlinger.

Evidensens kvalitet er overordnet set vurderet som **meget lav**. Idet ingen af behandlingsalternativerne adskiller sig fra hinanden, hvad angår evidensens kvalitet, har det ikke haft indflydelse på anbefalingerne.

8 Medicinrådets anbefaling

Anbefaling	Lægemiddel og dosis. Alle lægemidler administreres peroralt.
Anvend til 75 % af populationen ^a	Bictegravir 50 mg én gang dagligt + 2 NRTI'er* Dolutegravir 50 mg én gang dagligt + 2 NRTI'er* Raltegravir 1200 mg én gang dagligt + 2 NRTI'er*
Overvej	Raltegravir 400 mg to gange dagligt + 2 NRTI'er* Elvitegravir 150 mg én gang dagligt + cobicistat 150 mg + 2 NRTI'er* Darunavir 800 mg én gang dagligt + cobicistat 150 mg eller ritonavir 100 mg + 2 NRTI'er* Doravirin 100 mg én gang dagligt + 2 NRTI'er* Dolutegravir 50 mg én gang dagligt + lamivudin 300 mg én gang dagligt***
Anvend ikke rutinemæssigt	Atazanavir 300 mg én gang dagligt + cobicistat 150 mg eller ritonavir 100 mg + 2 NRTI'er* Efavirenz 600 mg én gang dagligt + 2 NRTI'er*
Anvend ikke	-
<p>^a%-satsen angiver, hvor stor en andel af populationen, som fagudvalget vurderer, vil kunne opstartes i behandling med det af lægemidlerne, som bliver førstevalg i en lægemiddelrekommandation.</p> <p>Behandlingerne kan gives som kombinationstablet eller enkelttabletter.</p> <p>*De to NRTI'er skal udgøres af en af følgende kombinationer: Lamivudin 300 mg én gang dagligt + tenofovir disoproxil 245 mg én gang dagligt Emtricitabin 200 mg én gang dagligt + tenofovir disoproxil 245 mg én gang dagligt Emtricitabin 200 mg én gang dagligt + tenofovir alafenamid 10 mg/25 mg én gang dagligt** Lamivudin 300 mg én gang dagligt + abacavir 600 mg én gang dagligt (denne kombination er kun ligeværdig med de andre kombinationer, hvis tredje stof er dolutegravir).</p> <p>**10 mg, hvis tenofovir alafenamid gives med lægemidler, som boostes med ritonavir eller cobicistat, og 25 mg, hvis det gives med dolutegravir, efavirenz, raltegravir og bictegravir.</p> <p>*** Dolutegravir/lamivudin kan ikke anvendes til patienter, der er koinficerede med hepatitis B, hvorfor der skal foretages en test for hepatitis B før påbegyndelse af behandling.</p>	

8.1 Behandlingserfarne patienter

Det anbefales, at behandlingserfarne fortsætter behandling med samme regime, hvis dette har god virologisk effekt og ikke forårsager bivirkninger. I øvrigt henvises til afsnit 6.6.3 ovenfor vedrørende skift af behandling.

8.2 PrEP (Pre-Exposure prophylaxis)

Fagudvalget henviser til Danske Regioners notat om anbefalinger vedr. ibrugtagning af PrEP [86].

9 Klinisk sammenligningsgrundlag

Fagudvalget vurderer, at der ikke er relevante forskelle mellem de ligestillede lægemidler, der har betydning for ressourceforbruget, hvad angår:

- Administrationsform
- Kontrolbesøg
- Blodprøver
- Andre undersøgelser
- Særlige forhold, herunder særlige lægemiddelf afhængige procedurer eller særlige bivirkninger
- Monitorering
- Udlevering
- Præmedicinering.

I det kliniske sammenligningsgrundlag (tabel 9 og 10) er sammenligningsdosis for de ligestillede lægemidler over den relevante tidsperiode angivet.

Lægemiddelrekommandationen gælder som udgangspunkt for nye patienter. For overvejelser omkring skift og behandlingserfarne patienter se afsnit 6.6.3 og 8.1. Patienter kan skiftes på baggrund af nyt udbud eller ny rekommandation, hvis der er tale om skift mellem forskellige formuleringer af de samme lægemiddel-stoffer.

Tabel 9. Klinisk sammenligningsgrundlag for tredjestoffer anbefalet under anvend. Sammenligningsgrundlaget gælder for en gennemsnitlig patient med hiv-1-infektion. Sammenligningsperioden er 1 dag (dagligt)

Lægemiddel	Formulering	Sammenlignings-dosis	Sammenligningsgrundlag*
Bictegravir/ emtricitabin/ TAF	Co-formulering Biktarvy	50 mg/ 200 mg/ 25 mg	1 tablet én gang dagligt (50/200/25 mg)
Raltegravir Lamivudin TDF	Enkeltstoffer	1200 mg 300 mg 245 mg	2 tabletter à 600 mg én gang dagligt 1 tablet à 300 mg én gang dagligt 1 tablet à 245 mg én gang dagligt
Raltegravir Emtricitabin TDF	Enkeltstoffer	1200 mg 200 mg 245 mg	2 tabletter à 600 mg én gang dagligt 1 tablet à 200 mg én gang dagligt 1 tablet à 245 mg én gang dagligt
Ralvitegravir Emtricitabin/ TDF	Enkeltstof Co-formulering	1200 mg 200 mg/ 245 mg	2 tabletter à 600 mg én gang dagligt 1 tablet à 200/245 mg én gang dagligt
Ralvitegravir Emtricitabin/ TAF	Enkeltstof Co-formulering Descovy	1200 mg 200 mg/ 25 mg	2 tabletter à 600 mg én gang dagligt 1 tablet én gang dagligt (200/25 mg)
Dolutegravir Lamivudin TDF	Enkeltstoffer	50 mg 300 mg 245 mg	1 tablet à 50 mg én gang dagligt 1 tablet à 300 mg én gang dagligt 1 tablet à 245 mg én gang dagligt
Dolutegravir Emtricitabin TDF	Enkeltstoffer	50 mg 200 mg 245 mg	1 tablet à 50 mg én gang dagligt 1 tablet à 200 mg én gang dagligt 1 tablet à 245 mg én gang dagligt
Dolutegravir Emtricitabin/ TDF	Enkeltstof Co-formulering	50 mg 200 mg/ 245 mg	1 tablet à 50 mg én gang dagligt 1 tablet én gang dagligt (200/45 mg)

<i>Dolutegravir Emtricitabin/ TAF</i>	<i>Enkeltstof Co-formulering Descovy</i>	<i>50 mg 200 mg/ 25 mg</i>	<i>1 tablet à 50 mg én gang dagligt 1 tablet én gang dagligt (200/25 mg)</i>
<i>Dolutegravir Lamivudin Abacavir</i>	<i>Enkeltstoffer</i>	<i>50 mg 300 mg 600 mg</i>	<i>1 tablet à 50 mg én gang dagligt 1 tablet à 300 mg én gang dagligt 2 tabletter à 300 mg én gang dagligt</i>
<i>Dolutegravir Lamivudin/ Abacavir</i>	<i>Enkeltstof Co-formulering</i>	<i>50 mg 300 mg/ 600 mg</i>	<i>1 tablet à 50 mg én gang dagligt 1 tablet én gang dagligt (300/600 mg)</i>
<i>Dolutegravir/ lamivudin / Abacavir</i>	<i>Co-formulering Triumeq</i>	<i>50 mg/ 300 mg/ 600 mg/</i>	<i>1 tablet én gang dagligt (50/300/600 mg)</i>

Tabel 10. Klinisk sammenligningsgrundlag for tredjestoffer anbefalet under overvej. Sammenligningsgrundlaget gælder for en gennemsnitlig patient med hiv-1-infektion. Sammenligningsperioden er 1 dag (dagligt).

Lægemiddel	Formulering	Sammenlignings-dosis	Sammenligningsgrundlag*
<i>Raltegravir Lamivudin TDF</i>	<i>Enkeltstoffer</i>	<i>400 mg bid 300 mg 245 mg</i>	<i>1 tablet à 400 mg to gange dagligt 1 tablet à 300 mg én gang dagligt 1 tablet à 245 mg én gang dagligt</i>
<i>Raltegravir Emtricitabin TDF</i>	<i>Enkeltstoffer</i>	<i>400 mg bid 200 mg 245 mg</i>	<i>1 tablet à 400 mg to gange dagligt 1 tablet à 200 mg én gang dagligt 1 tablet à 245 mg én gang dagligt</i>
<i>Raltegravir Emtricitabin/ TDF</i>	<i>Enkeltstof Co-formulering</i>	<i>400 mg bid 200 mg/ 245 mg</i>	<i>1 tablet à 400 mg to gange dagligt 1 tablet én gang dagligt (200/245 mg)</i>
<i>Raltegravir Emtricitabin/ TAF</i>	<i>Enkeltstof Co-formulering Descovy</i>	<i>400 mg bid 200 mg/ 25 mg</i>	<i>1 tablet à 400 mg to gange dagligt 1 tablet én gang dagligt (200/25 mg)</i>
<i>Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ TDF</i>	<i>Co-formulering Stribild</i>	<i>150 mg 150 mg 200 mg 245 mg</i>	<i>1 tablet én gang dagligt (150/150/200/245 mg)</i>
<i>Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ TAF</i>	<i>Co-formulering Genvoya</i>	<i>150 mg 150 mg 200 mg 10 mg</i>	<i>1 tablet én gang dagligt (150/150/200/10 mg)</i>
<i>Darunavir Cobicistat Emtricitabin TDF</i>	<i>Enkeltstoffer</i>	<i>800 mg 150 mg 200 mg 245 mg</i>	<i>1 tablet à 800 mg én gang dagligt 1 tablet à 150 mg én gang dagligt 1 tablet à 200 mg én gang dagligt 1 tablet à 245 mg én gang dagligt</i>
<i>Darunavir Cobicistat Emtricitabin/ TDF</i>	<i>Enkeltstoffer Co-formulering</i>	<i>800 mg 150 mg 200 mg/ 245 mg</i>	<i>1 tablet à 800 mg én gang dagligt 1 tablet à 150 mg én gang dagligt 1 tablet én gang dagligt (200/245 mg)</i>
<i>Darunavir/ Cobicistat Emtricitabin TDF</i>	<i>Co-formulering Rezolsta Enkeltstoffer</i>	<i>800 mg/ 150 mg 200 mg 245 mg</i>	<i>1 tablet én gang dagligt (800/150 mg) 1 tablet à 200 mg én gang dagligt 1 tablet à 245 mg én gang dagligt</i>

Darunavir/ Cobicistat Emtricitabin/ TDF	Co-formulering Rezolsta	800 mg/ 150 mg 200 mg/ 245 mg	1 tablet én gang dagligt (800/150 mg) 1 tablet én gang dagligt (200/245 mg)
Darunavir Cobicistat Emtricitabin TAF	Enkeltstoffer Coformulering Descovy	800 mg 150 mg 200 mg/ 10 mg	1 tablet à 800 mg én gang dagligt 1 tablet à 150 mg én gang dagligt 1 tablet én gang dagligt (200/10 mg)
Darunavir/ Cobicistat Emtricitabin/ TAF	Co-formulering Rezolsta Co-formulering Descovy	800 mg/ 150 mg 200 mg/ 10 mg	1 tablet én gang dagligt (800/150 mg) 1 tablet én gang dagligt (200/10 mg)
Darunavir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ TAF	Co-formulering Symtuza	800 mg/ 150 mg/ 200 mg/ 10 mg	1 tablet én gang dagligt (800/150/200/10 mg)
Darunavir Cobicistat Lamivudin TDF	Enkeltstoffer	800 mg 150 mg 300 mg 245 mg	1 tablet à 800 mg én gang dagligt 1 tablet à 150 mg én gang dagligt 1 tablet à 300 mg én gang dagligt 1 tablet à 245 mg én gang dagligt
Darunavir/ Cobicistat Lamivudin TDF	Co-formulering Rezolsta Enkeltstoffer	800 mg/ 150 mg 300 mg 245 mg	1 tablet én gang dagligt (800/150 mg) 1 tablet à 300 mg én gang dagligt 1 tablet à 245 mg én gang dagligt
Darunavir Ritonavir Emtricitabin TDF	Enkeltstoffer	800 mg 100 mg 200 mg 245 mg	1 tablet à 800 mg én gang dagligt 1 tablet à 100 mg én gang dagligt 1 tablet à 200 mg én gang dagligt 1 tablet à 245 mg én gang dagligt
Darunavir Ritonavir Emtricitabin/ TDF	Enkeltstoffer Co-formulering	800 mg 100 mg 200 mg/ 245 mg	1 tablet à 800 mg én gang dagligt 1 tablet à 100 mg én gang dagligt 1 tablet én gang dagligt (200/245 mg)
Darunavir Ritonavir Emtricitabin/ TAF	Enkeltstoffer Co-formulering Descovy	800 mg 100 mg 200 mg/ 10 mg	1 tablet à 800 mg én gang dagligt 1 tablet à 100 mg én gang dagligt 1 tablet én gang dagligt (200/10 mg)
Darunavir Ritonavir Lamivudin TDF	Enkeltstoffer	800 mg 100 mg 300 mg 245 mg	1 tablet à 800 mg én gang dagligt 1 tablet à 100 mg én gang dagligt 1 tablet à 300 mg én gang dagligt 1 tablet à 245 mg én gang dagligt
Doravirin Emtricitabin TDF	Enkeltstoffer	100 mg 200 mg 245 mg	1 tablet à 100 mg én gang dagligt 1 tablet à 200 mg én gang dagligt 1 tablet à 245 mg én gang dagligt
Doravirin Emtricitabin/ TDF	Enkeltstof Co-formulering	100 mg 200 mg/ 245 mg	1 tablet à 100 mg én gang dagligt 1 tablet én gang dagligt (200/245 mg)
Doravirin Emtricitabin/ TAF	Enkeltstof Co-formulering Descovy	100 mg 200 mg 25 mg	1 tablet à 100 mg én gang dagligt 1 tablet én gang dagligt (200/25 mg)
Doravirin Lamivudin TDF	Enkeltstoffer	100 mg 300 mg 245 mg	1 tablet à 100 mg én gang dagligt 1 tablet à 300 mg én gang dagligt 1 tablet à 245 mg én gang dagligt
Doravirin/ TDF	Co-formulering	100 mg/ 300 mg/ 245 mg	1 tablet én gang dagligt (100/300/245 mg)

Lamivudin/ TDF	Delstrigo	300 mg/ 245 mg/	
Dolutegravir Lamivudin	Enkeltstoffer	50 mg 300 mg	1 tablet à 50 mg én gang dagligt 1 tablet à 300 mg én gang dagligt
Dolutegravir/ Lamivudin	Co-formulering Dovato	50 mg/ 300 mg	1 tablet én gang dagligt (50/300 mg)

Alle lægemidler doseres uafhængigt af patienternes vægt. Perioden for sammenligning er fastlagt til én dag (dagligt), da der er tale om kontinuert behandling.

Antal prævalente patienter, der gives antiretrovirale lægemidler pr. år i Danmark, er ca. 5.500. Antal nye patienter, der opstartes i behandling med antiretrovirale lægemidler pr. år i Danmark er 200-300 patienter. Behandlingen er livslang.

Antal patienter, der stopper med antiretrovirale lægemidler pr. år i Danmark på grund af enten udrejse eller død, er ca. 50 om året.

Det udvidede sammenligningsgrundlag adskiller sig ikke fra det kliniske sammenligningsgrundlag, idet fagudvalget vurderer, at der ikke er relevante forskelle mellem de ligestillede lægemidler, der har betydning for ressourceforbruget. Derfor udarbejdes der ikke et udvidet sammenligningsgrundlag.

IKKE LÆNGERE
GÆLDENDE

10 Referencer

1. RADS. Baggrundsnotat for terapiområde HIV / AIDS I. København; 2016.
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. 2016.
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. 2019.
7. Medicinrådet. Baggrund for Medicinrådets anbefaling vedrørende dolutegravir/ lamivudin som mulig standardbehandling til hiv-1-infektion. København; 2019.
8. Medicinrådet. Medicinrådets protokol for en fælles regional behandlingsvejledning vedrørende antiretrovirale lægemidler til behandling af hiv-1-infektion. København; 2019.
9. Medicinrådet. Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde version 1.1.
10. Salanti G, Higgins JP, Ades A, Ioannidis JP. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res.* 2008;17(3):279–301.
11. Dias S, Welton NJ, Caldwell DM, Ades AE. Checking consistency in mixed treatment comparison meta-analysis. *Stat Med.* 2010;29(7–8):932–44.
12. Kanters S, Vitoria M, Doherty M, Socias ME, Ford N, Forrest JI, et al. Comparative efficacy and safety of first-line antiretroviral therapy for the treatment of HIV infection: a systematic review and network meta-analysis. *lancet HIV.* 2016;3(11):e510–20.
13. WHO (World Health Organization). Updated recommendations on first-line and second-line antiretroviral regimens and post-exposure prophylaxis and recommendations on early infant diagnosis of HIV. 2018.
14. 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-naïve adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferior. *Lancet (London, England).* 2019;393(10167):143–55.
15. Aberg JA, Tebas P, Overton ET, Gupta SK, Sax PE, Landay A, et al. Metabolic effects of darunavir/ritonavir versus atazanavir/ritonavir in treatment-naïve, HIV type 1-infected subjects over 48 weeks. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2012;28(10):1184–95.
16. Cohen C, Elion R, Ruane P, Shamblaw D, DeJesus E, Rashbaum B, et al. Randomized, phase 2 evaluation of two single-tablet regimens elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate for the initial treatment of HIV infection. *AIDS.* 2011;25(6):F7-12.
17. DeJesus E, Rockstroh JK, Henry K, Molina J-M, Gathe J, Ramanathan S, et al. Co-formulated

- elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-. *Lancet* (London, England). 2012;379(9835):2429–38.
18. DeJesus E, Rockstroh JK, Lennox JL, Saag MS, Lazzarin A, Zhao J, et al. Efficacy of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naïve HIV-1-infected patients: week-192 overall and subgroup analyses from STARTMRK. *HIV Clin Trials*. 2012;13(4):228–32.
 19. Daar ES, Tierney C, Fischl MA, Sax PE, Mollan K, Budhathoki C, et al. Atazanavir plus ritonavir or efavirenz as part of a 3-drug regimen for initial treatment of HIV-1. *Ann Intern Med*. 2011;154(7):445–56.
 20. 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). 2017;390(10107):2063–72.
 21. Gatell JM, Morales-Ramirez JO, Hagins DP, Thompson M, Arastéh K, Hoffmann C, et al. Doravirine dose selection and 96-week safety and efficacy versus efavirenz in antiretroviral therapy-naïve adults with HIV-1 infection in a Phase IIb trial. *Antivir Ther*. 2019;
 22. González-Cordón A, Doménech M, Camafort M, Martínez-Rebollar M, Torres B, Laguno M, et al. Subclinical cardiovascular disease in patients starting contemporary protease inhibitors. *HIV Med*. 2018;19(7):497–503.
 23. Gotti D, Cesana BM, Albini L, Calabresi A, Izzo I, Focà E, et al. Increase in standard cholesterol and large HDL particle subclasses in antiretroviral-naïve patients prescribed efavirenz compared to atazanavir/ritonavir. *HIV Clin Trials*. 2012;13(5):245–55.
 24. Honda M, Ishisaka M, Ishizuka N, Kimura S, Oka S, Japanese Anti-HIV-1 QD Therapy Study Group. Open-label randomized multicenter selection study of once daily antiretroviral treatment regimen comparing ritonavir-boosted atazanavir to efavirenz with fixed-dose abacavir and lamivudine. *Intern Med*. 2011;50(7):699–705.
 25. Kulkarni R, Abram ME, McColl DJ, Barnes T, Fordyce MW, Szwarcberg J, et al. Week 144 resistance analysis of elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF versus atazanavir+ritonavir+emtricitabine/tenofovir DF in antiretroviral-naïve patients. *HIV Clin Trials*. 2014;15(5):218–30.
 26. Albini L, Cesana BM, Motta D, Focà E, Gotti D, Calabresi A, et al. A randomized, pilot trial to evaluate glomerular filtration rate by creatinine or cystatin C in naive HIV-infected patients after tenofovir/emtricitabine in combination with atazanavir/ritonavir or efavirenz. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;59(1):18–30.
 27. Kulkarni R, Abram ME, McColl DJ, Barnes T, Fordyce MW, Szwarcberg J, et al. Week 144 resistance analysis of elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF versus atazanavir+ritonavir+emtricitabine/tenofovir DF in antiretroviral-naïve patients. *HIV Clin Trials*. 2017;15(5):218–30.
 28. Lennox JL, DeJesus E, Berger DS, Lazzarin A, Pollard RB, Ramalho Madruga JV, et al. Raltegravir versus Efavirenz regimens in treatment-naive HIV-1-infected patients: 96-week efficacy, durability, subgroup, safety, and metabolic analyses. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;55(1):39–48.
 29. Lennox JL, DeJesus E, Lazzarin A, Pollard RB, Madruga JVR, Berger DS, et al. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet* (London, England).

2009;374(9692):796–806.

30. Lennox JL, Landovitz RJ, Ribaud HJ, Ofotokun I, Na LH, Godfrey C, et al. Efficacy and tolerability of 3 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing antiretroviral regimens for treatment-naïve volunteers infected with HIV-1: a randomized, controlled equivalence trial. *Ann Intern Med*. 2014;161(7):461–71.
31. Markowitz M, Nguyen B-Y, Gotuzzo E, Mendo F, Ratanasuwan W, Kovacs C, et al. Rapid and durable antiretroviral effect of the HIV-1 Integrase inhibitor raltegravir as part of combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: results of a 48-week controlled study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;46(2):125–33.
32. Martinez E, Gonzalez-Cordon A, Ferrer E, Domingo P, Negredo E, Gutierrez F, et al. Early lipid changes with atazanavir/ritonavir or darunavir/ritonavir. *HIV Med*. 2014;15(6):330–8.
33. Martinez E, Gonzalez-Cordon A, Ferrer E, Domingo P, Negredo E, Gutierrez F, et al. Differential body composition effects of protease inhibitors recommended for initial treatment of HIV infection: a randomized clinical trial. *Clin Infect Dis*. 2015;60(5):811–20.
34. Miro JM, Manzardo C, Ferrer E, Loncà M, Guardo AC, Podzamczar D, et al. Immune Reconstitution in Severely Immunosuppressed Antiretroviral-Naïve HIV-1-Infected Patients Starting Efavirenz, Lopinavir-Ritonavir, or Atazanavir-Ritonavir Plus Tenofovir/Emtricitabine: Final 48-Week Results (The Advanz-3 Trial). *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015;69(2):206–15.
35. Molina J-M, Squires K, Sax PE, Cahn P, Lombaard J, DeJesus E, et al. Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 (DRIVE-FORWARD): 48-week results of a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *lancet HIV*. 2018;5(5):e211–20.
36. Molina J-M, Clotet B, van Lunzen J, Lazzarin A, Cavassini M, Henry K, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir for treatment-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 96 week results from a randomised, open-label, phase 3b study. *lancet HIV*. 2015;2(4):e127-36.
37. Bednasz CJ, Venuto CS, Ma Q, Daar ES, Sax PE, Fischl MA, et al. Race/Ethnicity and Protease Inhibitor Use Influence Plasma Tenofovir Exposure in Adults Living with HIV-1 in AIDS Clinical Trials Group Study A5202. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(4).
38. Murray JM, Emery S, Kelleher AD, Law M, Chen J, Hazuda DJ, et al. Antiretroviral therapy with the integrase inhibitor raltegravir alters decay kinetics of HIV, significantly reducing the second phase. *AIDS*. 2007;21(17):2315–21.
39. Orkin C, Squires KE, Molina J-M, Sax PE, Wong W-W, Sussmann O, et al. Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate is Non-inferior to Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment-naïve Adults With Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Week 48 Results of the DRIVE-AHEAD Trial. *Clin Infect Dis*. 2019;68(4):535–44.
40. Orrell C, Hagins DP, Belonosova E, Porteiro N, Walmsley S, Falcó V, et al. Fixed-dose combination dolutegravir, abacavir, and lamivudine versus ritonavir-boosted atazanavir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in previously untreated women with HIV-1 infection (ARIA): week 48 results from a randomised, open-label. *lancet HIV*. 2017;4(12):e536–46.
41. Puls RL, Srasuebkul P, Petoumenos K, Boesecke C, Duncombe C, Belloso WH, et al. Efavirenz versus boosted atazanavir or zidovudine and abacavir in antiretroviral treatment-naïve, HIV-infected subjects: week 48 data from the Altair study. *Clin Infect Dis*. 2010;51(7):855–64.
42. Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E, Albrecht H, Belonosova E, Gatell JM, et al. Once-daily

dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(11):927–35.

43. Raffi F, Rachlis A, Stellbrink H-J, Hardy WD, Torti C, Orkin C, et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet (London, England).* 2013;381(9868):735–43.
44. Rockstroh JK, DeJesus E, Henry K, Molina J-M, Gathe J, Ramanathan S, et al. A randomized, double-blind comparison of coformulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF vs ritonavir-boosted atazanavir plus coformulated emtricitabine and tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 96 results. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013;62(5):483–6.
45. Rockstroh JK, DeJesus E, Lennox JL, Yazdanpanah Y, Saag MS, Wan H, et al. Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naive HIV-1-infected patients: final 5-year results from STARTMRK. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013;63(1):77–85.
46. Rockstroh JK, Lennox JL, Dejesus E, Saag MS, Lazzarin A, Wan H, et al. Long-term treatment with raltegravir or efavirenz combined with tenofovir/emtricitabine for treatment-naive human immunodeficiency virus-1-infected patients: 156-week results from STARTMRK. *Clin Infect Dis.* 2011;53(8):807–16.
47. Sax PE, Pozniak A, Montes ML, Koenig E, DeJesus E, Stellbrink H-J, 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-inferior. *Lancet (London, England).* 2017;390(10107):2073–82.
48. Bhagwat P, Ofotokun I, McComsey GA, Brown TT, Moser C, Sugar CA, et al. Changes in abdominal fat following antiretroviral therapy initiation in HIV-infected individuals correlate with waist circumference and self-reported changes. *Antivir Ther.* 2017;22(7):577–86.
49. Sax PE, DeJesus E, Mills A, Zolopa A, Cohen C, Wohl D, et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks. *Lancet (London, England).* 2012;379(9835):2439–48.
50. Sax PE, Tierney C, Collier AC, Daar ES, Mollan K, Budhathoki C, et al. Abacavir/lamivudine versus tenofovir DF/emtricitabine as part of combination regimens for initial treatment of HIV: final results. *J Infect Dis.* 2011;204(8):1191–201.
51. Serrano-Villar S, Zhou Y, Rodgers AJ, Moreno S. Different impact of raltegravir versus efavirenz on CD4/CD8 ratio recovery in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(1):235–9.
52. Squires K, Kityo C, Hodder S, Johnson M, Voronin E, Hagins D, et al. Integrase inhibitor versus protease inhibitor based regimen for HIV-1 infected women (WAVES): a randomised, controlled, double-blind, phase 3 study. *lancet HIV.* 2016;3(9):e410–20.
53. Stellbrink H-J, Arribas JR, Stephens JL, Albrecht H, Sax PE, Maggiolo F, et al. Co-formulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide for initial treatment of HIV-1 infection: week 96 results from a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-infer. *lancet HIV.* 2019;6(6):e364–72.
54. Stellbrink H-J, Reynes J, Lazzarin A, Voronin E, Pulido F, Felizarta F, et al. Dolutegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1: 96-week results from a randomized dose-ranging study. *AIDS.* 2013;27(11):1771–8.

55. Tebas P, Kumar P, Hicks C, Granier C, Wynne B, Min S, et al. Greater change in bone turnover markers for efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate versus dolutegravir + abacavir/lamivudine in antiretroviral therapy-naive adults over 144 weeks. *AIDS*. 2015;29(18):2459–64.
56. Trevillyan JM, Wong G, Puls R, Petoumenos K, Emery S, Mellett NA, et al. Changes in plasma lipidome following initiation of antiretroviral therapy. *PLoS One*. 2018;13(8):e0202944.
57. van Lunzen J, Maggiolo F, Arribas JR, Rakhmanova A, Yeni P, Young B, et al. Once daily dolutegravir (S/GSK1349572) in combination therapy in antiretroviral-naive adults with HIV: planned interim 48 week results from SPRING-1, a dose-ranging, randomised, phase 2b trial. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(2):111–8.
58. Venter WDF, Moorhouse M, Sokhela S, Fairlie L, Mashabane N, Masenya M, et al. Dolutegravir plus Two Different Prodrugs of Tenofovir to Treat HIV. *N Engl J Med*. 2019;381(9):803–15.
59. Bhagwat P, Ofotokun I, McComsey GA, Brown TT, Moser C, Sugar CA, et al. Changes in Waist Circumference in HIV-Infected Individuals Initiating a Raltegravir or Protease Inhibitor Regimen: Effects of Sex and Race. *Open forum Infect Dis*. 2018;5(11):ofy201.
60. Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, Duiculescu D, Eberhard A, Gutiérrez F, et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2013;369(19):1807–18.
61. Walmsley S, Baumgarten A, Berenguer J, Felizarta F, Florence E, Khuong-Josses M-A, et al. Brief Report: Dolutegravir Plus Abacavir/Lamivudine for the Treatment of HIV-1 Infection in Antiretroviral Therapy-Naive Patients: Week 96 and Week 144 Results From the SINGLE Randomized Clinical Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015;70(5):515–9.
62. Wohl DA, Cohen C, Gallant JE, Mills A, Sax PE, DeJesus E, et al. A randomized, double-blind comparison of single-tablet regimen elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF versus single-tablet regimen efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 144 results. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;65(3):e118-20.
63. Wohl DA, Yazdanpanah Y, Baumgarten A, Clarke A, Thompson MA, Brinson C, et al. Bicitegravir combined with emtricitabine and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection: week 96 results from a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *lancet HIV*. 2019;6(6):e355–63.
64. Wohl D, Clarke A, Maggiolo F, Garner W, Laouri M, Martin H, et al. Patient-Reported Symptoms Over 48 Weeks Among Participants in Randomized, Double-Blind, Phase III Non-inferiority Trials of Adults with HIV on Co-formulated Bicitegravir, Emtricitabine, and Tenofovir Alafenamide versus Co-formulated Abacavir, Dolutegravir,. *Patient*. 2018;11(5):561–73.
65. Zolopa A, Sax PE, DeJesus E, Mills A, Cohen C, Wohl D, et al. A randomized double-blind comparison of coformulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 96 results. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;63(1):96–100.
66. Blanco JR, Alejos B, Moreno S. Impact of dolutegravir and efavirenz on immune recovery markers: results from a randomized clinical trial. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(8):900–7.
67. Cahn P, Kaplan R, Sax PE, Squires K, Molina J-M, Avihingsanon A, et al. Raltegravir 1200 mg once daily versus raltegravir 400 mg twice daily, with tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine, for previously untreated HIV-1 infection: a randomised, double-blind, parallel-group, phase 3, non-inferiority trial. *lancet HIV*. 2017;4(11):e486–94.
68. Cahn P, Sax PE, Squires K, Molina J-M, Ratanasuwan W, Rassool M, et al. Raltegravir 1200 mg

Once Daily vs 400 mg Twice Daily, With Emtricitabine and Tenofovir Disoproxil Fumarate, for Previously Untreated HIV-1 Infection: Week 96 Results From ONCEMRK, a Randomized, Double-Blind, Noninferiority Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2018;78(5):589–98.

69. Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, Khuong-Josses M-A, Antinori A, Dumitru I, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet (London, England)*. 2014;383(9936):2222–31.
70. U.S. Department of Health and Human Services. Drug resistance [internet]. *AIDSinfo*. 2019 [citeret 17. december 2019]. Tilgængelig fra: <https://aidsinfo.nih.gov/understanding-hiv-aids/factsheets/21/56/drug-resistance>
71. Fulcher JA, Du Y, Zhang T-H, Sun R, Landovitz RJ. Emergence of Integrase Resistance Mutations During Initial Therapy Containing Dolutegravir. *Clin Infect Dis*. 2018;67(5):791–4.
72. Lathouwers E, Wong EY, Luo D, Seyedkazemi S, De Meyer S, Brown K. HIV-1 resistance rarely observed in patients using darunavir once-daily regimens across clinical studies. *HIV Clin Trials*. 18(5–6):196–204.
73. Arribas JR, Girard P-M, Paton N, Winston A, Marcelin A-G, Elbirt D, et al. Efficacy of protease inhibitor monotherapy vs. triple therapy: meta-analysis of data from 2303 patients in 13 randomized trials. *HIV Med*. 2016;17(5):358–67.
74. Wijting I, Rokx C, Boucher C, van Kampen J, Pas S, de Vries-Sluijs T, et al. Dolutegravir as maintenance monotherapy for HIV (DOMONO): a phase 2, randomised non-inferiority trial. *lancet HIV*. 2017;4(12):e547–54.
75. Wohl D, Clarke A, Maggiolo F, Garner W, Laouri M, Martin H, et al. Patient-Reported Symptoms Over 48 Weeks Among Participants in Randomized, Double-Blind, Phase III Non-inferiority Trials of Adults with HIV on Co-formulated Bicitgravir, Emtricitabine, and Tenofovir Alafenamide versus Co-formulated Abacavir, Dolutegravir,. *Patient*. 2018;11(5):561–73.
76. Sax PE, Erlandson KM, Lake JE, McComsey GA, Orkin C, Esser S, et al. Weight Gain Following Initiation of Antiretroviral Therapy: Risk Factors in Randomized Comparative Clinical Trials. *Clin Infect Dis*. 2019;
77. NAMSAL ANRS 12313 Study Group, Kouanfack C, Mpoudi-Etame M, Omgba Bassega P, Eymard-Duvernay S, Leroy S, et al. Dolutegravir-Based or Low-Dose Efavirenz-Based Regimen for the Treatment of HIV-1. *N Engl J Med*. 2019;381(9):816–26.
78. Ryom L, Dilling Lundgren J, Reiss P, Kirk O, Law M, Ross M, et al. Use of Contemporary Protease Inhibitors and Risk of Incident Chronic Kidney Disease in Persons With Human Immunodeficiency Virus: the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) Study. *J Infect Dis*. 2019;220(10):1629–34.
79. INSIGHT START Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med*. 2015;373(9):795–807.
80. Audelin AM, Gerstoft J, Obel N, Mathiesen L, Laursen A, Pedersen C, et al. Molecular phylogenetics of transmitted drug resistance in newly diagnosed HIV Type 1 individuals in Denmark: a nation-wide study. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2011;27(12):1283–90.
81. Wittkop L, Günthard HF, de Wolf F, Dunn D, Cozzi-Lepri A, de Luca A, et al. Effect of transmitted drug resistance on virological and immunological response to initial combination antiretroviral therapy for HIV (EuroCoord-CHAIN joint project): a European multicohort study. *Lancet Infect Dis*.

2011;11(5):363–71.

82. Statens Serum Institut. Forskning i HIV-1 molekylærepidemiologi og resistens [internet]. 2018 [citeret 17. december 2019]. Tilgængelig fra: <https://www.ssi.dk/sygdomme-beredskab-og-forskning/forskning/h/hiv-1-molyklaerepidemiologi-og-resistens>
83. Harris M. What did we learn from the bictgravir switch studies? lancet HIV. 2018;5(7):e336–7.
84. Carr A, Hoy J, Pozniak A. The ethics of switch/simplify in antiretroviral trials: non-inferior or just inferior? PLoS Med. 2012;9(7):e1001240.
85. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. N Engl J Med. 2006;355(22):2283–96.
86. Danske Regioner. Anbefalinger vedr. ibrugtagning af PrEP. København; 2019.

IKKE LÆNGERE
GÆLDENDE

11 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 <i>Overlæge, klinisk lektor, ph.d.</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 Barfod <i>Overlæge, klinisk lektor, ph.d.</i>	Region Sjælland
Jan Gerstoft <i>Klinisk 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, dr. med.</i>	Udpeget af formanden
Paul Thomsen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Michael Alexander Eckmann <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Tidligere medlemmer, der har bidraget til arbejdet	Udpeget af
Bent Hansen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
Sekretariatets arbejdsgruppe: Karen Kleberg Hansen (projekt- og metodeansvarlig) Ditte Marie Irwin-Clugstin (projektdeltager) Ehm Andersson Galijatovic (projektdeltager) Jesper Skov Neergaard (projektdeltager) Ilse Linde (fagudvalgs koordinator) Jan Odgaard-Jensen (biostatistiker) Bettina Fabricius Christensen (informationsspecialist) Annemette Anker Nielsen (teamleder)

12 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	22. januar 2020	Godkendt af Medicinrådet.
1.1	31. marts 2020	Der er rettet 3 mindre fejl i det kliniske sammenligningsgrundlag (tabel 9 og 10 (fjerde spalte)).

IKKE LÆNGERE
GÆLDENDE

13 Bilag

1 Bilag 1: Søgestreng

1.1 Søgning efter randomiserede studier

1.1.1 Opdateret søgning (2017 og frem)

Embase og Medline

Database: Embase <1974 to 2019 August 05>, MEDLINE(R) ALL <1946 to August 05, 2019> Ovid platform

Search Strategy:

-
- 1 exp HIV/ or exp HIV Infection/ (769302)
 - 2 (HIV Infections or HIV?1* or HIV-1 or HIV?2* or HIV-2 or HIV infect* or human immuno?deficiency virus or human immune?deficiency virus).ti,ab. (448964)
 - 3 (human immun* and deficiency virus).ti,ab. (1384)
 - 4 (acquired immuno?deficiency syndrome or AIDS or acquired immunodeficiency syndrome or acquired immune deficiency).ti,ab. (325402)
 - 5 (acquired immun* and deficiency syndrome).ti,ab. (12226)
 - 6 or/1-5 (938718)
 - 7 Atazanavir Sulfate/ (8013)
 - 8 atazanavir plus cobicistat/ (52)
 - 9 atazanavir plus ritonavir/ (1608)
 - 10 (atazanavir or Reyataz* or BMS-232632 or BMS232632 or atv*).ti,ab. (7265)
 - 11 dolutegravir/ (2182)
 - 12 abacavir plus dolutegravir plus lamivudine/ (267)
 - 13 dolutegravir plus emtricitabine plus tenofovir alafenamide/ (21)
 - 14 dolutegravir plus rilpivirine/ (55)
 - 15 dolutegravir.nm. (435)
 - 16 dolutegravir, rilpivirine drug combination.nm. (2)

- 17 (dolutegravir or Tivicay* or SGSK1349572* or SGSK 1349572* or GSK1349572* or GSK 1349572*).ti,ab. (2407)
- 18 darunavir/ (5268)
- 19 cobicistat plus darunavir/ (140)
- 20 cobicistat plus darunavir plus emtricitabine plus tenofovir alafenamide/ (39)
- 21 darunavir plus ritonavir/ (1556)
- 22 (darunavir or Prezista* or TMC114 or TMC 114 or UIC94017 or UIC 94017 or drv*).ti,ab. (5833)
- 23 elvitegravir/ (1453)
- 24 Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabine, Tenofovir Disoproxil Fumarate Drug Combination/ (464)
- 25 cobicistat plus elvitegravir plus emtricitabine plus tenofovir alafenamide/ (208)
- 26 cobicistat plus elvitegravir plus emtricitabine plus tenofovir disoproxil/ (434)
- 27 JTK 303.nm. (253)
- 28 (elvitegravir or Vitekta* or GS9137 or GS 9137 or JTK303 or JTK 303).ti,ab. (1674)
- 29 Raltegravir Potassium/ (6449)
- 30 raltegravir/ (6818)
- 31 lamivudine plus raltegravir/ (21)
- 32 (raltegravir or Isentress* or L900612 or L 900612 or MK0518 or "MK 0518" or MK518 or MK 518).ti,ab. (4681)
- 33 Efavirenz, Emtricitabine, Tenofovir Disoproxil Fumarate Drug Combination/ (961)
- 34 efavirenz.nm. (2452)
- 35 efavirenz/ (18181)
- 36 efavirenz plus emtricitabine plus tenofovir disoproxil/ (1341)
- 37 efavirenz plus lamivudine plus zidovudine/ (409)
- 38 efavirenz plus lamivudine plus tenofovir disoproxil/ (220)
- 39 (efavirenz or Efavir* or Sustiva* or Stocrin* or Filginase* or Efcure* or Effveren* or Estiva* or Evirenz* or Viranz* or Atripla* or DMP266 or DMP 266 or L 743 726 or L743 726 or L 743726 or L743726).ti,ab. (10654)
- 40 bictegravir/ (121)
- 41 bictegravir plus emtricitabine plus tenofovir alafenamide/ (65)

- 42 bictegravir.nm. (26)
- 43 (bictegravir or Biktarvy* or GS 9883 or GS9883 or GS 988301 or GS988301 or bic).ti,ab. (5773)
- 44 doravirine/ (103)
- 45 doravirine.nm. (24)
- 46 (doravirine or pifeltro* or MK1439 or MK 1439).ti,ab. (139)
- 47 or/7-46 (49687)
- 48 ((randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. or randomi?ed.ab. or placebo.ab. or clinical trials as topic/ or randomly.ab. or trial.ti.) use medall (1265853)
- 49 (crossover procedure/ or double blind procedure/ or randomized controlled trial/ or single blind procedure/ or (random\$ or factorial\$ or crossover\$ or cross-over\$ or placebo\$ or (doubl\$ adj blind\$) or (singl\$ adj blind\$) or assign\$ or allocat\$ or volunteer\$).ti,ab,kw.) use oemezd (2203688)
- 50 or/48-49 (3469541)
- 51 ((exp animal/ or exp invertebrate/ or animal experiment/ or animal model/ or animal tissue/ or animal cell/ or nonhuman/) not (human/ or normal human/ or human cell/)) use oemezd (6270849)
- 52 (exp animals/ not humans/) use medall (4605671)
- 53 (Case Reports or Comment or Conference abstract or Conference paper or Conference review or Editorial or Guideline or Meeting Abstracts or News or Note or Practice Guideline or Review or Systematic Review).pt. (13910030)
- 54 conference abstract.st. (3519127)
- 55 case report*.ti. (533324)
- 56 case report/ (4422231)
- 57 or/51-56 (25888432)
- 58 6 and 47 and 50 (5218)
- 59 58 not 57 (3508)
- 60 limit 59 to yr="2017-current" (604)
- 61 remove duplicates from 60 (417)

CENTRAL

CENTRAL, Cochrane Library

ID	Search
#1	[mh HIV] or [mh "HIV Infections"] (11348)
#2	("human immunodeficiency virus" or "acquired immune deficiency syndrome"):kw (8408)
#3	(HIV near/2 infect* or HIV?1* or HIV-1 or HIV?2* or HIV-2 or "human immunodeficiency virus" or "human immunodeficiency virus"):ti,ab (14642)
#4	("acquired immuno*deficiency syndrome" or AIDS or "acquired immunodeficiency syndrome" or "acquired immune deficiency"):ti,ab (7851)
#5	{or #1-#4} (25299)
#6	[mh "Antiretroviral Therapy, Highly Active"] or "highly active antiretroviral therapy":kw (1856)
#7	(atazanavir or Reyataz* or "BMS 232632" or BMS232632 or atv*):ti,ab,kw (831)
#8	(dolutegravir or Tivicay* or SGSK1349572* or "SGSK 1349572*" or GSK1349572* or "GSK 1349572*"):ti,ab,kw (351)
#9	(darunavir or Prezista* or TMC114 or "TMC 114" or UIC94017 or "UIC 94017" or drv*):ti,ab,kw (651)
#10	(elvitegravir or Vitekta* or GS9137 or "GS 9137" or JTK303 or JTK 303):ti,ab,kw (236)
#11	(raltegravir or Isentress* or L900612 or "L 900612" or MK0518 or "MK 0518" or MK518 or "MK 518"):ti,ab,kw (621)
#12	(efavirenz or Efavir* or Sustiva* or Stocrin* or Filginase* or Efcure* or Efferven* or Estiva* or Evirenz* or Viranz* or Atripla* or DMP266 or "DMP 266" or "L 743 726" or "L743 726" or "L 743726" or L743726):ti,ab,kw (1427)
#13	(bictegravir or Biktarvy* or "GS 9883" or GS9883 or "GS 988301" or GS988301 or bic):ti,ab,kw (207)
#14	(doravirine or pifeltro* or MK1439 or "MK 1439"):ti,ab,kw (34)
#15	{or #6-#14} (4735)
#16	#5 and #15 (4145)
#17	"conference abstract":pt (148967)
#18	review:pt (26232)
#19	NCT*:au (140377)

- #20 ("clinicaltrials gov" or trialsearch):so (262585)
- #21 {or #17-#20} (437855)
- #22 #16 not #21 with Publication Year from 2017 to 2019, in Trials (352)

1.1.2 Søgning efter artikler med cobicistat

Embase og Medline

Database: Embase <1974 to 2019 August 05>, MEDLINE(R) ALL <1946 to August 05, 2019> Ovid platform

Search Strategy:

-
- 1 exp HIV/ or exp HIV Infection/ (769302)
 - 2 (HIV Infections or HIV?1* or HIV-1 or HIV?2* or HIV-2 or HIV infect* or human immuno?deficiency virus or human immune?deficiency virus).ti,ab. (448964)
 - 3 (human immun* and deficiency virus).ti,ab. (1384)
 - 4 (acquired immuno?deficiency syndrome or AIDS or acquired immunodeficiency syndrome or acquired immune deficiency).ti,ab. (325402)
 - 5 (acquired immun* and deficiency syndrome).ti,ab. (12226)
 - 6 or/1-5 (938718)
 - 7 Cobicistat/ (1011)
 - 8 (cobicistat or GS9350 or GS 9350 or Tybost).ti,ab. (1217)
 - 9 Atazanavir Sulfate/ (8013)
 - 10 (atazanavir or Reyataz* or BMS-232632 or BMS232632 or atv*).ti,ab. (7265)
 - 11 Darunavir/ (5268)
 - 12 (darunavir or Prezista* or TMC114 or TMC 114 or UIC94017 or UIC 94017 or drv*).ti,ab. (5833)
 - 13 atazanavir plus cobicistat/ (52)
 - 14 cobicistat plus darunavir/ (140)
 - 15 cobicistat plus darunavir plus emtricitabine plus tenofovir alafenamide/ (39)
 - 16 ((randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. or randomi?ed.ab. or placebo.ab. or clinical trials as topic/ or randomly.ab. or trial.ti.) use medall (1265853)
 - 17 (crossover procedure/ or double blind procedure/ or randomized controlled trial/ or single blind procedure/ or (random\$ or factorial\$ or crossover\$ or cross-over\$ or placebo\$ or (doubl\$ adj blind\$) or (singl\$ adj blind\$) or assign\$ or allocat\$ or volunteer\$).ti,ab,kw.) use omezd (2203688)
 - 18 or/16-17 (3469541)
 - 19 ((exp animal/ or exp invertebrate/ or animal experiment/ or animal model/ or animal tissue/ or animal cell/ or nonhuman/) not (human/ or normal human/ or human cell/)) use omezd (6270849)
 - 20 (exp animals/ not humans/) use medall (4605671)

- 21 (Case Reports or Comment or Conference abstract or Conference paper or Conference review or Editorial or Guideline or Meeting Abstracts or News or Note or Practice Guideline or Review or Systematic Review).pt. (13910030)
- 22 Conference abstract.st. (3519127)
- 23 Case report*.ti. (533324)
- 24 case report/ (4422231)
- 25 or/19-24 (25888432)
- 26 7 or 8 (1604)
- 27 or/9-12 (18046)
- 28 26 and 27 (718)
- 29 13 or 14 or 15 or 28 (779)
- 30 18 and 29 (205)
- 31 30 not 25 (93)
- 32 remove duplicates from 31 (64)

CENTRAL

Central, Cochrane Library

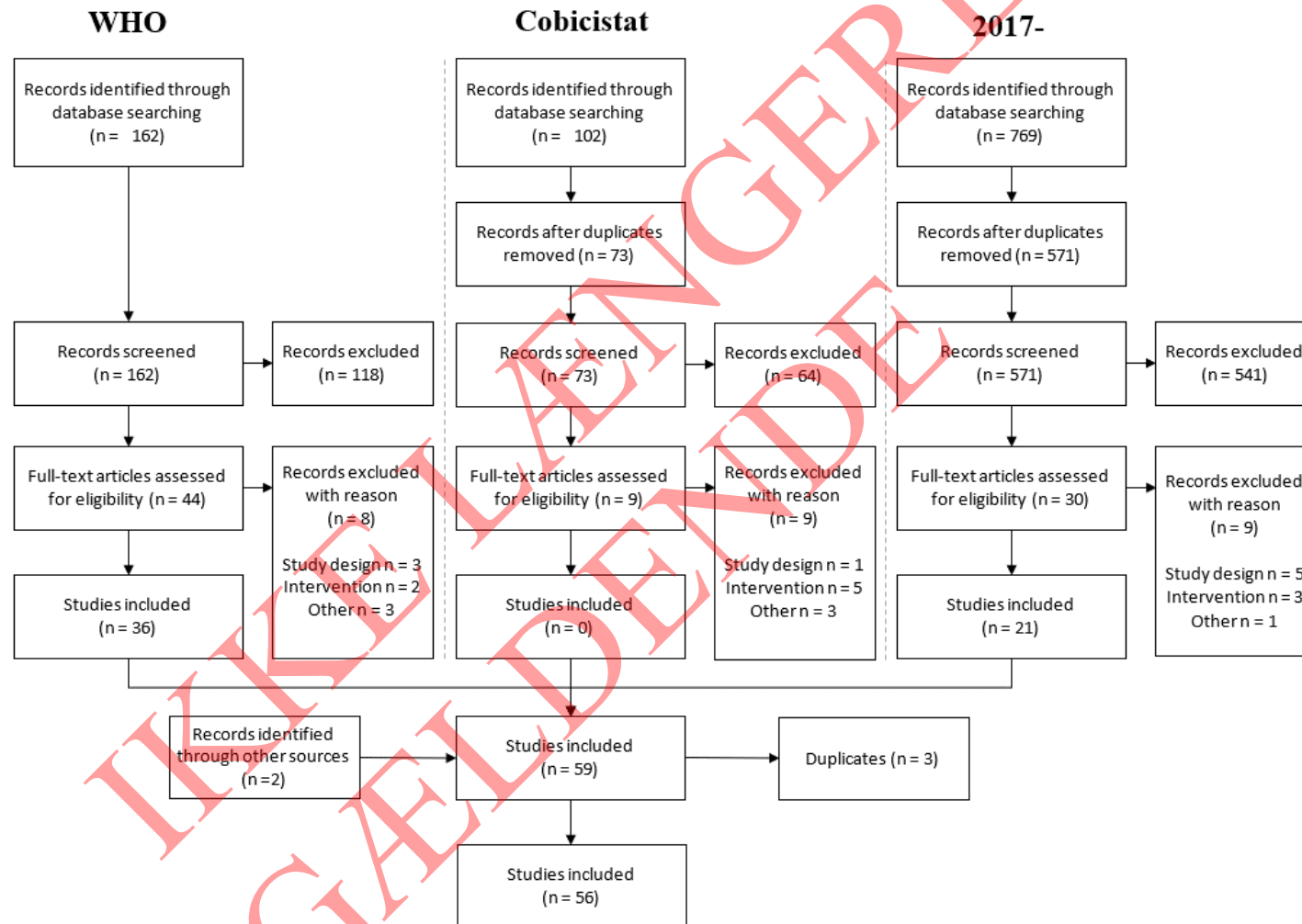
- | ID | Search |
|-----|---|
| #1 | [mh HIV] or [mh "HIV Infections"] (11348) |
| #2 | ("human immunodeficiency virus" or "acquired immune deficiency syndrome"):kw (8408) |
| #3 | (HIV near/2 infect* or HIV?1* or HIV-1 or HIV?2* or HIV-2 or "human immuno deficiency virus" or "human immunodeficiency virus"):ti,ab (14642) |
| #4 | ("acquired immuno*deficiency syndrome" or AIDS or "acquired immunodeficiency syndrome" or "acquired immune deficiency"):ti,ab (7851) |
| #5 | {or #1-#4} (25299) |
| #6 | (cobicistat or Tybost* or GS9350 or "GS 9350"):ti,ab,kw (283) |
| #7 | (atazanavir or Reyataz* or "BMS 232632" or BMS232632 or atv*):ti,ab,kw (831) |
| #8 | (darunavir or Prezista* or TMC114 or "TMC 114" or UIC94017 or "UIC 94017" or drv*):ti,ab,kw (651) |
| #9 | #7 or #8 (1305) |
| #10 | #5 and #6 and #9 (116) |
| #11 | "conference abstract":pt (148967) |
| #12 | review:pt (26232) |
| #13 | NCT*:au (140377) |
| #14 | ("clinicaltrials gov" or trialsearch):so (262585) |

#15 {or #11-#14} (437855)

#16 #10 not #15 (38)

IKKE LÆNGERE
GÆLDENDE

2 Bilag 2: PRISMA-diagram for litteraturudvælgelse, RCT



3 Bilag 3: Inkluderede artikler

Aberg JA, Tebas P, Overton ET, Gupta SK, Sax PE, Landay A, et al. Metabolic effects of darunavir/ritonavir versus atazanavir/ritonavir in treatment-naïve, HIV type 1-infected subjects over 48 weeks. *AIDS Res Hum Retroviruses* [internet]. 2012;28(10):1184–95.

Albini L, Cesana BM, Motta D, Focà E, Gotti D, Calabresi A, et al. A randomized, pilot trial to evaluate glomerular filtration rate by creatinine or cystatin C in naïve HIV-infected patients after tenofovir/emtricitabine in combination with atazanavir/ritonavir or efavirenz. *J Acquir Immune Defic Syndr* [internet]. 2012;59(1):18–30.

Bednasz CJ, Venuto CS, Ma Q, Daar ES, Sax PE, Fischl MA, et al. Race/Ethnicity and Protease Inhibitor Use Influence Plasma Tenofovir Exposure in Adults Living with HIV-1 in AIDS Clinical Trials Group Study A5202. *Antimicrob Agents Chemother* [internet]. 2019;63(4).

Bhagwat P, Ofotokun I, McComsey GA, Brown TT, Moser C, Sugar CA, et al. Changes in Waist Circumference in HIV-Infected Individuals Initiating a Raltegravir or Protease Inhibitor Regimen: Effects of Sex and Race. *Open forum Infect Dis* [internet]. 2018;5(11):ofy201.

Bhagwat P, Ofotokun I, McComsey GA, Brown TT, Moser C, Sugar CA, et al. Changes in abdominal fat following antiretroviral therapy initiation in HIV-infected individuals correlate with waist circumference and self-reported changes. *Antivir Ther* [internet]. 2017;22(7):577–86.

Blanco JR, Alejos B, Moreno S. Impact of dolutegravir and efavirenz on immune recovery markers: results from a randomized clinical trial. *Clin Microbiol Infect* [internet]. 2018;24(8):900–7.

Cahn P, Kaplan R, Sax PE, Squires K, Molina J-M, Avihingsanon A, et al. Raltegravir 1200 mg once daily versus raltegravir 400 mg twice daily, with tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine, for previously untreated HIV-1 infection: a randomised, double-blind, parallel-group, phase 3, non-inferiority trial. *lancet HIV* [internet]. 2017;4(11):e486–94.

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-naïve adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferior. *Lancet (London, England)* [internet]. 2019;393(10167):143–55.

Cahn P, Sax PE, Squires K, Molina J-M, Ratanasuwan W, Rassool M, et al. Raltegravir 1200 mg Once Daily vs 400 mg Twice Daily, With Emtricitabine and Tenofovir Disoproxil Fumarate, for Previously Untreated HIV-1 Infection: Week 96 Results From ONCEMRK, a Randomized, Double-Blind, Noninferiority Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* [internet]. 2018;78(5):589–98.

Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, Khuong-Josses M-A, Antinori A, Dumitru I, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet (London, England)* [internet]. 2014;383(9936):2222–31.

Cohen C, Elion R, Ruane P, Shamblaw D, DeJesus E, Rashbaum B, et al. Randomized, phase 2 evaluation of two single-tablet regimens elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate for the initial treatment of HIV infection. *AIDS* [internet]. 2011;25(6):F7-12.

DeJesus E, Rockstroh JK, Henry K, Molina J-M, Gathe J, Ramanathan S, et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind trial. *Lancet (London, England)* [internet]. 2012;379(9835):2429–38.

DeJesus E, Rockstroh JK, Lennox JL, Saag MS, Lazzarin A, Zhao J, et al. Efficacy of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naïve HIV-1-infected patients: week-192 overall and subgroup analyses from STARTMRK. *HIV Clin Trials* [internet]. 13(4):228–32.

Daar ES, Tierney C, Fischl MA, Sax PE, Mollan K, Budhathoki C, et al. Atazanavir plus ritonavir or efavirenz as part of a 3-drug regimen for initial treatment of HIV-1. *Ann Intern Med* [internet]. 2011;154(7):445–56.

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* [internet]. 2017;390(10107):2063–72.

Gatell JM, Morales-Ramirez JO, Hagins DP, Thompson M, Arastéh K, Hoffmann C, et al. Doravirine dose selection and 96-week safety and efficacy versus efavirenz in antiretroviral therapy-naïve adults with HIV-1 infection in a Phase IIb trial. *Antivir Ther* [internet]. 2019;

González-Cordón A, Doménech M, Camafort M, Martínez-Rebollar M, Torres B, Laguno M, et al. Subclinical cardiovascular disease in patients starting contemporary protease inhibitors. *HIV Med* [internet]. 2018;19(7):497–503.

Gotti D, Cesana BM, Albini L, Calabresi A, Izzo I, Focà E, et al. Increase in standard cholesterol and large HDL particle subclasses in antiretroviral-naïve patients prescribed efavirenz compared to atazanavir/ritonavir. *HIV Clin Trials* [internet]. 13(5):245–55.

Honda M, Ishisaka M, Ishizuka N, Kimura S, Oka S, Japanese Anti-HIV-1 QD Therapy Study Group. Open-label randomized multicenter selection study of once daily antiretroviral treatment regimen comparing ritonavir-boosted atazanavir to efavirenz with fixed-dose abacavir and lamivudine. *Intern Med* [internet]. 2011;50(7):699–705.

Kulkarni R, Abram ME, McColl DJ, Barnes T, Fordyce MW, Szwarcberg J, et al. Week 144 resistance analysis of elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF versus atazanavir+ritonavir+emtricitabine/tenofovir DF in antiretroviral-naïve patients. *HIV Clin Trials* [internet]. 2014;15(5):218–30.

Kulkarni R, Hodder SL, Cao H, Chang S, Miller MD, White KL. Week 48 resistance analysis of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir DF versus Atazanavir + Ritonavir + Emtricitabine/Tenofovir DF in HIV-1 infected women (WAVES study GS-US-236-0128). *HIV Clin Trials* [internet]. 2017;18(4):164–73.

Lennox JL, DeJesus E, Berger DS, Lazzarin A, Pollard RB, Ramalho Madruga JV, et al. Raltegravir versus Efavirenz regimens in treatment-naïve HIV-1-infected patients: 96-week efficacy, durability, subgroup, safety, and metabolic analyses. *J Acquir Immune Defic Syndr* [internet]. 2010;55(1):39–48.

Lennox JL, DeJesus E, Lazzarin A, Pollard RB, Madruga JVR, Berger DS, et al. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1

infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet* (London, England) [internet]. 2009;374(9692):796–806.

Lennox JL, Landovitz RJ, Ribaldo HJ, Ofotokun I, Na LH, Godfrey C, et al. Efficacy and tolerability of 3 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing antiretroviral regimens for treatment-naive volunteers infected with HIV-1: a randomized, controlled equivalence trial. *Ann Intern Med* [internet]. 2014;161(7):461–71.

Markowitz M, Nguyen B-Y, Gotuzzo E, Mendo F, Ratanasuwan W, Kovacs C, et al. Rapid and durable antiretroviral effect of the HIV-1 Integrase inhibitor raltegravir as part of combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection: results of a 48-week controlled study. *J Acquir Immune Defic Syndr* [internet]. 2007;46(2):125–33.

Martinez E, Gonzalez-Cordon A, Ferrer E, Domingo P, Negredo E, Gutierrez F, et al. Early lipid changes with atazanavir/ritonavir or darunavir/ritonavir. *HIV Med* [internet]. 2014;15(6):330–8.

Martinez E, Gonzalez-Cordon A, Ferrer E, Domingo P, Negredo E, Gutierrez F, et al. Differential body composition effects of protease inhibitors recommended for initial treatment of HIV infection: a randomized clinical trial. *Clin Infect Dis* [internet]. 2015;60(5):811–20.

Miro JM, Manzardo C, Ferrer E, Loncà M, Guardo AC, Podzamczar D, et al. Immune Reconstitution in Severely Immunosuppressed Antiretroviral-Naive HIV-1-Infected Patients Starting Efavirenz, Lopinavir-Ritonavir, or Atazanavir-Ritonavir Plus Tenofovir/Emtricitabine: Final 48-Week Results (The Advanz-3 Trial). *J Acquir Immune Defic Syndr* [internet]. 2015;69(2):206–15.

Molina J-MM, Squires K, Sax PE, Cahn PE, Lombaard JJ, DeJesus E, et al. Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 (DRIVE-FORWARD): 48-week results of a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV* [internet]. 2018;5(5):e211–20.

Molina J-M, Clotet B, van Lunzen J, Lazzarin A, Cavassini M, Henry K, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir for treatment-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 96 week results from a randomised, open-label, phase 3b study. *lancet HIV* [internet]. 2015;2(4):e127-36.

Murray JM, Emery S, Kelleher AD, Law M, Chen J, Hazuda DJ, et al. Antiretroviral therapy with the integrase inhibitor raltegravir alters decay kinetics of HIV, significantly reducing the second phase. *AIDS* [internet]. 2007;21(17):2315–21.

Orkin C, Squires KE, Molina J-M, Sax PE, Wong W-W, Sussmann O, et al. Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate is Non-inferior to Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment-naive Adults With Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Week 48 Results of the DRIVE-AHEAD Trial. *Clin Infect Dis* [internet]. 2019;68(4):535–44.

Orrell C, Hagins DP, Belonosova E, Porteiro N, Walmsley S, Falcó V, et al. Fixed-dose combination dolutegravir, abacavir, and lamivudine versus ritonavir-boosted atazanavir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in previously untreated women with HIV-1 infection (ARIA): week 48 results from a randomised, open-label. *Lancet HIV* [internet]. 2017;4(12):e536–46.

Puls RL, Srasuebkul P, Petoumenos K, Boesecke C, Duncombe C, Belloso WH, et al. Efavirenz versus boosted atazanavir or zidovudine and abacavir in antiretroviral treatment-naive, HIV-infected subjects: week 48 data from the Altair study. *Clin Infect Dis* [internet]. 2010;51(7):855–64.

Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E, Albrecht H, Belonosova E, Gatell JM, et al. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* [internet]. 2013;13(11):927–35.

Raffi F, Rachlis A, Stellbrink H-J, Hardy WD, Torti C, Orkin C, et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet* (London, England) [internet]. 2013;381(9868):735–43.

Rockstroh JK, DeJesus E, Henry K, Molina J-M, Gathe J, Ramanathan S, et al. A randomized, double-blind comparison of coformulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF vs ritonavir-boosted atazanavir plus coformulated emtricitabine and tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 96 results. *J Acquir Immune Defic Syndr* [internet]. 2013;62(5):483–6.

Rockstroh JK, DeJesus E, Lennox JL, Yazdanpanah Y, Saag MS, Wan H, et al. Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naive HIV-1-infected patients: final 5-year results from STARTMRK. *J Acquir Immune Defic Syndr* [internet]. 2013;63(1):77–85.

Rockstroh JK, Lennox JL, Dejesus E, Saag MS, Lazzarin A, Wan H, et al. Long-term treatment with raltegravir or efavirenz combined with tenofovir/emtricitabine for treatment-naive human immunodeficiency virus-1-infected patients: 156-week results from STARTMRK. *Clin Infect Dis* [internet]. 2011;53(8):807–16.

Sax PE, Pozniak A, Montes ML, Koenig E, DeJesus E, Stellbrink H-J, et al. Coformulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority. *Lancet* [internet]. 2017;390(10107):2073–82.

Sax PE, DeJesus E, Mills A, Zolopa A, Cohen C, Wohl D, et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks. *Lancet* (London, England) [internet]. 2012;379(9835):2439–48.

Sax PE, Tierney C, Collier AC, Daar ES, Mollan K, Budhathoki C, et al. Abacavir/lamivudine versus tenofovir DF/emtricitabine as part of combination regimens for initial treatment of HIV: final results. *J Infect Dis* [internet]. 2011;204(8):1191–201.

Serrano-Villar S, Zhou Y, Rodgers AJ, Moreno S. Different impact of raltegravir versus efavirenz on CD4/CD8 ratio recovery in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother* [internet]. 2017;72(1):235–9.

Squires K, Kityo C, Hodder S, Johnson M, Voronin E, Hagins D, et al. Integrase inhibitor versus protease inhibitor based regimen for HIV-1 infected women (WAVES): a randomised, controlled, double-blind, phase 3 study. *lancet HIV* [internet]. 2016;3(9):e410–20.

Stellbrink H-J, Arribas JR, Stephens JL, Albrecht H, Sax PE, Maggiolo F, et al. Co-formulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide for initial treatment of HIV-1 infection: week 96 results from a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-infer. *lancet HIV* [internet]. 2019;6(6):e364–72.

Stellbrink H-J, Reynes J, Lazzarin A, Voronin E, Pulido F, Felizarta F, et al. Dolutegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1: 96-week results from a randomized dose-ranging study. *AIDS* [internet]. 2013;27(11):1771–8.

Tebas P, Kumar P, Hicks C, Granier C, Wynne B, Min S, et al. Greater change in bone turnover markers for efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate versus dolutegravir + abacavir/lamivudine in antiretroviral therapy-naive adults over 144 weeks. *AIDS* [internet]. 2015;29(18):2459–64.

Trevillyan JM, Wong G, Puls R, Petoumenos K, Emery S, Mellett NA, et al. Changes in plasma lipids following initiation of antiretroviral therapy. *PLoS One* [internet]. 2018;13(8):e0202944.

van Lunzen J, Maggiolo F, Arribas JR, Rakhmanova A, Yeni P, Young B, et al. Once daily dolutegravir (S/GSK1349572) in combination therapy in antiretroviral-naive adults with HIV: planned interim 48 week results from SPRING-1, a dose-ranging, randomised, phase 2b trial. *Lancet Infect Dis* [internet]. 2012;12(2):111–8.

Venter WDF, Moorhouse M, Sokhela S, Fairlie L, Mashabane N, Masenya M, et al. Dolutegravir plus Two Different Prodrugs of Tenofovir to Treat HIV. *N Engl J Med* [internet]. 2019;

Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, Duiculescu D, Eberhard A, Gutiérrez F, et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* [internet]. 2013;369(19):1807–18.

Walmsley S, Baumgarten A, Berenguer J, Felizarta F, Florence E, Khuong-Josses M-A, et al. Brief Report: Dolutegravir Plus Abacavir/Lamivudine for the Treatment of HIV-1 Infection in Antiretroviral Therapy-Naive Patients: Week 96 and Week 144 Results From the SINGLE Randomized Clinical Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* [internet]. 2015;70(5):515–9.

Wohl DA, Cohen C, Gallant JE, Mills A, Sax PE, DeJesus E, et al. A randomized, double-blind comparison of single-tablet regimen elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF versus single-tablet regimen efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 144 results. *J Acquir Immune Defic Syndr* [internet]. 2014;65(3):e118-20.

Wohl DA, Yazdanpanah Y, Baumgarten A, Clarke A, Thompson MA, Brinson C, et al. Bicitegravir combined with emtricitabine and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection: week 96 results from a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *lancet HIV* [internet]. 2019;6(6):e355–63.

Wohl D, Clarke A, Maggiolo F, Garner W, Laouri M, Martin H, et al. Patient-Reported Symptoms Over 48 Weeks Among Participants in Randomized, Double-Blind, Phase III Non-inferiority Trials of Adults with HIV on Co-formulated Bicitegravir, Emtricitabine, and Tenofovir Alafenamide versus Co-formulated Abacavir, Dolutegravir,. *Patient* [internet]. 2018;11(5):561–73.

Zolopa A, Sax PE, DeJesus E, Mills A, Cohen C, Wohl D, et al. A randomized double-blind comparison of coformulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 96 results. *J Acquir Immune Defic Syndr* [internet]. 2013;63(1):96–100.

4 Bilag 4: Artikler ekskluderet efter fuldttekstscrening

Bracchi M, Pagani N, A DP, al et. A randomized comparison of integrase inhibitors with TDF/FTC on renal markers. *Antivir Ther.* 2017;22:Supplement 1: A25-Supplement 1: A25.

JK R, DeJesus E, Henry K, JM M, Gathe J, Ramanathan S, et al. A randomized, double-blind comparison of coformulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF vs ritonavir-boosted atazanavir plus coformulated emtricitabine and tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 96 results. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013;62(5):483–6.

Clumeck N, J-M M, Henry K, Gathe J, JK R, Dejesus E, et al. A randomized, double-blind comparison of single-tablet regimen elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF vs ritonavir-boosted atazanavir plus emtricitabine/tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 144 results. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014;65(3):e121-e124.

Marianne H, Hélène C, Claudia O, Clotilde A, Eugenia N, Anona T, et al. A randomized, open-label study of a nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor-sparing regimen in antiretroviral-naïve HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;50(3):335–7.

Steytler J, Shaw PA, Pau AK, Khabo P, Joshi G, Oelofse P. Analysis of site heterogeneity and HIV outcomes across rural and urban study sites in Phidisa II - A multi-site randomized controlled antiretroviral treatment trial in a South African military cohort. *Curr HIV Res.* 2017;15(3):178–87.

Erlandson KM, Fiorillo S, Masawi F, Scherzinger A, McCómsey GA, Lake JE, et al. Antiretroviral initiation is associated with increased skeletal muscle area and fat content. *AIDS.* 2017;31(13):1831–8.

E SP, Edwin D, Gordon C, Douglas W, Paul B, Robin D, et al. Bictegravir versus dolutegravir, each with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *lancet HIV.* 2017;4(4):e154–60.

Theodoros K, T TTT, T BT, Carlee M, J RH, P DM, et al. Changes in plasma levels of oxidized lipoproteins and lipoprotein subfractions with atazanavir-, raltegravir-, darunavir-based initial antiviral therapy and associations with common carotid artery intima-media thickness: ACTG 5260s. *Antivir Ther.* 2017;22(2):113–26.

Edwin D, K RJ, Keith H, Jean-Michel M, Joseph G, Srinivasan R, et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. 2012;379(9835):2429–38.

O TB, C MV, Baiba B, B MC, N NA, J FC, et al. Dolutegravir Plus Lamivudine Maintains Human Immunodeficiency Virus-1 Suppression Through Week 48 in a Pilot Randomized Trial. *Clin Infect Dis.* 2018;66(11):1794–7.

Orrell C, Hagins DP, Belonosova E, Porteiro N, Walmsley S, Falcó V, et al. Fixed-dose combination dolutegravir, abacavir, and lamivudine versus ritonavir-boosted atazanavir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in previously untreated women with HIV-1 infection (ARIA): week 48 results from a randomised, open-label. *lancet HIV.* 2017;4(12):e536–46.

Kathleen S, Cissy K, Sally H, Margaret J, Evgeny V, Debbie H, et al. Integrase inhibitor versus protease inhibitor based regimen for HIV-1 infected women (WAVES): a randomised, controlled, double-blind, phase 3 study. 2016;3(9):e410–20.

Kamari E, Vanessa, Carlee M, O HC, S CJ, T BT, et al. Lower pretreatment gut integrity is independently associated with fat gain on antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2018;

Franco M, Diego R, Gianpietro G, Gianpaolo Q, Annapaola C, Claudio A, et al. Once-a-day therapy for HIV infection: a controlled, randomized study in antiretroviral-naive HIV-1-infected patients. *Antivir Ther*. 2003;8(4):339–46.

Thompson M, Orkin C, Molina J-M, Sax P, Cahn P, Squires K, et al. Once-Daily Doravirine for Initial Treatment of Adults Living With HIV-1: An Integrated Safety Analysis. *Clin Infect Dis*. 2019;

Gutierrez-Valencia A, Benmarzouk-Hidalgo OJ, Llaves S, Fernandez-Magdaleno T, Espinosa N, Viciano P, et al. Pharmacokinetic interactions between cobicistat-boosted elvitegravir and darunavir in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(3):816–9.

Spinner CD, Kummerle T, Krznicar I, Degen O, Schwerdtfeger C, Zink A, et al. Pharmacokinetics of once-daily dolutegravir and ritonavir-boosted darunavir in HIV patients: the DUALIS study. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(9):2679–81.

Martin M, Bach-Yen N, Eduardo G, Fernando M, Winai R, Colin K, et al. Sustained antiretroviral effect of raltegravir after 96 weeks of combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;52(3):350–6.

Eduardo G, Martin M, Winai R, Graham S, Guillermo P, O M-RJ, et al. Sustained Efficacy and Safety of Raltegravir After 5 Years of Combination Antiretroviral Therapy as Initial Treatment of HIV-1 Infection. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;61(1):73–7.

Gutierrez-Valencia A, OJ B-H, Rivas-Jeremías I, Espinosa N, Trujillo-Rodríguez M, Fernandez-Magdaleno T, et al. Viral Kinetics in Semen With Different Antiretroviral Families in Treatment-Naive Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients: a Randomized Trial. *Clin Infect Dis*. 2017;65(4):551-556.

Orkin C, Clumeck N, PM G, al et. Week 144 efficacy and safety data: Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir DF (Stribild) demonstrates durable efficacy 245 and differentiated safety compared to Atazanavir boosted by Ritonavir plus Emtricitabine/Tenofovir DF at week 144 in treatme. *HIV Med*. 2014;

Rima K, E AM, J MD, Tiffany B, W FM, Javier S, et al. Week 144 resistance analysis of elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF versus atazanavir+ritonavir+emtricitabine/tenofovir DF in antiretroviral-naive patients. *HIV Clin Trials*. 2014;15(5):218–30.

Kulkarni R, SL H, Cao H, Chang S, MD M, KL W. Week 48 resistance analysis of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir DF versus Atazanavir + Ritonavir + Emtricitabine/Tenofovir DF in HIV-1 infected women (WAVES study GS-US-236-0128). *HIV Clin Trials*. 2017;18(4):164-173.

Orkin C, Rockstroh J, DeJesus E, Henry K, Molina J, Gathe J. Week 96 efficacy and safety data: elvitegravir/cobicistat/ emtricitabine/tenofovir DF (Quad) compared to atazanavir boosted by ritonavir plus emtricitabine/tenofovir DF in treatment-naive HIV-1-infected patients. *HIV Med*. 2013;14:56.

Gotuzzo E, Markowitz M, Ratanasuwan W, Smith G, Prada G, Morales-Ramirez JO, et al. Sustained efficacy and safety of raltegravir after 5 years of combination antiretroviral therapy as initial treatment of HIV-1 infection: final results of a randomized, controlled, phase II study (Protocol 004). *J Acquir Immune Defic Syndr* [internet]. 2012;61(1):73–7.

Markowitz M, Nguyen B-Y, Gotuzzo E, Mendo F, Ratanasuwan W, Kovacs C, et al. Sustained antiretroviral effect of raltegravir after 96 weeks of combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* [internet]. 2009;52(3):350–6.

Sax PE, DeJesus E, Crofoot G, Ward D, Benson P, Dretler R, et al. Bictegravir versus dolutegravir, each with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet HIV* [internet]. 2017;4(4):e154–60. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28219610>

IKKE LÆNGERE
GÆLDENDE

5 Bilag 5: Studiekarakteristika

Tabel 11. Studiekarakteristika for inkluderede studier.

Studie	Tredje stof	Backbone	Antal randomiserede	Design	Opstart, årstal	Setting
Protocol 004-II NCT00100048 Markowitz, 2007 [31] Murray, 2007 [38]	RAL	TDF+3TC	201 I alt 5 studiearme: RAL 400 bid: 41 RAL 600 bid: 40 EFV: 39 (38 modtog behandling) RAL 100 bid: 39 RAL 200 bid: 40	Fase 2 Dobbelt-blindet	2005	29 sites i USA, Canada, Latinamerika, Thailand, Australien fra den 14. juni 2005 til den 4. oktober 2006
	EFV	TDF+3TC	Forud for studiet var 35 patienter blevet behandlet med raltegravir monoterapi i 10 dage			
STARTMRK NCT00369941 Lennox, 2009 [29] Lennox, 2010 [28] Rockstroh, 2011 [46] DeJesus, 2012 [18] Rockstroh, 2013 [45] Serrano-Villar, 2017 [51]	RAL	TDF+FTC	566 RAL: 282 EFV: 284	Fase 3 Dobbelt-blindet	2006	Australien, Brasilien, Canada, Chile, Colombia, Frankrig, Tyskland, Indien, Italien, Mexico, Peru, Spanien, Thailand, USA
	EFV	TDF+FTC				
ALTAIR NCT00335322 Puls, 2010 [41] Trevillyan, 2018 [56]	EFV	FTC+TDF	329 patienter i alt (ITT: 322), 7 tilbagetrak samtykke før behandling startede EFV: 114 ATV/r: 105 ZVD/ABC: 103	Fase 4 Ikke-blindet	2007	36 sites i Asien, Australien, Europa, Nordamerika, Latinamerika
	ATV/r	FTC+TDF				
	ZVD/ABC	FTC+TDF				
A5202 NCT00118898 Daar, 2011 [19] Sax, 2011 [50] Bednasz, 2019 [37]	ATV/r	ABC+3TC el. TDF+FTC	1857 EFV+ABC+3TC: 465 EFV+TDF+FTC: 464 ATV/r+ABC+3TC: 463 ATV/r+TDF+ FTC: 465	Fase 3b Ikke-blindet på 3 stof. Blindet på backbone	2005	USA, Puerto Rico
	EFV	ABC+3TC el. TDF+FTC				

Tabel 11 fortsat.

Studie	Tredje stof	Backbone	Antal randomiserede	Design	Opstart, årstal	Setting
NCT00280969 Honda, 2011 [24]	ATZ/r	ABC+3TC	71	Fase 3 Ikke-blindet	2005 - 2007	Japan
	EFV	ABC+3TC	ATZ/r: 36 EFV: 35			
NCT00869557 Cohen, 2011 [16]	EVG/c	FTC+TDF	71	Fase 2 Dobbelt-blindet	2009	-
	EFV	FTC+TDF	EVG/C: 48 EFV: 23			
EudraCT 2007-007934-21 Albini, 2012 [26] Gotti, 2012 [23]	ATV/r	FTC+TDF	91	- Ikke-blindet	2007	Italien
	EFV	FTC+TDF	ATV/r: 48 EFV: 43			
GS-US-236-0103 NCT01106586 DeJesus, 2012 [17] Rockstroh, 2013 [44] Kulkarni, 2014 [25]	EVG/c	FTC+TDF	715	Fase 3 Dobbelt-blindet	2010	Australien, Europa, Nordamerika, Thailand
	ATV/r	FTC+TDF	EVG/c: 353 ATV/r: 355			
METABOLIK ingen NCT eller EudraCT nummer Aberg, 2012 [15]	DRV/r	TDF+FTC	65	Fase 4 Ikke-blindet	-	-
	ATV/r	TDF+FTC	DRV/r: 34 ATV/r: 31			
GS-US-236-0102 (Study 102) NCT01095796 Sax, 2012 [49] Zolopa, 2013 [65] Wohl, 2014 [62]	EVG/c	FTC+TDF	707	Fase 3 Dobbelt-blindet	2010	Nordamerika
	EFV	FTC+TDF	EVG/c: 353 EFV: 354			
SPRING-1 NCT00951015 van Lunzen, 2012 [57] Stellbrink, 2013 [54]	DTG	ABC+3TC el. FTC+TDF	208	Fase 2b Ikke-blindet for DTG vs. EFV. Blindet inden for dosis af DTG	2009	Frankrig, Tyskland, Italien, Rusland, Spanien, USA
	EFV	ABC+3TC el. FTC+TDF	DTG 10 mg: 53 DTG 25 mg: 51 DTG 50 mg: 51 EFV: 50			

Tabel 11 fortsat.

Studie	Tredje stof	Backbone	Antal randomiserede	Design	Opstart, årstal	Setting
SINGLE NCT01263015 Walmsley, 2013 [60] Walmsley, 2015[61] Tebas, 2015 [55] Blanco, 2018 [66]	DTG	ABC+3TC	844	Fase 3 Dobbelt-blindet	2011	Nordamerika, Europa og Australien
	EFV	TDF+FTC	DTG: 422 EFV: 422			
SPRING-2 NCT01227824 Raffi 2013a [43] Raffi 2013b [42]	DTG	FTC+TDF el. ABC+3TC	822	Fase 3 Dobbelt-blindet	2010	100 sites i USA, Canada, Europa, Australien
	RAL	FTC+TDF el. ABC+3TC	DTG: 411 RAL: 411			
ATADAR NCT01274780 Martinez, 2014 [32] Martinez, 2015 [33] Gonzales- Cordon, 2018 [22]	ATV/r	TDF + FTC	180	Fase 4 Ikke-blindet	2011	16 centre i Spanien
	DRV/r	TDF + FTC	ATZ/r: 91 DRV/r: 89			
FLAMINGO NCT01449929 Clotet, 2014 [69] Molina, 2015 [36]	DTG	ABC+3TC el. TDF+FTC	488	Fase 3b	2011	Frankrig, Tyskland, Italien, Puerto Rico, Rumænien, Rusland, Spanien, Schweiz, USA
	DRV/r	ABC+3TC el. TDF+FTC	DTG: 243 DRV/r: 245			
Study A5257 NCT00811954 Lennox, 2014 [30] Bhagwat, 2017 [48] Bhagwat, 2018 [59]	ATV/r	FTC+TDF	1814	Fase 3 Ikke-blindet	2009	57 sites i USA og Puerto Rico
	RAL	FTC+TDF	ATV/r: 605 RAL: 603			
	DRV/r	FTC+TDF	DRV/r: 601			
Advanz-3 NCT00532168 Miro, 2015 [34]	EFV	FTC+TDF	89	- Ikke-blindet	2007	Spanien
	ATV/r	FTC+TDF	EFV:29 ATV/r:30			
	LPV/r	FTC+TDF	LPV/r: 30			

Tabel 11 fortsat.

Studie	Tredje stof	Backbone	Antal randomiserede	Design	Opstart, årstal	Setting
WAVES NCT01705574 Squires, 2016 [52] Kulkarni, 2017 [27]	EVG/c	FTC+TDF	575	Fase 3 Dobbelt-blindet	2012	Belgien, Den Dominikanske Republik, Frankrig, Italien, Mexico, Portugal, Puerto Rico, Rusland, Thailand, Uganda, UK, USA
	ATV/r	FTC+TDF	EVG/c: 289 ATV/r: 286			
ARIA NCT01910402 Orrell, 2017 [40]	DTG	ABC+3TC	499	Fase 3b Ikke-blindet	2013	Nordamerika, Sydamerika, Europa, Afrika, Asien
	ATV/r	TDF+FTC	DTG: 250 ATV/r: 249			
ONCEMRK Cahn 2017 [67] Cahn 2018 [68]	RAL 1200	TDF-FTC	Total: 797	Fase 3 Dobbeltblindet Non-inferioritet	2014	139 centre i 23 lande i Afrika, Asien, Australien, Europa, Nordamerika og Sydamerika
	RAL400 bid	TDF-FTC	RAL1200: 533 (2 ikke behandlede) RAL400 bid: 269 (3 ikke behandlede)			
GEMINI-1 NCT02831673 Cahn, 2019 [14]	DTG	3TC	714	Fase 3 Dobbelt-blindet	2016	192 centre i 21 lande (Argentina, Australien, Belgien, Canada, Frankrig, Tyskland, Italien, Mexico, Holland, Peru, Polen, Portugal, Rumænien Rusland, Sydafrika, Spanien, Schweiz, Taiwan, USA, UK)
	DTG	TDF+FTC	DTG+3TC: 356 DTG+TDF+FTC: 358			
GEMINI-2 NCT02831764 Cahn, 2019 [14]	DTG	3TC	719	Fase 3 Dobbelt-blindet	2016	192 centre i 21 lande (Argentina, Australien, Belgien, Canada, Frankrig, Tyskland, Italien, Mexico, Holland, Peru, Polen, Portugal, Rumænien Rusland, Sydafrika, Spanien, Schweiz, Taiwan, USA, UK)
	DTG	TDF+FTC	DTG+3TC: 360 DTG+TDF+FTC: 359			
GS-US-380-1490 NCT02607956 Sax, 2017b [47] Stellbrink, 2019 [53]	BIC	FTC+TAF	657	Fase 3 Dobbelt-blindet	2015	Australien, Belgien, Frankrig, Tyskland, Italien, Spanien, UK, Den Dominikanske Republik, USA, Canada
	DTG	FTC+TAF	BIC: 327 DTG: 330			
GS-US-380-1489 NCT02607930 Gallant, 2017 [20] Wohl, 2018 [64] Wohl, 2019 [63]	BIC	TAF+FTC	631	Fase 3 Dobbelt-blindet	2015	Europa, Latinamerika og Nordamerika
	DTG	ABC+3TC	BIC: 316 DTG: 315			

Tabel 11 fortsat.

Studie	Tredje stof	Backbone	Antal randomiserede	Design	Opstart, årstal	Setting
DRIVE FORWARD NCT02275780 Molina, 2018 [35]	DOR	ABC+3TC el. FTC+TDF	769	Fase 3 Dobbelt-blindet	2014	125 centre, 15 lande (Argentina, Australien, Østrig, Canada, Chile, Danmark, Frankrig, Tyskland, Italien, Rumænien, Rusland, Sydafrika, Spanien, UK, USA)
	DRV/r	ABC+3TC el. FTC+TDF	DOR: 385 DRV/r: 384			
DRIVE-AHEAD NCT02403674 Orkin, 2019 [39]	DOR	3TC+TDF	734	Fase 3 Dobbelt-blindet	2015	Australien, Belgien, Canada, Chile, Colombia, Danmark, Tyskland, Guatemala, Honduras, Israel, Mexico, Holland, New Zealand, Peru Portugal, Puerto Rico, Rusland, Sydafrika, Spanien, Schweiz, Taiwan, Thailand, Storbritannien, USA
	EFV	FTC+TDF	DOR: 368 EFV: 366			
NCT01632345 Gatell 2019 [21]	DOR	TDF+FTC	Total: 132 DOR: 66 EFV:66	Fase 2b Dobbeltblindet	2012	63 centre i Australien, Belgien, Canada, Frankrig, Tyskland, Holland, Puerto Rico, Rumænien, Rusland, Spanien og USA.
	EFV	TDF+FTC	Forud for studiet er et 24 ugers <i>dose finding study</i> med flere doser af DOR mod EFV. Patienter der fortsætter skiftes til DOR 100 mg			
ADVANCE NCT03122262 Venter 2019 [58]	DTG	TDF+FTC	Total: 1053	Fase 3 Ublindet	2017	Sydafrika
	DTG	TAF+FTC	DTG (TAF): 351 DTG (TDF): 351			
	EFV	TDF+FTC	EFV: 351			

6 Bilag 6: Baselinekarakteristika

Table 12. Baselinekarakteristisk for inkluderede studier.

Studie	Tredje stof	Alder, gns. \pm SD og/el. median (IQR)	Mænd, n (%)	Aids-defineret sygdom, n (%)	CD4 (celler/mm ³), gns. \pm SD og/el. median (IQR)	Viral load (log/kopier/ml), gns. \pm SD og/el. median (IQR)	Mænd som har sex med mænd, n (%)	Personer som injicerer stoffer, n (%)
Protocol 004-II NCT00100048 Markowitz, 2007 [31] Murray, 2007 [38]	RAL 400 bid	35 (19-55)	37 (90,2)	12 (29,3)	338 \pm 191	4,6 \pm 0,6	NA	NA
	EFV	35 (22-54)	29 (76,3)	14 (36,8)	280 \pm 154	4,8 \pm 0,5	NA	NA
STARTMRK NCT00369941 Lennox, 2009 [29] Lennox, 2010 [28] Rockstroh, 2011 [46] DeJesus, 2012 [18] Rockstroh, 2013 [45] Serrano-Villar, 2017 [51]	RAL 400	37,6 \pm 9,0 37,0 (32-43)	227 (81)	40 (14)	218,9 \pm 124,2 212,0 (142-295)	5,0 \pm 0,6	NA	NA
	EFV	36,9 \pm 10,0 36,0 (30-42)	231 (82)	42 (15)	217,4 \pm 133,6 204,0 (136-282)	5,0 \pm 0,6	NA	NA
ALTAIR NCT00335322 Puls, 2010 [41] Trevillyan, 2018 [56]	EFV	37,3 \pm 9,0	90 (79)	NA	227 \pm 95	4,67 \pm 0,63	60 (53)	NA
	ATV/r	36,7 \pm 8,5	75 (71)	NA	NA	4,77 \pm 0,58	53 (50)	NA
A5202 NCT00118898 Daar, 2011 [19] Sax, 2011 [50] Bednasz, 2019 [37]	EFV (ABC+3TC)	37 (31-45)	367 (79)	88 (19)	225 (103-324)	4,7 (4,3-5,0)	NA	NA
	ATV/r (ABC+3TC)	38 (30-45)	388 (84)	84 (18)	236 (72-346)	4,6 (4,3-5,1)	NA	NA
	EFV (TDF+FTC)	39 (31-44)	393 (85)	71 (15)	234 (103-334)	4,7 (4,4-4,9)	NA	NA
	ATV/r (TDF/FTC)	39 (31-46)	387 (83)	69 (15)	224 (87-327)	4,7 (4,3-5,1)	NA	NA
NCT00280969 Honda, 2011 [24]	ATZ	35*	NA	NA	220 (121-323)*	4,6 (2,8-5,4)*	NA	NA
	EFV	36*	NA	NA	226 (103-324)*	4,4 (3,0-5,3)*	NA	NA
NCT00869557 Cohen, 2011 [16]	ELG/c	36*	(92)	NA	354*	4,59*	NA	NA
	EFV	35*	(91)	NA	436*	4,58*	NA	NA

Tabel 12 fortsat.

Studie	Tredje stof	Alder, gns. ± SD og/el. median (IQR)	Mænd, n (%)	Aids-defineret sygdom, n (%)	CD4 (celler/mm ³), gns. ± SD og/el. median (IQR)	Viral load (log/kopier/ml), gns. ± SD og/el. median (IQR)	Mænd som har sex med mænd, n (%)	Personer som injicerer stoffer, n (%)
EudraCT 2007-007934-21 Albini, 2012 [26] Gotti, 2012 [23]	ATV/r	45,44 ± 11,28	39 (81,3)	2 (4,35)	295,81 ± 126,18	4,59 ± 0,62	15 (31,25)	4 (8,33)
	EFV	41,68 ± 11,58	33 (76,7)	2 (5,13)	269,88 ± 111,36	4,69 ± 0,63	20 (46,51)	4 (9,30)
GS-US-236-0103 NCT01106586 DeJesus, 2012 [17] Rockstroh, 2013 [44] Kulkarni, 2014 [25]	EVG/c	38 ± 10,5	324 (92)	32 (9)	351 (262–454)	4,8 ± 0,61	274 (78)	0 (0)
	ATV/r	39 ± 9,8	316 (89)	24 (7)	366 (274–466)	4,8 ± 0,62	274 (77)	3 (1)
SPRING-1 NCT00951015 van Lunzen, 2012 [57] Stellbrink, 2013 [54]	DTG	37 (22-55)*	45 (88)	NA	327 mean 305 median	4,6 ± 0,68	NA	NA
	EFV	40 (20-79)*	44 (88)	NA	328 mean 308 median	4,5 ± 0,68	NA	NA
METABOLIK ingen NCT eller EudraCT nummer Aberg, 2012 [15]	DRV/r	36,5 (19,0-58,0)*	29 (85,3)	0	267 (10-532)*	5,0 ± 0,8	NA	NA
	ATV/r	35,0 (20,0-65,0)*	27 (87,1)	1 (3,2)	316 (39-813)*	4,6 ± 0,7	NA	NA
GS-US-236-0102 (Study 102) NCT01095796 Sax, 2012 [49] Zolopa, 2013 [65] Wohl, 2014 [62]	EVG/c	38 ± 10,4 37 (29-45)	307 (88)	28 (8)	391 ± 188,6 376 (276-487)	4,73 ± 0,6 4,75 (4,32-5,15)	278(80)	11 (3)
	EFV	38 ± 10,6 38 (30-45)	316 (90)	24 (7)	382 ± 170,2 383 (268-479)	4,78 ± 0,6 4,78 (4,37-5,15)	281 (80)	11 (3)
SINGLE NCT01263015 Walmsley, 2013 [60] Walmsley, 2015[61] Tebas, 2015 [55] Blanco, 2018 [66]	DTG	36,0 (18-68)	347 (84)	18 (4)	334,5 (19-1027)*	4,67	268 (67)	20 (5)
	EFV	35,0 (18-85)	356 (85)	17 (4)	339,0 (9-1123)*	4,70	289 (71)	9 (2)
SPRING-2 NCT01227824 Raffi 2013a [43] Raffi 2013b [42]	DTG	37 (18-68)*	348 (85)	NA	359 (276-470)*	4,52 (4,08-5,06)*	NA	NA
	RAL	35 (18-75)*	355 (86)	NA	362 (267-469)*	4,58 (4,12-5,07)*	NA	NA

Tabel 12 fortsat.

Studie	Tredje stof	Alder, gns. ± SD og/el. median (IQR)	Mænd, n (%)	Aids-defineret sygdom, n (%)	CD4 (celler/mm ³), gns. ± SD og/el. median (IQR)	Viral load (log/kopier/ml), gns. ± SD og/el. median (IQR)	Mænd som har sex med mænd, n (%)	Personer som injicerer stoffer, n (%)
ATADAR NCT01274780 Martinez, 2014 [32] Martinez, 2015 [33]	ATV/r	35 ± 8	78 (87)	NA	328 ± 205	4,8 (0,7)	NA	NA
	DRV/r	37 ± 9	78 (89)	NA	341 ± 171	4,8 (0,8)	NA	NA
ATADAR NCT01274780 Gonzales-Cordon, 2018 [22]	ATV/r	31 (26, 39))	16 (100)	NA	327 (156-429)	4,5 (4,1, 4,8)	NA	NA
	DRV/r	36 (29, 39)	17 (100)	NA	323 (260-368)	5,0 (4,3, 5,2)	NA	NA
FLAMINGO NCT01449929 Clotet, 2014 [69] Molina, 2015 [36]	DTG	34 (18-67)*	211 (87)	NA	390 (290-500)	4,49 (4,02-5,02)	NA	NA
	DRV/r	34 (19-67)*	201 (83)	NA	400 (300-530)	4,48 (4,01-5,01)	NA	NA
Study A5257 NCT00811954 Lennox, 2014 [30] Bhagwat, 2017 [48] Bhagwat, 2018 [59]	ATV/r	median 37	461 (76,2)	NA	median 309	median 4,60	330 (54,5)	1 (<1)
	RAL	median 36	455 (75,5)	NA	median 304	median 4,66	324 (53,7)	0
	DRV/r	median 37	458 (76,2)	NA	median 310	median 4,61	323 (53,7)	3 (<1)
Advanz-3 NCT00532168 Miro, 2015 [34]	EFV	39 (25-68)*	21 (72,4)	12 (41)	41 (25-66)	5,12 (4,77-5,55)	12 (41,4)	1 (3,5)
	ATV/r	38,5 (22-55)*	27 (90)	17 (57)	32 (21-59)	5,48 (5,0-5,81)	14 (46,7)	1 (3,3)
	LPV/r	36,5 (26-69)*	25 (83,3)	13 (44)	30 (18-53)	5,15 (4,77-5,61)	14 (46,7)	0 (0)
WAVES NCT01705574 Squires, 2016 [52] Kulkarni, 2017 [27]	EVG/c	34 (28-43)	0 (0)	12 (4)	344 (246-466)	4,46 (4,09-4,97)	NA	NA
	ATV/r	35 (29-42)	0 (0)	13 (5)	370 (244-489)	4,56 (4,02-5,00)	NA	NA
ARIA NCT01910402 Orrell, 2017 [40]	DTG	38,1 ± 11,15	0 (0)	11 (4)	340 (197,0-497,5)	4,410 (3,91-5,09)	1 (<1)	12 (5)
	ATV/r	37,8 ± 10,14	0 (0)	9 (4)	350 (241,0-487,0)	4,430 (3,92-5,05)	2 (1)	8 (3)
ONCEMRK Cahn 2017 [67] Cahn 2018 [68]	RAL1200	34,0 (27-42)	440 (83)	79 (15%)	380 (264-512)	4,6 (4,2-5,1)	NA	NA
	RAL400 bid	35,0 (29-44)	234 (88)	28 (11 %)	416 (275-557)	4,6 (4,1-5,1)	NA	NA

Tabel 12 fortsat.

Studie	Tredje stof	Alder, gns. ± SD og/el. median (IQR)	Mænd, n (%)	Aids-defineret sygdom, n (%)	CD4 (celler/mm ³), gns. ± SD og/el. median (IQR)	Viral load (log/kopier/ml), gns. ± SD og/el. median (IQR)	Mænd som har sex med mænd, n (%)	Personer som injicerer stoffer, n (%)
GEMINI-1 og 2 NCT02831673 NCT02831764 Cahn, 2019 [14]	DTG+ 3TC	32,0 (26-40)	603 (84)	66 (9)	462,0 ± 219,2	4,42 ± 0,66	NA	NA
	DTG+ TAF+FTC	33,0 (26-42)	619 (86)	60 (8)	461,3 ± 213,1	4,45 ± 0,65	NA	NA
GS-US-380-1490 NCT02607956 Sax, 2017b [47] Stellbrink, 2019 [53]	BIC	33 (27-46)*	280 (88)	24 (8)	440 (289-591)	4,43 (3,95-4,90)	237 (74)	3 (1)
	DTG	34 (27-46)*	288 (89)	26 (8)	441 (297-597)	4,45 (4,03-4,84)	250 (77)	6 (2)
GS-US-380-1489 NCT02607930 Gallant, 2017 [20] Wohl, 2018 [64] Wohl, 2019 [63]	BIC	31 (18-71)*	285 (90,8)	12 (4)	443 (299-590)	4,42 (4,03-4,87)	NA	NA
	DTG	32 (18-68)*	282 (89,5)	15 (5)	450 (324-608)	4,51 (4,04-4,87)	NA	NA
DRIVE FORWARD NCT02275780 Molina, 2018 [35]	DOR	33,0 (27-41)	319 (83)	36 (9)	410 (299-550)	4,4 (4,0-4,9)	NA	NA
	DRV/r	34,0 (27-43)	326 (85)	37 (10)	393 (257-547)	4,4 (4,0-4,8)	NA	NA
DRIVE-AHEAD NCT02403674 Orkin, 2019 [39]	DOR	32,0 (18-70)*	305 (84)	46 (13)	414 (19-1399)*	4,4 (2,4-6,1)*	NA	NA
	EFV	30,0 (18-69)*	311 (85)	53 (15)	388 (19-1452)*	4,5 (2,6-6,4)*	NA	NA
NCT01632345 Gatell 2019 [21]	DOR							
	EFV	34 (20-57)	101 (93,5)	7 (6,5)	448 ± 189	4,6 ± 0,72	NA	NA
ADVANCE NCT03122262 Venter 2019 [58]	DTG (TAF)	33±7,8	137 (39)	NA	349±225,3	NA	NA	NA
	DTG (TDF)	32±8,1	143 (41)	NA	323±234,3	NA	NA	NA
	EFV	32±7,4	150 (43)	NA	337±221,6	NA	NA	NA

ABC: abacavir. ATV: atazanavir. ATV/r: ritonavir-boostet atazanavir. ATV/c: cobicistat-boostet atazanavir. BIC: bicitgravir. DOR: doravirin. DRV: darunavir. DRV/r: ritonavir-boostet darunavir. DRV/c: cobicistat-boostet darunavir. DTG: dolutegravir. EFV: efavirenz. EVG/c: elvitegravir/cobicistat. RAL: raltegravir. FTC: emtricitabin. TAF: Tenofovir alafenamid fumerate. TDF: Tenofovir disoproxil fumerate. ZVD: zidovudin. 3TC: lamivudin.

7 Bilag 7: Dataekstraktion

7.1 Data til kvantitative analyser - viral suppression, behandlingsophør og bivirkninger

Tablet 13. Dataekstraktion fra inkluderede studier.

Studie	I	C	O	Uge 48		Uge 96		Anvendt analysemetode ITT/per-protokol, evt. afvigelse fra effekt målet måleenhed, justeringer.	
				Rate % (n/N)		Rate % (n/N)			
				I	C	I	C		
Protocol 004-II NCT00100048 Markowitz, 2007 [31]	RAL 400 bid	EFV	Viral suppression	88(36/41)	87 (33/38)	NA	NA	MITT, suppression bestemt ved først hiv-1 RNA < 400 og dernæst < 50 kopier/ml, non-completer equals failure (NC=F), missing equals failure (M=F)	
			Beh.oph. pga. AE'er	(0/41)	(0/38)	NA	NA		MITT
			Bivirkninger	46,3 (19/41)	71,1 (27/38)	NA	NA		MITT
STARTMRK NCT00369941 Lennox, 2009 [29] Lennox, 2010 [28]	RAL 400 bid	EFV	Viral suppression	86,1 (241/281)	81,9 (230/282)	81 (/281)	79 (/282)	Per protokol, suppression bestemt ved hiv-1 RNA < 50 kopier/ml, NC=F, M=F	
			Beh.oph. pga. AE'er	3,2 (9/281)	6,0 (17/282)	4 (11/281)	6 (17/282)	Per protokol, ≥ 1 AE	
			Bivirkninger	44,1 (124/281)	77,0 (217/282)	47 (132/281)	78 (220/282)	Per protokol	
ALTAIR NCT00335322 Puls, 2010 [41]	EFV	ATV/r	Viral suppression	(97/114)	(93/105)	NA	NA	ITT, ikke FDA snapshot suppression bestemt ved hiv-1 RNA < 50 kopier/ml (M=F)	
			Beh.oph. pga. AE'er	(6/114)	(5/105)	NA	NA	ITT	
			Bivirkninger	NA	NA	NA	NA		
A5202 NCT00118898 Daar, 2011 [19]	ATV/r	EFV	Viral suppression	NA	NA	NA	NA	Ikke FDA snapshot, ikke ITT, Kun completers analyseret. Stor del manglende data og mange skift af 3. stof.	
			Beh.oph. pga. AE'er	NA	NA	NA	NA		
			Bivirkninger	NA	NA	NA	NA		

Tabel 13 fortsat.

Studie	I	C	O	Uge 48		Uge 96		Anvendt analysemetode ITT/per-protokol, evt. afvigelse fra effektmålet måleenhed, justeringer.
				Rate % (n/N)		Rate % (n/N)		
				I	C	I	C	
NCT00280969 Honda, 2011 [24]	EFV	ATV	Viral suppression	77,8 (28/36)	77,1 (27/35)	55,6 (20/36)	68,6 (24/35)	ITT, missing equals failure (M=F)
			Beh.oph. pga. AE'er	NA	NA	NA	NA	
			Bivirkninger	NA	NA	NA	NA	
NCT00869557 Cohen 2011 [16]	EVG/c	EFV	Viral suppression	83 (40/48)	83 (19/23)	NA	NA	ITT, suppression bestemt ved hiv-1 RNA < 50 kopier/ml, M=F
			Beh.oph. pga. AE'er	0 (0/48)	(1/23)	NA	NA	
			Bivirkninger	46 (22/48)	57 (13/23)	NA	NA	
EudraCT 2007-007934-21 Albini, 2012 [26] Gotti, 2012 [23]	ATV/r	EFV	Viral suppression	NA	NA	NA	NA	Det angives at alle patienter havde virologisk succes, men samtidig står der at 14-23% droppede ud.
			Beh.oph. pga. AE'er	12,5 (6/48)	18,6 (8/43)	NA	NA	
			Bivirkninger	NA	NA	NA	NA	
GS-US-236-0103 NCT01106586 DeJesus, 2012 [17] Rockstroh, 2013 [44] Kulkarni, 2014 [25]	EVG/c	ATV/r	Viral suppression	89,5 (316/353)	86,8 (308/355)	83,3 (294/353)	82,3 (292/355)	Snapshot analyse på ITT population Ophør pga. behandlings-emergent AE
			Beh.oph. pga. AE'er	3,7 (13/353)	5,1 (18/355)	4,2 (15/353)	5,9 (21/353)	
			Bivirkninger	NA	NA	NA	NA	
METABOLIK ingen NCT eller EudraCT nummer Aberg, 2012 [15]	DRV/r	ATV/r	Viral suppression	76,5	71,0	NA	NA	<i>Confirmed virologic response</i> (CVR; hiv-1 RNA < 50 kopier/ml, bestemt ved to efter hinanden målinger med mindst 14 dages mellemrum)
			Beh.oph. pga. AE'er	NA	NA	NA	NA	
			Bivirkninger	44,1 (15/34)	71,0 (22/31)	NA	NA	

Tabel 13 fortsat.

Studie	I	C	O	Uge 48		Uge 96		Anvendt analysemetode ITT/per-protokol, evt. afvigelse fra effektmålet måleenhed, justeringer.
				Rate % (n/N)		Rate % (n/N)		
				I	C	I	C	
SPRING-1 NCT00951015 van Lunzen, 2012 [57] Stellbrink, 2013 [54]	DTG	EFV	Viral suppression	90 (46/51)	82 (41/50)	88 (45/51)	72 (36/50)	ITT-exposed US Food and Drug Administration time to loss of virological response (TLOVR) algorithm
			Beh.oph. pga. AE'er	2 (1/51)	8 (4/50)	4 (2/51)	10 (5/50)	
			Bivirkninger	45 (23/51)	58 (29/50)	55 (28/51)	62 (31/50)	Any drug-related event in at least 5% (3% ved uge 96) of participants in one or more treatment groups (all grades).
SINGLE NCT01263015 Walmsley, 2013 [60] Walmsley, 2015 [61]	DTG	EFV	Viral suppression	88 (364/414)	81 (338/419)	80 (/414)	72 (/419)	ITT, FDA snapshot
			Beh.oph. pga. AE'er	2 (10/414)	10 (42/419)	3 (13/414)	11 (48/419)	ITT uge 96
			Bivirkninger	43	66	44	67	ITT
SPRING-2 NCT01227824 Raffi 2013a [43] Raffi 2013b [42]	DTG	RAL	Viral suppression	88 (361/411)	85 (351/411)	81 (332/411)	76 (314/411)	ITT, FDA Snapshot
			Beh.oph. pga. AE'er	2,4 (10/411)	1,7 (7/411)	2,4 (10/411)	2,4 (10/411)	ITT
			Bivirkninger	NA	NA	NA	NA	ITT
GS-US-236-0102 (Study 102) NCT01095796 Sax, 2012 [49] Zolopa, 2013 [65]	EVG/c	EFV	Viral suppression	87,6 (305/348)	84,1 (296/352)	84,2 (293/348)	81,5 (287/352)	ITT, FDA Snapshot
			Beh.oph. pga. AE'er	3,7 (13/348)	5,1 (18/352)	4,9 (17/348)	6,8 (24/352)	ITT
			Bivirkninger	NA	NA	NA	NA	
ATADAR NCT01274780 Martinez, 2015 [33]	ATV/r	DRV/r	Viral suppression	NA	NA	62 (56/90)	70 (62/88)	Free of treatment failure (inkluderer progression to AIDS). Der er ingen info om, hvor mange der oplever progression to AIDS.
			Beh.oph. pga. AE'er	NA	NA	7,8 (7/91)	5,7 (5/89)	ITT
			Bivirkninger	NA	NA	NA	NA	

Tabel 13 fortsat.

Studie	I	C	O	Uge 48			Uge 96			Anvendt analysemetode ITT/per-protokol, evt. afvigelse fra effektmålet måleenhed, justeringer.	
				Rate % (n/N)			Rate % (n/N)				
				I	C		I	C			
FLAMINGO NCT01449929 Clotet 2014 [69] Molina 2015 [36]	DTG	DRV/r	Viral suppression	90 (217/242)	83 (200/242)		80 (194/242)	68 (164/242)		ITT-exposed, FDA Snapshot	
			Beh.oph. pga. AE'er	1,2 3/243	3,7 9/242		2,5% (6/243)	5,4% (12/242)			
			Bivirkninger	NA	NA		NA	NA			
Study A5257 NCT00811954 Lennox, 2014 [30]	AT V/r	RA L	DR V/r	Viral suppression	NA	NA	NA	62,6	79,8	72,7	Snapshot approach, M=F
				Beh.oph. pga. AE'er	NA	NA	NA	13,9 (/605)	0,9 (/603)	4,7 (/601)	ITT
				Bivirkninger	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
Advanz-3 NCT00532168 Miro, 2015 [34]	EFV	ATV/r	Viral suppression	64,3 (18/28)	56,7 (17/30)		NA	NA			
			Beh.oph. pga. AE'er	3,6 (1/28)	10,0 (3/30)		NA	NA			
			Bivirkninger	46,4 (13/28)	37 (11/30)		NA	NA			
WAVES NCT01705574 Squires, 2016 [52] Kulkarni, 2017 [27]	EVG/c	ATV/r	Viral suppression	87,2 (252/289)	80,8 (231/286)		NA	NA		ITT, FDA Snapshot	
			Beh.oph. pga. AE'er	1,7 (5/289)	6,6 (19/286)		NA	NA			
			Bivirkninger	28,4 (82/289)	48,6 (139/286)		NA	NA			
ARIA Orrell, 2017 [40]	DTG	ATV/r	Viral suppression	82 (203/248)	71 (176/247)		NA	NA		ITT-exposed, FDA snapshot	
			Beh.oph. pga. AE'er	4 (10/248)	7 (17/247)		NA	NA			
			Bivirkninger	33 (83/248)	49 (121/247)		NA	NA		Lægemiddel-relateret AE	

Tabel 13 fortsat.

Studie	I	C	O	Uge 48		Uge 96		Anvendt analysemetode ITT/per-protokol, evt. afvigelse fra effekt målet måleenhed, justeringer.
				Rate % (n/N)		Rate % (n/N)		
				I	C	I	C	
ONCEMRK NCT02131233 Cahn 2017 Cahn 2018 [67,68]	RAL120 0	RAL400	Viral suppression	89 (472/531)	88 (235/266)	82,7 (439/531)	80,8 (215/266)	Ved uge 48: HIV-RNA≤40 kopier pr. ml Ved uge 96: HIV-RNA≤50 kopier pr. ml (NC=F)
			Beh.oph. pga. AE'er	1 (6/531)	2 (6/266)	1,3 (7/531)	2,6 (7/266)	Discontinued study because of adverse event or death
			Bivirkninger	24 (130/531)	26 (68/266)	26 (138/531)	26,7 (71/266)	
GEMINI-1 NCT02831673 Cahn, 2019 [14]	DTG+ 3TC	DTG+ TAF+F TC	Viral suppression	90 (320/356)	93 (332/358)	NA	NA	ITT-exposed, FDA snapshot
			Beh.oph. pga. AE'er	2 (7/356)	2 (8/358)	NA	NA	ITT-exposed
			Bivirkninger	20 (71/356)	26 (94/358)	NA	NA	ITT-exposed
GEMINI-2 NCT02831764 Cahn, 2019 [14]	DTG+ 3TC	DTG+ TAF+F TC	Viral suppression	93 (335/360)	94 (337/359)	NA	NA	ITT-exposed, FDA snapshot
			Beh.oph. pga. AE'er	2 (8/360)	2 (8/359)	NA	NA	ITT-exposed
			Bivirkninger	15 (55/360)	21 (75/359)	NA	NA	ITT-exposed
GS-US-380-1490 NCT02607956 Sax, 2017b [47] Stellbrink, 2019 [53]	BIC	DTG	Viral suppression	89,4 (286/320)	92,9 (302/325)	84,1 (269/320)	86,5 (281/325)	ITT, Snapshot
			Beh.oph. pga. AE'er	1,6 (5/320)	0,3 (1/325)	2,0 (6/320)	1,5 (5/325)	
			Bivirkninger	17,8 (57/320)	25,5 (83/325)	20,0 (64/320)	28,3 (92/325)	
GS-US-380-1489 NCT02607930 Gallant, 2017 [20] Wohl, 2019 [63]	BIC (TDF+F TC)	DTG (ABC+3 TC)	Viral suppression	92,4 (290/314)	93 (293/315)	88 (276/314)	90 (283/315)	ITT, FDA Snapshot
			Beh.oph. pga. AE'er	0	1 (4/315)	0	2 (5/315)	
			Bivirkninger	26 (82/314)	40 (127/315)	28 (89/314)	40 (127/315)	

Tabel 13 fortsat.

Studie	I	C	O	Uge 48			Uge 96			Anvendt analysemetode ITT/per-protokol, evt. afvigelse fra effekt målet måleenhed, justeringer.	
				Rate % (n/N)			Rate % (n/N)				
				I	C		I	C			
DRIVE FORWARD NCT02275780 Molina, 2018 [35]	DOR	DRV/r	Viral suppression	84 (321/383)	80 (306/383)		NA	NA	ITT, FDA Snapshot		
			Beh.oph. pga. AE'er	2 (6/383)	3 (12/383)		NA	NA	ITT		
			Bivirkninger	31 (117/383)	32 (123/383)		NA	NA	ITT		
DRIVE-AHEAD NCT02403674 Orkin, 2019 [39]	DOR	EFV	Viral suppression	84,3 (307/364)	80,8 (294/364)		NA	NA	ITT, FDA Snapshot		
			Beh.oph. pga. AE'er	3,0 (11/364)	6,6 (24/364)		NA	NA			
			Bivirkninger	31,0 (113/364)	62,9 (229/364)		NA	NA			
NCT01632345 Gatell 2019 [21]	DOR	EFV	Viral suppression	NA	NA		81/108	82/108	FDA snap-shot approach (HIV RNA \leq 40 kopier pr. ml)		
			Beh.oph. pga. AE'er	NA	NA		4,6 (5/108)	10,2 (11/108)			
			Bivirkninger	NA	NA						
ADVANCE NCT03122262 Venter 2019 [58]	DT G + TAF	DT G + TDF	EFV	Viral suppression	84 (294/351)	85 (298/351)	79 (276/351)	NA	NA	NA	Adjusted FDA snap-shot Det er uklart om og hvordan den er forskellig fra FDA snapshot
				Beh.oph. pga. AE'er	(1/351)	(0/351)	(10/351)	NA	NA	NA	Discontinued study because of adverse event
				Bivirkninger	(185/351)	(227/351)	(251/351)	NA	NA	NA	Drug related grade 1-4 events

7.2 Resistens

Tabel 14. Resistensdata for sammenligninger mellem ATV/r og EFV

Resistens (sammenlignende studier mellem atazanavir/ritonavir og efavirenz)								
Studie	Sammenligning	Uge 48			Uge 96			Mutationstype
		Alle	Backbone	3. stof	Alle	Backbone	3. stof	
ALTAIR	ATV/r	1/105	1/105	0/105	-	-	-	NRTI: M184V, M184I;
	EFV	2/114	1/114	1/114	-	-	-	NRTI: N184V/I, NNRTI: K103N
A5202	ATV/r	-	-	-	17/928	16/928	1/928	NRTI: m184v, k65r, L74i, PI: n88s
	EFV	-	-	-	68/929	36/929	68/92	NRTI: m184v, k65r, L74i, NA: K103N, Y181C, L100I, G190A,
Honda 2011	ATV/r	Ingen informationer om resistens						
	EFV							
EudraCT 2007-007934-21	ATV/r	Ingen informationer om resistens						
	EFV							
Advanz-3	ATV/r	Ingen informationer om resistens						
	EFV							

Tabel 15. Resistensdata for sammenligninger mellem EVG/c og EFV

Resistens (sammenlignende studier mellem elvitegravir/cobicistat og efavirenz)								
Studie	Sammenligning	Uge 48			Uge 96			Mutationstype
		Alle	Backbone	3. stof	Alle	Backbone	3. stof	
Cohen 2011	EVG/c	Ingen informationer om resistens						
	EFV							
GS-US-236-0102	EVG/c	8/348	8/348	7/348	10/348	10/348	9/348	NRTI: M184V, K65R, INSTI: E92Q, T66I, Q148R, N155H
	EFV	8/352	2/352	8/352	10/352	3/352	9/352	NRTI: M184V, K65R, NNRTI : K103N, K101E, V108L,

Tabel 16. Resistensdata for sammenligninger mellem EVG/c og ATV/r

Resistens (sammenlignende studier mellem elvitegravir/cobicistat og atazanavir/ritonavir)								
Studie	Sammenligning	Uge 48			Uge 96			Mutationstype
		Alle	Backbone	3. stof	Alle	Backbone	3. stof	
GS-US-236-0103	EVG/c	5/353	4/353	4/353	6/353	5/353	4/353	NRTI: M184V, K65R, INSTI: E92Q, T66I, Q148R, N155H
	ATV/r	0/355	0/355	0/355	0/355	0/355	0/355	
WAVES	EVG/c	0/289	0/289	0/289	-	-	-	
	ATV/r	3/286	3/286	0/286	-	-	-	M184V/I

Tabel 17. Resistensdata for sammenligninger mellem DRV/r og ATV/r

Resistens (sammenlignende studier mellem darunavir/ritonavir og atazanavir/ritonavir)								
Studie	Sammenligning	Uge 48			Uge 96			Mutationstype
		Alle	Backbone	3. stof	Alle	Backbone	3. stof	
METABOLIK	DRV/r	Ingen informationer om resistens						
	ATV/r							
ATADAR	DRV/r	-	-	-	0/88	0/88	0/88	
	ATV/r				0/90	0/88	0/88	
Study A5257	DRV/r	-	-	-	3/601	3/601	0/601	NRTI: emtricitabine resistens
	ATV/r				8/605	8/605	0/605	NRTI: emtricitabine og/eller tenofovir resistens

Tabel 18. Resistensdata for sammenligninger mellem DTG og DRV/r

Resistens (sammenlignende studier mellem dolutegravir og darunavir/ritonavir)								
Studie	Sammenligning	Uge 48			Uge 96			Mutationstype
		Alle	Backbone	3. stof	Alle	Backbone	3. stof	
FLAMINGO	DTG	0/243	0/243	0/243	0/243	0/243	0/243	
	DRV/r	0/242	0/242	0/242	0/242	0/242	0/242	

Table 19. Resistensdata for sammenligninger mellem DTG og EFV

Resistens (sammenlignende studier mellem dolutegravir og efavirenz)								
Studie	Sammenligning	Uge 48			Uge 96			Mutationstype
		Alle	Backbone	3. stof	Alle	Backbone	3. stof	
SPRING 1	DTG	0/51			0/51			
	EFV	0/50			0/50			
SINGLE	DTG	0/414	0/414	0/414	0/414	0/414	0/414	
	EFV	5/419	1/419	4/419	7/419	1/419	6/419	NRTI: K65K/R NNRTI: K101E, K103N, G190G/A
ADVANCE	DTG	1/702	1/702	0/702	-	-	-	NRTI: M184V
	EFV	4/351	4/351	3/351	-	-	-	NRTI: M184V, K65R, D76N, K70E NNRTI: K103N, V106M, V108I, H221Y, P225H

Table 20. Resistensdata for sammenligninger mellem DTG og RAL

Resistens (sammenlignende studier mellem dolutegravir og raltegravir)								
Studie	Sammenligning	Uge 48			Uge 96			Mutationstype
		Alle	Backbone	3. stof	Alle	Backbone	3. stof	
SPRING-2	DTG	0/411	0/411	0/411	0/411	0/411	0/411	
	RAL 400	3/411	3/411	1/411	4/411	4/411	1/411	INSTI: T97T/A, E138E/D, N155H NRTI: M184V, M184M/V, M184M/I, K65K/R, K70K/E, A62A/V* *ikke medtaget

Tabel 21. Resistensdata for sammenligninger mellem DTG og ATV/r

Resistens (sammenlignende studier mellem dolutegravir og atazanavir/ritonavir)								
Studie	Sammenligning	Uge 48			Uge 96			Mutationstype
		Alle	Backbone	3. stof	Alle	Backbone	3. stof	
ARIA	DTG	0/248	0/248	0/248				
	ATV/r	1/247	1/247	0/247				NRTI: M184V

Tabel 22. Resistensdata for sammenligninger mellem RAL og ATV/r

Resistens (sammenlignende studier mellem raltegravir og atazanavir/ritonavir)								
Studie	Sammenligning	Uge 48			Uge 96			Mutationstype
		Alle	Backbone	3. stof	Alle	Backbone	3. stof	
Study A5257	RAL 400				18/603	17/603	11/603	NRTI: M184V + TDF resistens INSTI: N155H,E92Q,Q138K, V151I E157Q, G163R
	ATV/r				8/605	0/605	8/605	NRTI: M184V+ TDF resistens

Tabel 23. Resistensdata for sammenligninger mellem DRV/r og RAL

Resistens (sammenlignende studier mellem darunavir/ritonavir og raltegravir)								
Studie	Sammenligning	Uge 48			Uge 96			Mutationstype
		Alle	Backbone	3. stof	Alle	Backbone	3. stof	
Study A5257	DRV/r				3/601	3/601	0/601	
	RAL 400				18/603	17/603	11/603	

Tabel 24. Resistensdata for sammenligninger mellem RAL og EFV

Resistens (sammenlignende studier mellem raltegravir og efavirenz)								
Studie	Sammenligning	Uge 48			Uge 96			Mutationstype
		Alle	Backbone	3. stof	Alle	Backbone	3. stof	
Protokol 004-II	RAL 400	Not applicable (NA)			NA			
	EFV	1/38	1/38	1/38				NRTI: K65R NNRTI: G90I
STARTMRK	RAL 400	4/281	3/281	4/281	6/281	5/281	4/28	INSTI: G140S, Q148H/R, Y143Y/H, E92Q, Y143R, T97A NRTI: M184V
	EFV	3/282	1/282	3/282	5/282	2/282	5/282	NNRTI: K103N, V106V/M, V108I, P225H NRTI: M184V

Tabel 25. Resistensdata for sammenligninger mellem RAL400 og RAL1200

Resistens (sammenlignende studier mellem raltegravir 400 bid og raltegravir 1200)								
Studie	Sammenligning	Uge 48			Uge 96			Mutationstype
		Alle	Backbone	3. stof	Alle	Backbone	3. stof	
ONCEMRK	RAL 400	0	0	0	2/266	2/266	2/266	INSTI: T97A, I203M, N255H, I203M, NRTI: K65K/R, M184I, L74I, M184V, D67D/N
	RAL 1200	1%	?	1%	4/531	4/531	4/531	INSTI: N155H, E92Q, NRTI: M184V, M184M/I/V

Tabel 26. Resistensdata for sammenligninger mellem DTG (2-stof) og DTG

Resistens (sammenlignende studier mellem dolutegravir (2-stof) og dolutegravir (3-stof))								
Studie	Sammenligning	Uge 48			Uge 96			Mutationstype
		Alle	Backbone	3. stof	Alle	Backbone	3. stof	
GEMINI-1 og 2	DTG 2 stof	0/716	0/716	0/716				
	DTG	0/717	0/717	0/717				

Tabel 27. Resistensdata for sammenligninger mellem BIC og DTG

Resistens (sammenlignende studier mellem bictegravir og dolutegravir)								
Studie	Sammenligning	Uge 48			Uge 96			Mutationstype
		Alle	Backbone	3. stof	Alle	Backbone	3. stof	
GS-US-380-1490	BIC	0/320	0/320	0/320	0/320	0/320	0/320	
	DTG	0/325	0/325	0/325	0/325	0/325	0/325	
GS-US-380-1489	BIC	0/314	0/314	0/314	0/314	0/314	0/314	
	DTG	0/315	0/315	0/315	0/315	0/315	0/315	

Tabel 28. Resistensdata for sammenligninger mellem DOR og DRV/r

Resistens (sammenlignende studier mellem doravirin og darunavir/ritonavir)								
Studie	Sammenligning	Uge 48			Uge 96			Mutationstype
		Alle	Backbone	3. stof	Alle	Backbone	3. stof	
DRIVE FORWARD	DOR	1/385	1/385	1/385				NNRTI: V106I, F227C, H221T, NRTI: M184V
	DRV/r	0/384	0/384	0/384				

Tabel 29. Resistensdata for sammenligninger mellem DOR og EFV

Resistens (sammenlignende studier mellem doravirin og efavirenz)								
Studie	Sammenligning	Uge 48			Uge 96			Mutationstype
		Alle	Backbone	3. stof	Alle	Backbone	3. stof	
DRIVE AHEAD	DOR	7/364	5/364	7/364				NRTI: M41L, M184V, K65R, K65K/R NNRTI: Y188L, Y318Y/F, V106I, F227C, H221Y, P225H
	EFV	12/364	5/364	12/364				NRTI: M184V, M184M/!, V118I, K219K/E NNRTI: K103N, E138E/G, G190E, M230L; V108V/I, P225P/H
Gatell 2019	DOR				1/66	1/66	1/66	NNRTI: E138E/G, V179D, NRTI: M184V
	EFV				2/66	0/66	2/66	NNRTI: G190S, K103N

IKKE LÆNGERE
 GÆLDENDE

7.3 Oversigt over bivirkninger / uønskede hændelser

7.3.1 Oversigt 48 uger

Tablet 30. Oversigt over bivirkninger i de inkluderede studier. Data for 48 uger. I de tilfælde hvor data ikke var opgjort for bivirkninger, er der ekstraheret data for uønskede hændelser hvis muligt.

Studie	Protokol 004-II		STARTMRK		ALTAIR		A5202		Honda		Cohen		EudraCT 2007-007934-21	
	RAL 400 bid	EFV	RAL400	EFV	EFV	ATV/r	ATV/r	EFV	ATZ/r	EFV	EVG/c	EFV	ATV/r	EFV
Antal patienter, n	41	38	281	282			926	922						
Uønskede hændelser eller bivirkninger	Bivirkninger		Bivirkninger				Uønskede hændelser							
Grad	Alle		Alle				3-4							
Hyppeghedsgrænse	≥ 5 %		> 10 % *((> 2%) moderat til alvorlig intensitet)				≥ 3 % i major class, > 5 individuals in subclass							
Selvordstanker														
Selvordforsøg														
Selvord														
Søvnløshed	4,9 %	10,5 %	10 (4 %)*	9 (3 %)*										
Udslæt							9	13						
Diabetes														
Icterus														
Diarre	7,3 %	10,5 %	3 (1 %)*	8 (3 %)*			13	17						
Hovedpine	14,6 %	23,7 %	25 (9 %) 11 (4 %)*	39 (14 %) 13 (5 %)*			13	13						
Gastrointestinale hændelser														
Kvalme	9,8 %	13,2 %	8 (3 %)*	10 (4 %)*										
Opkast														
Generelle hændelser														
Udmattelse			4 (1 %)*	8 (3 %)*										
Infektioner og infestationer														
Nasofaryngitis														
Faryngitis														
Øvre luftvejsinfektion														

Tabel 30 fortsat.

Studie	Protokol 004-II		STARTMRK		ALTAIR		A5202		Honda		Cohen		EudraCT 2007-007934-21	
	RAL 400 bid	EFV	RAL400	EFV	EFV	ATV/r	ATV/r	EFV	ATZ/r	EFV	EVG/c	EFV	ATV/r	EFV
Antal patienter, n	41	38	281	282			926	922						
Uønskede hændelser eller bivirkninger	Bivirkninger		Bivirkninger				Uønskede hændelser							
Grad	Alle		Alle				3-4							
Hyppehedsgrænse	≥ 5 %		> 10 % *((>2 %) moderat til alvorlig intensitet)				≥3 % i major class, > 5 individuals in subclass							
Hændelser I nervesystemet														
Svimmelhed	2,4 %	28,9 %	16 (6 %) 4 (1 %)*	95 (34 %) 18 (6 %)*			2	11						
Døsighed														
Psykiatriske hændelser														
Unormale drømme	9,8 %	18,4 %												
Kutane og subkutane hændelser														
Luft I maven														
abdominal udspiling														
Forstoppelse														
Dyspepsi														
Nedtrykthed														
Hårtab														
Nedsat appetit														
utilpashed														
Nedsat renal clearance af kreatinin														
Immun rekonstitution inflammatorisk syndrom														
ledsmerter														
Søvnforstyrrelse							0	11						
Abdominal ubehag														
Manglende energi														

Tabel 30 fortsat.

Studie	Protokol 004-II		STARTMRK		ALTAIR		A5202		Honda		Cohen		EudraCT 2007-007934-21	
	RAL 400 bid	EFV	RAL400	EFV	EFV	ATV/r	ATV/r	EFV	ATZ/r	EFV	EVG/c	EFV	ATV/r	EFV
Antal patienter, n	41	38	281	282			926	922						
Uønskede hændelser eller bivirkninger	Bivirkninger		Bivirkninger				Uønskede hændelser							
Grad	Alle		Alle				3-4							
Hyppeghedsgrænse	≥ 5 %		> 10 % *((>2 %) moderat til alvorlig intensitet)				≥3 % i major class, > 5 individuals in subclass							
Generel kløe														
Abdominal smerte														
hyperurikæmi														
hyppig vandladning														
muskelsmerter														
hypæstesi														
Malaria														
Gulsot														
Dermatitis														
Depression							9	19						
Smerte eller ubehag							56	48						
Feber							28	14						
Svaghedsfølelse, træthed eller utilpashed							13	15						
Fastende total kolesterol							13	28						
Fastende LDL kolesterol							21	44						
Fastende triglycerid							23	22						
Blod glukose							11	6						
AST							20	12						
ALT							18	14						
netropeni														
Pancreatitis														
Forhøjet kolesterol														
Nyresvigt														

Tabel 30 fortsat.

Studie	Protokol 004-II		STARTMRK		ALTAIR		A5202		Honda		Cohen		EudraCT 2007-007934-21	
	RAL 400 bid	EFV	RAL400	EFV	EFV	ATV/r	ATV/r	EFV	ATZ/r	EFV	EVG/c	EFV	ATV/r	EFV
Antal patienter, n	41	38	281	282			926	922						
Uønskede hændelser eller bivirkninger	Bivirkninger		Bivirkninger				Uønskede hændelser							
Grad	Alle		Alle				3-4							
Hyppighedsgrænse	≥ 5 %		> 10 % *((>2 %) moderat til alvorlig intensitet)				≥3 % i major class, > 5 individuals in subclass							
Hævede led														
Leukocytoclastisk vaskulitis														
netropeni														
Hoste														
Feber														
Rygsmarter														
Bronkitis														
Sinutitis														
Syfilis														
mavesmerter														
Mareridt	0,0 %	10,5 %												

IKKE GÆLDENDE

Tabel 30 fortsat.

Studie	GS-US-236-0103		METABOLIK		GS-US-236-0102		SPRING-1		SINGLE		SPRING-2		ATADAR	
	EVG/c	ATV/r	DRV/r	ATV/r	EVG/c	EFV	DTG	EFV	DTG	EFV	DTG	RAL	DOR	EFV
Antal patienter, n	353	355	34	31	348	352	51	50	414	419	411	411		
Uønskede hændelser eller bivirkninger	Uønskede hændelser		Bivirkninger		Uønskede hændelser		Bivirkninger		Uønskede hændelser		Uønskede hændelser			
Grad	Alle		2-4		Alle		Alle		2-4		Alle			
Hyppegrænse	≥ 10 %		Ingen		≥ 10 %		≥ 5%		≥ 3 %		≥ 5 %			
Selvordstanker														
Selvordsforsøg														
Selvord														
Søvnløshed					33 (9 %)	49 (14 %)	3 (6 %)	4 (8 %)	17 (4 %)	16 (4 %)	21 (5 %)	17 (4 %)		
Udslæt					22 (6 %)	43 (12 %)	0	4 (8 %)	3 (1 %)	19 (5 %)				
Diabetes														
Icterus *(oculær)	2 (1 %)	51 (14 %)	0*	2 (6,5 %)*										
Diarré	77 (22 %)	97 (27 %)	1 (2,9 %)	0	80 (23 %)	66 (19 %)	5 (10 %)	3 (6 %)	21 (5 %)	17 (4 %)	47 (11 %)	47 (11 %)		
Hovedpine	53 (15 %)	44 (12 %)			49 (14 %)	34 (10 %)	4 (8 %)	1 (2 %)	12 (2 %)	13 (3 %)	51 (12 %)	48 (12 %)		
Gastrointestinale hændelser														
Kvalme	70 (20 %)	69 (19 %)			72 (21 %)	48 (14 %)	6 (12 %)	3 (6 %)	7 (2 %)	13 (3 %)	59 (14 %)	53 (13 %)		
Opkast														
Generelle hændelser														
Udmattelse	50 (14 %)	45 (13 %)			40 (11 %)	45 (13 %)	1 (2 %)	4 (8 %)			20 (5 %)	18 (4 %)		
Infektioner og infestationer														
Nasofaryngitis											46 (11 %)	48 (12 %)		
Faryngitis														
Øvre luftvejsinfektion	54 (15 %)	58 (16 %)			48 (14 %)	38 (11 %)					26 (6 %)	26 (6 %)		
Hændelser i nervesystemet														
Svimmelhed					23 (7 %)	86 (24 %)	3 (6 %)	9 (18 %)	2 (<2 %)	21 (5 %)	23 (6 %)	23 (6 %)		
Døsighed														
Psykiatriske hændelser														
Unormale drømme					53 (15 %)	95 (27 %)	0	3 (6 %)						
Kutane og subkutane hændelser														
Luft i maven														
Abdominal udspiling														

Tabel 30 fortsat.

Studie	GS-US-236-0103		METABOLIK		GS-US-236-0102		SPRING-1		SINGLE		SPRING-2		ATADAR	
	EVG/c	ATV/r	DRV/r	ATV/r	EVG/c	EFV	DTG	EFV	DTG	EFV	DTG	RAL	DOR	EFV
Antal patienter, n	353	355	34	31	348	352	51	50	414	419	411	411		
Uønskede hændelser eller bivirkninger	Uønskede hændelser		Bivirkninger		Uønskede hændelser		Bivirkninger		Uønskede hændelser		Uønskede hændelser			
Grad	Alle		2-4		Alle		Alle		2-4		Alle			
Hypighedsgrænse	≥ 10 %		Ingen		≥ 10 %		≥ 5%		≥ 3 %		≥ 5 %			
Forstoppelse														
Dyspepsi														
Nedtrykthed														
Hårtab														
Nedsat appetit														
Utilpashed														
Nedsat renal clearance af kreatinin														
Immun rekonstitution inflammatorisk syndrom														
Ledsmerter														
Søvnforstyrrelse														
Abdominal ubehag														
Manglende energi							1 (2 %)	0						
Generel klø														
Abdominal smerte														
Hyperurikæmi														
Hypig vandladning			0	2 (6,5 %)										
Muskelsmerter														
Hypæstesi														
Malaria														
Gulst			0	3 (9,7 %)										
Dermatitis			0	1 (3,2 %)										
Depression					33 (9 %)	39 (11 %)			7 (2 %)	14 (3 %)	21 (5 %)	14 (3 %)		
Smerte eller ubehag														
Feber											20 (5 %)	20 (5 %)		
Svaghedsfølelse, træthed eller utilpashed														
Fastende total kolesterol														

Tabel 30 fortsat.

Studie	GS-US-236-0103		METABOLIK		GS-US-236-0102		SPRING-1		SINGLE		SPRING-2		ATADAR	
	EVG/c	ATV/r	DRV/r	ATV/r	EVG/c	EFV	DTG	EFV	DTG	EFV	DTG	RAL	DOR	EFV
Antal patienter, n	353	355	34	31	348	352	51	50	414	419	411	411		
Uønskede hændelser eller bivirkninger	Uønskede hændelser		Bivirkninger		Uønskede hændelser		Bivirkninger		Uønskede hændelser		Uønskede hændelser			
Grad	Alle		2-4		Alle		Alle		2-4		Alle			
Hyppehedsgrænse	≥ 10 %		Ingen		≥ 10 %		≥ 5%		≥ 3 %		≥ 5 %			
Fastende LDL kolesterol														
Fastende triglycerid														
Blod glukose														
AST														
ALT														
Netropeni			0	1 (3,2 %)										
Pancreatitis			1 (2,9 %)	0										
Forhøjet kolesterol			1 (2,9 %)	0										
Nyresvigt			1 (2,9 %)	0										
Hævede led			0	1 (3,2 %)										
Leukocytoclastisk vaskulitis			0	1 (3,2 %)										
Hoste														
Feber														
Rygmerter														
Bronkitis									8 (2 %)	11 (3 %)	19 (5 %)	16 (4 %)		
Sinutitis														
Syfilis											10 (2 %)	19 (5 %)		
Mavesmerter														
Angst									9 (2 %)	12 (3 %)	14 (3 %)	20 (5 %)		
Halsbetændelse (pharyngitis)											20 (5 %)	13 (3 %)		
Influenza											14 (3 %)	21 (5 %)		

Tabel 30 fortsat.

Studie	FLAMINGO		STUDY A5257			Advanz-3		WAVES		ARIA		ONCEMRK		GEMINI-1	
	DTG	DRV/r	ATV/r	RAL	DRV/r	EFV	ATV/r	EVG/c	ATV/r	DTG	ATV/r	RAL1200	RAL400	DTG+3TC	DTG
Antal patienter, n	242	242						289	286	248	247	531	266	356	358
Uønskede hændelser eller bivirkninger	Uønskede hændelser							Bivirkninger		Bivirkninger		Bivirkninger		Bivirkninger	
Grad	Alle							Alle		Alle		Alle		Alle	
Hypighedsgrænse	≥ 5 %							Ingen		≥ 5 %		≥ 5 %		≥ 2 %	
Selvordstanker															
Selvordsforsøg															
Selvord															
Søvnløshed	18 (7 %)	15 (6 %)												7 (2 %)	12 (3 %)
Udslæt	9 (4 %)	15 (6 %)						5 (2 %)	14 (5 %)						
Diabetes															
Icterus								1 (<1 %)	34 (12 %)	0	18 (7 %)*				
Diarre	41 (17 %)	70 (29 %)						8 (3 %)	11 (4 %)	12 (5 %)	18 (7 %)	12 (2 %)	7 (3 %)	6 (2 %)	14 (4 %)
Hovedpine	37 (15 %)	24 (10 %)						13 (5 %)	5 (2 %)	5 (2 %)	14 (6 %)	16 (3 %)	12 (5 %)	14 (4 %)	19 (5 %)
Gastrointestinale hændelser															
Kvalme	39 (16 %)	43 (18 %)						31 (11 %)	28 (10 %)	31 (13 %)	35 (14 %)	39 (7 %)	18 (7 %)	8 (2 %)	23 (6 %)
Opkast	14 (6 %)	15 (6 %)						13 (5 %)	8 (3 %)			13 (2 %)	3 (1 %)		
Generelle hændelser															
Udmattelse	15 (6 %)	12 (5 %)						5 (1 %)	13 (3 %)					6 (2 %)	3 (<1 %)
Infektioner og infestationer															
Nasofaryngitis	22 (9 %)	19 (8 %)													
Faryngitis	7 (3 %)	12 (5 %)													
Øvre luftvejsinfektion	13 (5 %)	17 (7 %)													
Hændelser I nervesystemet															
Svimmelhed	14 (6 %)	11 (5 %)						8 (3 %)	5 (2 %)			12 (2 %)	8 (3 %)	5 (1 %)	6 (2 %)
Døsighed															
Psykiatriske hændelser												20 (4 %)	10 (4 %)		
Unormale drømme															
Kutane og subkutane hændelser												16 (3 %)	9 (3 %)		
Luft I maven															
Abdominal udspiling															

Tabel 30 fortsat.

Studie	FLAMINGO		STUDY A5257			Advanz-3		WAVES		ARIA		ONCEMRK		GEMINI-1	
	DTG	DRV/r	ATV/r	RAL	DRV/r	EFV	ATV/r	EVG/c	ATV/r	DTG	ATV/r	RAL1200	RAL400	DTG+3TC	DTG
Antal patienter, n	242	242						289	286	248	247	531	266	356	358
Uønskede hændelser eller bivirkninger	Uønskede hændelser							Bivirkninger		Bivirkninger		Bivirkninger		Bivirkninger	
Grad	Alle							Alle		Alle		Alle		Alle	
Hypighedsgrænse	≥ 5 %							Ingen		≥ 5 %		≥ 5 %		≥ 2 %	
Forstoppelse															
Dyspepsi										4 (2 %)	15 (6 %)				
Nedtrykthed															
Hårtab															
Nedsat appetit								9 (3 %)	3 (1 %)			11 (2 %)	0		
utilpashed															
Nedsat renal clearance af kreatinin															
Immun rekonstitution inflammatorisk syndrom															
Ledsmerter	5 (2 %)	11 (5 %)													
Søvnforstyrrelse															
Abdominal ubehag															
Manglende energi															
Generel kløe															
Abdominal smerte												16 (3 %)	2 (1 %)		
Hyperurikæmi															
Hyppig vandladning															
Muskelsmerter															
Hypæstesi															
Malaria															
Gulsot								0	30 (10 %)	0	13 (5 %)				
Dermatitis								0	1 (<1 %)						
Depression	11 (5 %)	6 (2 %)													
Smerte eller ubehag															
Feber															

Tabel 30 fortsat.

Studie	FLAMINGO		STUDY A5257			Advanz-3		WAVES		ARIA		ONCEMRK		GEMINI-1		
	DTG	DRV/r	ATV/r	RAL	DRV/r	EFV	ATV/r	EVG/c	ATV/r	DTG	ATV/r	RAL1200	RAL400	DTG+3TC	DTG	
Antal patienter, n	242	242						289	286	248	247	531	266	356	358	
Uønskede hændelser eller bivirkninger	Uønskede hændelser								Bivirkninger		Bivirkninger		Bivirkninger		Bivirkninger	
Grad	Alle								Alle		Alle		Alle		Alle	
Hyppehedsgrænse	≥ 5 %								Ingen		≥ 5%		≥ 5 %		≥ 2 %	
Svaghedsfølelse, træthed eller utilpashed																
Fastende total kolesterol																
Fastende LDL kolesterol																
Fastende triglycerid																
Blod glukose																
AST																
ALT																
Netropeni																
Pancreatitis																
Forhøjet kolesterol																
Nyresvigt																
Hævede led																
Leukocytoclastisk vaskulitis																
Hoste	13 (5 %)	17 (7 %)														
Feber	13 (5 %)	14 (6 %)														
Rygsmarter	9 (4 %)	12 (5 %)														
Bronkitis	5 (2 %)	13 (5 %)														
Sinutitis	6 (2 %)	12 (5 %)														
Syfilis																
Mavesmerter																
Søvnighed														7 (2 %)	5 (1 %)	

Tabel 30 fortsat.

Studie	GEMINI-2		GS-US-380-1490		GS-US-380-1489		DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD		GATELL 2019		ADVANCE		
	DTG+3TC	DTG	BIC	DTG	BIC	DTG	DOR	DRV/r	DOR	EFV	DOR	EFV	DTG+TAF	DTG+TDF	EFV
Antal patienter, n	360	359	320	325	314	314	383	383	364	364			351	351	351
Uønskede hændelser eller bivirkninger	Bivirkninger		Bivirkninger		Uønskede hændelser		Bivirkninger		Uønskede hændelser				Uønskede hændelser		
Grad	Alle		Alle		Alle		Alle		Alle				2-4		
Hyppegrænse	≥ 2 %		> 1 pt		≥ 5 %		≥ 5 %		≥ 5 %				Ikke angivet		
Selvordstanker															
Selvordsforsøg															
Selvord															
Søvnløshed	6 (2 %)	6 (2 %)	6 (2 %)	1 (<1 %)	14 (4 %)	20 (6 %)			19 (5 %)	32 (9 %)			6	2	1
Udslæt									17 (5 %)	44 (12 %)					
Diabetes															
Icterus															
Diarre	8 (2 %)	5 (1 %)	10 (3 %)	11 (3 %)	40 (13 %)	41 (13 %)	21 (5 %)	49 (13 %)	39 (11 %)	49 (13 %)					
Hovedpine	7 (2 %)	11 (3 %)	13 (4 %)	10 (3 %)	36 (11 %)	43 (14 %)	23 (6 %)	10 (3 %)	47 (13 %)	45 (12 %)					
Gastrointestinale hændelser									120 (33 %)	136 (37 %)					
Kvalme	6 (2 %)	16 (4 %)	9 (3 %)	17 (5 %)	32 (10 %)	72 (23 %)	25 (7 %)	29 (8 %)	28 (8 %)	39 (11 %)					
Opkast			3 (1 %)	2 (1 %)	12 (4 %)	17 (5 %)			15 (4 %)	27 (7 %)					
Generelle hændelser									56 (15 %)	53 (15 %)					
Udmattelse	4 (1 %)	3 (<1 %)	7 (2 %)	7 (2 %)	19 (6 %)	27 (9 %)	18 (5 %)	8 (2 %)	21 (6 %)	15 (4 %)					
Infektioner og infestationer									183 (50 %)	174 (48 %)					
Nasofaryngitis					23 (7 %)	29 (9 %)	1 (<1 %)	0	39 (11 %)	31 (9 %)					
Faryngitis									20 (5 %)	15 (4 %)					
Øvre luftvejsinfektion					20 (6 %)	34 (11 %)			33 (9 %)	23 (6 %)					
Hændelser I nervesystemet									95 (26 %)	177 (49 %)					
Svimmelhed	3 (<1 %)	7 (2 %)	6 (2 %)	2 (1 %)			11 (3 %)	7 (2 %)	32 (9 %)	135 (37 %)			0	0	12
Døsighed			2 (1 %)	2 (1 %)					12 (3 %)	27 (7 %)					
Psykiske hændelser									62 (17 %)	122 (34 %)					
Unormale drømme			1 (<1 %)	2 (1 %)					17 (5 %)	42 (12 %)					
Kutane og subkutane hændelser									61 (17 %)	95 (26 %)					
Luft I maven			3 (1 %)	7 (2 %)											

Tablet 30 fortsat.

Studie	GEMINI-2		GS-US-380-1490		GS-US-380-1489		DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD		GATELL 2019		ADVANCE		
	DTG+3TC	DTG	BIC	DTG	BIC	DTG	DOR	DRV/r	DOR	EFV	DOR	EFV	DTG+TAF	DTG+TDF	EFV
Antal patienter, n	360	359	320	325	314	314	383	383	364	364			351	351	351
Uønskede hændelser eller bivirkninger	Bivirkninger		Bivirkninger		Uønskede hændelser		Bivirkninger		Uønskede hændelser				Uønskede hændelser		
Grad	Alle		Alle		Alle		Alle		Alle				2-4		
Hypighedsgrænse	≥ 2 %		> 1 pt		≥ 5 %		≥ 5 %		≥ 5 %				Ikke angivet		
Abdominal udspiling			3 (1 %)	4 (1%)											
Forstoppelse			3 (1 %)	3 (1 %)											
Dyspepsi			3 (1 %)	3 (1 %)											
Nedtrykthed			3 (1 %)	0											
Hårtab			2 (1 %)	2 (1 %)											
Nedsat appetit			2 (1 %)	2 (1 %)											
utilpashed			2 (1 %)	1 (<1 %)											
Nedsat renal clearance af kreatinin			2 (1 %)	1 (<1 %)											
Immun rekonstitution inflammatorisk syndrom			2 (1%)	0											
Ledsmerter			2 (1%)	0	11 (4 %)	19 (6 %)									
Søvnforstyrrelse			2 (1%)	0											
Abdominal ubehag			1 (<1%)	3 (1%)											
Manglende energi			1 (<1%)	2 (1%)											
Generel kløe			1 (<1%)	2 (1%)											
Abdominal smerte			0	2 (1%)											
Hyperurikæmi			0	2 (1%)											
Hyppig vandladning			0	2 (1%)											
Muskelsmerter			0	2 (1%)											
Hypæstesi			0	3 (1%)											
Malaria															
Gulsot															
Dermatitis															
Depression															
Smerte eller ubehag															
Feber															

Tabel 30 fortsat.

Studie	GEMINI-2		GS-US-380-1490		GS-US-380-1489		DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD		GATELL 2019		ADVANCE		
	DTG+3T C	DTG	BIC	DTG	BIC	DTG	DOR	DRV/r	DOR	EFV	DOR	EFV	DTG+ TAF	DTG+ TDF	EFV
Antal patienter, n	360	359	320	325	314	314	383	383	364	364			351	351	351
Uønskede hændelser eller bivirkninger	Bivirkninger		Bivirkninger		Uønskede hændelser		Bivirkninger		Uønskede hændelser				Uønskede hændelser		
Grad	Alle		Alle		Alle		Alle		Alle				2-4		
Hypighedsgrænse	≥ 2 %		> 1 pt		≥ 5 %		≥ 5 %		≥ 5 %				Ikke angivet		
Svaghedsfølelse, træthed eller utilpashed															
Fastende total kolesterol															
Fastende LDL kolesterol															
Fastende triglycerid															
Blod glukose															
AST															
ALT															
Netropeni															
Pancreatitis															
Forhøjet kolesterol															
Nyresvigt															
Hævede led															
Leukocytoclastisk vaskulitis															
Hoste					20 (6 %)	8 (3 %)									
Feber															
Rygsmarter															
Bronkitis					10 (3 %)	16 (5 %)									
Sinutitis															
Syfilis					12 (4 %)	25 (8 %)									
Mavesmerter					9 (3 %)	16 (5 %)									
Søvnhed træthed	1 (<1 %)	2 (<1 %)	19 (6)	27 (9)											
Øvre abdominal smerte							9 (2 %)	2 (1 %)							
Neutropeni												4	4	9	
Hypertension												11	13	4	

7.3.2 Oversigt 96 uger

Tablet 31. Oversigt over bivirkninger i de inkluderede studier. Data for 96 uger. I de tilfælde hvor data ikke var opgjort for bivirkninger er der ekstraheret data for uønskede hændelser hvis muligt.

Studie	Protokol 004-II		STARTMRK		ALTAIR		A5202			Honda		Cohen		EudraCT 2007-007934-21	
	RAL 400 bid	EFV	RAL400	EFV	EFV	ATV/r	ATV/r	EFV	ATZ/r	EFV	EVG/c	EFV	ATV/z	EFV	
Antal patienter, n															
Uønskede hændelser eller bivirkninger															
Grad															
Hypighedsgrænse															
Selvordstanker															
Selvordsforsøg															
Selvord															
Søvnløshed															
Udslæt															
Diabetes															
Icterus															
Diarre															
Hovedpine															
Gastrointestinale hændelser															
Kvalme															
Opkast															
Generelle hændelser															
Udmattelse															
Infektioner og infestationer															
Nasofaryngitis															
Faryngitis															
Øvre luftvejsinfektion															
Hændelser I nervesystemet															
Svimmelhed															
Døsighed															
Psykiatriske hændelser															
Unormale drømme															

Tabel 31 fortsat.

Studie	Protokol 004-II		STARTMRK		ALTAIR		A5202		Honda		Cohen		EudraCT 2007-007934-21	
	RAL 400 bid	EFV	RAL400	EFV	EFV	ATV/r	ATV/r	EFV	ATZ/r	EFV	EVG/c	EFV	ATV/z	EFV
Antal patienter, n														
Uønskede hændelser eller bivirkninger														
Grad														
Hyppighedsgrænse														
Kutane og subkutane hændelser														
Luft i maven														
Abdominal udspiling														
Forstoppelse														
Dyspepsi														
Nedtrykthed														
Hårtab														
Nedsat appetit														
utilpashed														
Nedsat renal clearance af kreatinin														
Immun rekonstitution inflammatorisk syndrom														
Ledsmerter														
Søvnforstyrrelse														
Abdominal ubehag														
Manglende energi														
Generel kløe														
Abdominal smerte														
Hyperurikæmi														
Hyppig vandladning														
Muskelsmerter														
Hypæstesi														
Malaria														
Gulsot														
Dermatitis														
Depression														
Smerte eller ubehag														
Feber														

Tabel 31 fortsat.

Studie	Protokol 004-II		STARTMRK		ALTAIR		A5202		Honda		Cohen		EudraCT 2007-007934-21	
	RAL 400 bid	EFV	RAL400	EFV	EFV	ATV/r	ATV/r	EFV	ATZ/r	EFV	EVG/c	EFV	ATV/z	EFV
Antal patienter, n														
Uønskede hændelser eller bivirkninger														
Grad														
Hyppighedsgrænse														
Svaghedsfølelse, træthed eller utilpashed														
Fastende total kolesterol														
Fastende LDL kolesterol														
Fastende triglycerid														
Blod glukose														
AST														
ALT														
Neutropeni														
Pancreatitis														
Forhøjet kolesterol														
Nyresvigt														
Hævede led														
Leukocytoclastisk vaskulitis														
Neutropeni														
Hoste														
Feber														
Rygsmertes														
Bronkitis														
Sinutitis														
Syfilis														
Mavesmerter														

Tabel 31 fortsat.

Studie	GS-US-236-0103		METABOLIK		GS-US-236-0102		SPRING-1		SINGLE		SPRING-2		ATADAR	
	EVG/c	ATV/r	DRV/r	ATV/r	EVG/c	EFV	DTG	EFV	DTG	EFV	DTG	RAL	DOR	EFV
Antal patienter, n	353	355			348	352	51	50	414	419	411	411		
Uønskede hændelser eller bivirkninger	Uønskede hændelser				Uønskede hændelser		Bivirkninger		Bivirkninger		Uønskede hændelser			
Grad	Alle				Alle		Alle		Alle		Alle			
Hypighedsgrænse	> 10 %				> 10 %		> 3 %		> 5 %		> 5 %			
Selvmodstanker														
Selvmodsforsøg														
Selvmod														
Søvnløshed					11 %	16 %	3 (6 %)	5 (10 %)	10 %	6 %	25 (6 %)	19 (5 %)		
Udslæt					7 %	14 %	3 (6 %)	5 (10 %)	4 (<1 %)	34 (8 %)	19 (5 %)	22 (5 %)		
Diabetes														
Icterus *(oculær)	2 (1 %)	51 (14 %)												
Diarre	88 (25 %)	110 (31 %)			25 %	24 %	5 (10 %)	3 (6 %)	6 %	8 %	57 (14 %)	55 (13 %)		
Hovedpine	60 (17 %)	53 (15 %)			16 %	11 %	5 (10 %)	2 (4 %)	6 %	7 %	56 (14 %)	55 (13 %)		
Gastrointestinale hændelser														
Kvalme	74 (21 %)	74 (21 %)			22 %	15 %	6 (12 %)	3 (6 %)	11 %	12 %	60 (15 %)	56 (14 %)		
Opkast											16 (4 %)	19 (5 %)		
Generelle hændelser														
Udmattelse	53 (15 %)	57 (16 %)			13 %	15 %	1 (2 %)	4 (8 %)	7 %	7 %	22 (5 %)	24 (6 %)		
Infektioner og infestationer														
Nasofaryngitis	35 (10 %)	39 (11 %)									55 (13 %)	58 (14 %)		
Faryngitis														
Øvre luftvejsinfektion	71 (20 %)	74 (21 %)			21 %	17 %					34 (8 %)	30 (7 %)		
Hændelser I nervesystemet														
Svimmelhed					7 %	26 %	3 (6 %)	9 (18 %)	29 (7 %)	140 (33 %)	24 (6 %)	25 (6 %)		
Døsighed														
Psykiatriske hændelser														
Unormale drømme					15 %	28 %			27 (7 %)	67 (16 %)				
Kutane og subkutane hændelser														
Luft I maven														

Tabel 31 fortsat.

Studie	GS-US-236-0103		METABOLIK		GS-US-236-0102		SPRING-1		SINGLE		SPRING-2		ATADAR	
	EVG/c	ATV/r	DRV/r	ATV/r	EVG/c	EFV	DTG	EFV	DTG	EFV	DTG	RAL	DOR	EFV
Antal patienter, n	353	355			348	352	51	50	414	419	411	411		
Uønskede hændelser eller bivirkninger	Uønskede hændelser				Uønskede hændelser		Bivirkninger		Bivirkninger		Uønskede hændelser			
Grad	Alle				Alle		Alle		Alle		Alle			
Hypighedsgrænse	> 10 %				> 10 %		> 3 %		> 5 %		> 5 %			
abdominal udspiling														
Forstoppelse														
Dyspepsi														
Nedtrykthed											26 (6 %)	19 (5 %)		
Hårtab														
Nedsat appetit														
utilpashed														
Nedsat renal clearance af kreatinin														
Immun rekonstitution inflammatorisk syndrom														
Ledsmerter														
Søvnforstyrrelse														
Abdominal ubehag														
Manglende energi														
Generel kløe														
Abdominal smerte														
Hyperurikæmi														
Hyppig vandladning														
Muskelsmerter														
Hypæstesi														
Malaria														
Gulsot														
Dermatitis														
Depression	35 (10 %)	43 (12 %)			12 %	14 %								
Smerte eller ubehag														
Feber											23 (6 %)	25 (6 %)		
Svaghedsfølelse, træthed eller utilpashed														

Tabel 31 fortsat.

Studie	GS-US-236-0103		METABOLIK		GS-US-236-0102		SPRING-1		SINGLE		SPRING-2		ATADAR	
	EVG/c	ATV/r	DRV/r	ATV/r	EVG/c	EFV	DTG	EFV	DTG	EFV	DTG	RAL	DOR	EFV
Antal patienter, n	353	355			348	352	51	50	414	419	411	411		
Uønskede hændelser eller bivirkninger	Uønskede hændelser				Uønskede hændelser		Bivirkninger		Bivirkninger		Uønskede hændelser			
Grad	Alle				Alle		Alle		Alle		Alle			
Hypighedsgrænse	> 10 %				> 10 %		> 3 %		> 5 %		> 5 %			
Fastende total kolesterol														
Fastende LDL kolesterol														
Fastende triglycerid														
Blod glukose														
AST														
ALT														
Netropeni														
Pancreatitis														
Forhøjet kolesterol														
Nyresvigt														
Hævede led														
Leukocytoclastisk vaskulitis														
Hoste											23 (6 %)	22 (5 %)		
Feber														
Rygsmarter											21 (5 %)	26 (6 %)		
Bronkitis											24 (6 %)	22 (5 %)		
Sinutitis					9 %	11 %					25 (6 %)	17 (4 %)		
Syfilis														
Mavesmerter											22 (5 %)	29 (7 %)		
Anogenitale vorter											17 (4 %)	23 (6 %)		
Influenza											16 (4 %)	24 (6 %)		
Angst											17 (4 %)	22 (5 %)		
Halsbetændelse (pharyngitis)											22 (5 %)	14 (3 %)		
Smerter i mund og hals											19 (5 %)	16 (4 %)		
Luftvejsinfektion											19 (5 %)	12 (3 %)		

Tabel 31 fortsat.

Studie	FLAMINGO		STUDY A5257			Advanz-3		WAVES		ARIA		ONCEMRK		GEMINI-1	
	DTG	DRV/r	ATV/r	RAL	DRV/r	EFV	ATV/r	EVG/c	ATV/r	DTG	ATV/r	RAL1200	RAL400	DTG+3TC	DTG
Antal patienter, n			605	603	601										
Uønskede hændelser eller bivirkninger			Uønskede hændelser												
Grad			2-4												
Hyppegrænse			> 5 %												
Selvordstanker															
Selvordsforsøg															
Selvord															
Søvnløshed															
Udslæt															
Diabetes															
Icterus															
Diarre			46 (7,6%)	36 (6%)	52 (8,6)										
Hovedpine			35 (5,8%)	42 (7,0%)	44 (7,3%)										
Gastrointestinale hændelser															
Kvalme			45 (7,4%)	33 (5,5%)	41 (6,8)										
Opkast			30 (5,0%)	24 (4,0%)	32 (5,3%)										
Generelle hændelser															
Udmattelse			39 (6,4%)	31 (5,1%)	33 (5,5%)										
Infektioner og infestationer															
Nasofaryngitis															
Faryngitis															
Øvre luftvejsinfektion															
Hændelser i nervesystemet															
Svimmelhed															
Døsighed															
Psykiatriske hændelser															
Unormale drømme															

Tabel 31 fortsat.

Studie	FLAMINGO		STUDY A5257			Advanz-3		WAVES		ARIA		ONCEMRK		GEMINI-1	
	DTG	DRV/r	ATV/r	RAL	DRV/r	EFV	ATV/r	EVG/c	ATV/r	DTG	ATV/r	RAL1200	RAL400	DTG+3TC	DTG
Antal patienter, n			605	603	601										
Uønskede hændelser eller bivirkninger			Uønskede hændelser												
Grad			2-4												
Hyppeghedsgrænse			> 5 %												
Kutane og subkutane hændelser															
Luft I maven															
abdominal udspiling															
Forstoppelse															
Dyspepsi															
Nedtrykthed															
Hårtab															
Nedsat appetit															
Utilpashed															
Nedsat renal clearance af kreatinin															
Immun rekonstitution inflammatorisk syndrom															
Ledsmerter			25 (4,1%)	22 (3,6%)	28 (4,7%)										
Søvnforstyrrelse															
Abdominal ubehag															
Manglende energi															
Generel kløe															
Abdominal smerte			31 (5,1%)	17 (2,8%)	29 (4,8%)										
Hyperurikæmi															
Hyppig vandladning															
Muskelsmerter															
Hypæstesi															
Malaria															
Gulsot															
Dermatitis															
Depression															

Tabel 31 fortsat.

Studie	FLAMINGO		STUDY A5257			Advanz-3		WAVES		ARIA		ONCEMRK		GEMINI-1	
	DTG	DRV/r	ATV/r	RAL	DRV/r	EFV	ATV/r	EVG/c	ATV/r	DTG	ATV/r	RAL1200	RAL400	DTG+3TC	DTG
Antal patienter, n			605	603	601										
Uønskede hændelser eller bivirkninger	Uønskede hændelser														
Grad	2-4														
Hyppegrænse	> 5 %														
Smerte eller ubehag															
Feber			26 (4,3%)	35 (5,8%)	27 (4,5%)										
Svaghedsfølelse, træthed eller utilpashed															
Fastende total kolesterol															
Fastende LDL kolesterol															
Fastende triglycerid															
Blod glukose															
AST															
ALT															
Neutropeni															
Pancreatitis															
Forhøjet kolesterol															
Nyresvigt															
Hævede led															
Leukocytoclastisk vaskulitis															
Hoste			42 (6,9%)	40 (6,6%)	36 (6,0%)										
Feber			26 (4,3%)	35 (5,8%)	27 (4,5%)										
Rygsmærter			26 (4,3%)	35 (5,8%)	27 (4,5%)										
Bronkitis															
Sinutitis															
Syfilis															
Mavesmerter															
Smerte i ekstremiteter			42 (6,9%)	45 (7,5%)	32 (5,3%)										

Tabel 31 fortsat.

Studie	FLAMINGO		STUDY A5257			Advanz-3		WAVES		ARIA		ONCEMRK		GEMINI-1	
	DTG	DRV/r	ATV/r	RAL	DRV/r	EFV	ATV/r	EVG/c	ATV/r	DTG	ATV/r	RAL1200	RAL400	DTG+3TC	DTG
Antal patienter, n			605	603	601										
Uønskede hændelser eller bivirkninger			Uønskede hændelser												
Grad			2-4												
Hyppeghedsgrænse			> 5 %												
Åndenød (dyspnø)			26 (4,3%)	28 (4,6%)	23 (3,8%)										
Øget bilirubin i blodet			286 (47,3%)	5 (<1%)	4 (<4%)										
Nedsat phosphor i blodet			34 (5,6%)	29 (4,8%)	37 (6,2%)										
Øget glukose i blodet			26 (4,3%)	29 (4,3%)	27 (4,5%)										

IKKE GÆLDENDE

Tabel 31 fortsat.

Studie	GEMINI-2		GS-US-380-1490		GS-US-380-1489		DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD		Gatell 2019		ADVANCE		
	DTG+ 3TC	DTG	BIC	DTG	BIC	DTG	DOR	DRV/r	DOR	EFV	DOR	EFV	DTG+ TAF	DTG+ TDF	EFV
Antal patienter, n			320	325											
Uønskede hændelser eller bivirkninger	Bivirkninger														
Grad	Alle														
Hyppighedsgrænse	> 1 pt														
Selvmodstanker															
Selvmodsforsøg															
Selvmod															
Søvnløshed			22 (7 %)	31 (10 %)											
Udslæt															
Diabetes															
Icterus															
Diarre			48 (15 %)	50 (16 %)											
Hovedpine			41 (13 %)	51 (16 %)											
Gastrointestinale hændelser															
Kvalme			36 (11 %)	76 (24 %)											
Opkast															
Generelle hændelser															
Udmattelse															
Infektioner og infestationer															
Nasofaryngitis			36 (11)	39 (12)											
Faryngitis															
Øvre luftvejsinfektion			33 (11)	51 (16)											
Hændelser I nervesystemet															
Svimmelhed															
Døsighed															
Psykiatriske hændelser															
Unormale drømme															
Kutane og subkutane hændelser															
Luft I maven															
Abdominal udspiling															
Forstoppelse															

Tabel 31 fortsat.

Studie	GEMINI-2		GS-US-380-1490		GS-US-380-1489		DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD		Gatell 2019		ADVANCE		
	DTG+ 3TC	DTG	BIC	DTG	BIC	DTG	DOR	DRV/r	DOR	EFV	DOR	EFV	DTG+ TAF	DTG+ TDF	EFV
Antal patienter, n			320	325											
Uønskede hændelser eller bivirkninger			Bivirkninger												
Grad			Alle												
Hypighedsgrænse			> 1 pt												
Dyspepsi															
Nedtrykthed															
Hårtab															
Nedsat appetit utilpashed															
Nedsat renal clearance af kreatinin															
Immun rekonstitution inflammatorisk syndrom															
ledsmerter															
Søvnforstyrrelse															
Abdominal ubehag															
Manglende energi															
Generel kløe															
Abdominal smerte															
Hyperurikæmi															
Hypig vandladning															
Muskelsmerter															
hypæstesi															
Malaria															
Gulst															
Dermatitis															
Depression															
Smerte eller ubehag															
Feber															
Svaghedsfølelse, træthed eller utilpashed															
Fastende total kolesterol															

Tabel 31 fortsat.

Studie	GEMINI-2		GS-US-380-1490		GS-US-380-1489		DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD		Gatell 2019		ADVANCE		
	DTG+ 3TC	DTG	BIC	DTG	BIC	DTG	DOR	DRV/r	DOR	EFV	DOR	EFV	DTG+ TAF	DTG+ TDF	EFV
Antal patienter, n			320	325											
Uønskede hændelser eller bivirkninger			Bivirkninger												
Grad			Alle												
Hyppighedsgrænse			> 1 pt												
Fastende LDL kolesterol															
Fastende triglycerid															
Blod glukose															
AST															
ALT															
Neutropeni															
Pancreatitis															
Forhøjet kolesterol															
Nyresvigt															
Hævede led															
Leukocytoclastisk vaskulitis															
Hoste															
Feber															
Rygsmarter			25 (8 %)	30 (10 %)											
Bronkitis															
Sinutitis															
Syfilis			27 (9 %)	39 (12 %)											
Mavesmerter															
Træthed			27 (9 %)	35 (11 %)											

8 Bilag 8: Analyseresultater

8.1 Viral suppression

8.1.1 Viral suppression, 48 uger

Tabel 32. Analyseresultater fra netværksmetaanalysen. Viral suppression, 48 uger. Relative effektestimater for de parvise sammenligninger og middel SUCRA-værdi. Analysen er foretaget med random effects. Grå felter angiver statistisk signifikante forskelle.

		Komparator										
		Ral400	Ral1200	EFV	ATV	EVG/c	DRV/r	DTG	DTG + 3TC	BIC	DOR	SUCRA
Intervention	Ral400	1	0,99 (0,93- 1,06)	1,05 (1,00- 1,11)	1,07 (0,99- 1,14)	1,01 (0,95- 1,09)	1,05 (0,97- 1,13)	0,97 (0,92- 1,02)	0,99 (0,93- 1,05)	0,99 (0,93- 1,06)	1,00 (0,93- 1,09)	0,58
	Ral1200	1,01 (0,95- 1,08)	1	1,06 (0,98- 1,15)	1,07 (0,98- 1,18)	1,02 (0,93- 1,13)	1,06 (0,95- 1,17)	0,97 (0,90- 1,06)	0,99 (0,91- 1,09)	0,99 (0,91- 1,10)	1,01 (0,92- 1,12)	0,64
	EFV	0,95 (0,90- 1,00)	0,94 (0,87- 1,02)	1	1,01 (0,96- 1,07)	0,96 (0,91- 1,02)	0,99 (0,93- 1,06)	0,92 (0,88- 0,95)	0,94 (0,89- 0,99)	0,94 (0,89- 0,99)	0,95 (0,90- 1,02)	0,16
	ATV	0,94 (0,87- 1,01)	0,93 (0,85- 1,02)	0,99 (0,94- 1,04)	1	0,95 (0,91- 1,00)	0,98 (0,91- 1,07)	0,91 (0,86- 0,96)	0,93 (0,86- 0,99)	0,93 (0,86- 1,00)	0,94 (0,87- 1,02)	0,10
	EVG/c	0,99 (0,92- 1,06)	0,97 (0,89- 1,08)	1,04 (0,98- 1,10)	1,05 (1,00- 1,10)	1	1,03 (0,96- 1,12)	0,95 (0,90- 1,01)	0,97 (0,91- 1,04)	0,97 (0,90- 1,05)	0,99 (0,92- 1,07)	0,47
	DRV/r	0,95 (0,88- 1,03)	0,94 (0,85- 1,05)	1,00 (0,94- 1,08)	1,02 (0,94- 1,10)	0,97 (0,89- 1,05)	1	0,92 (0,87- 0,98)	0,94 (0,87- 1,01)	0,94 (0,88- 1,02)	0,96 (0,90- 1,02)	0,20
	DTG	1,03 (0,98- 1,09)	1,03 (0,94- 1,11)	1,09 (1,05- 1,13)	1,10 (1,04- 1,17)	1,05 (0,99- 1,11)	1,09 (1,02- 1,16)	1	1,02 (0,98- 1,06)	1,02 (0,98- 1,06)	1,04 (0,97- 1,11)	0,91
	DTG + 3TC	1,02 (0,95- 1,08)	1,01 (0,92- 1,10)	1,07 (1,01- 1,13)	1,08 (1,01- 1,16)	1,03 (0,95- 1,10)	1,07 (0,99- 1,15)	0,98 (0,94- 1,02)	1	1,00 (0,95- 1,06)	1,02 (0,95- 1,10)	0,70
	BIC	1,01 (0,95- 1,08)	1,01 (0,91- 1,10)	1,07 (1,00- 1,13)	1,08 (1,00- 1,16)	1,03 (0,95- 1,10)	1,06 (0,99- 1,14)	0,98 (0,94- 1,02)	1,00 (0,94- 1,05)	1	1,02 (0,94- 1,10)	0,68
	DOR	1,00 (0,92- 1,08)	0,99 (0,89- 1,10)	1,05 (0,99- 1,12)	1,06 (0,98- 1,15)	1,01 (0,93- 1,09)	1,05 (0,98- 1,11)	0,96 (0,90- 1,03)	0,98 (0,91- 1,06)	0,98 (0,91- 1,06)	1	0,56

8.1.2 Viral suppression, 96 uger

Tablet 33. Analyseresultater fra netværksmetaanalysen. Viral suppression, 96 uger. Relative effektestimater for de parvise sammenligninger og middel SUCRA-værdi. Analysen er foretaget med random effects. Grå felter angiver statistisk signifikante forskelle.

		Komparator									SUCRA
		Ral400	Ral1200	EFV	ATV	EVG/c	DRV/r	DTG	BIC	DOR	
Intervention	Ral400	1	0,98 (0,82- 1,16)	1,10 (0,98- 1,25)	1,19 (1,03- 1,34)	1,12 (0,95- 1,31)	1,08 (0,94- 1,22)	0,95 (0,84- 1,06)	0,97 (0,82- 1,14)	1,11 (0,87- 1,44)	0,68
	Ral1200	1,03 (0,86- 1,22)	1	1,13 (0,92- 1,4)	1,22 (0,97- 1,50)	1,15 (0,90- 1,45)	1,11 (0,89- 1,36)	0,97 (0,79- 1,19)	1,00 (0,78- 1,26)	1,14 (0,85- 1,56)	0,75
	EFV	0,91 (0,80- 1,02)	0,89 (0,71- 1,09)	1	1,08 (0,92- 1,22)	1,02 (0,88- 1,16)	0,98 (0,84- 1,12)	0,86 (0,76- 0,96)	0,88 (0,74- 1,03)	1,01 (0,82- 1,27)	0,33
	ATV	0,84 (0,74- 0,97)	0,82 (0,67- 1,04)	0,92 (0,82- 1,09)	1	0,94 (0,83- 1,09)	0,91 (0,80- 1,04)	0,80 (0,69- 0,93)	0,82 (0,68- 0,99)	0,94 (0,74- 1,24)	0,09
	EVG/c	0,90 (0,76- 1,05)	0,87 (0,69- 1,11)	0,98 (0,87- 1,14)	1,06 (0,92- 1,21)	1	0,97 (0,81- 1,14)	0,85 (0,72- 1,00)	0,87 (0,71- 1,06)	1,00 (0,78- 1,30)	0,29
	DRV/r	0,93 (0,82- 1,06)	0,90 (0,73- 1,13)	1,02 (0,89- 1,20)	1,1 (0,97- 1,25)	1,04 (0,88- 1,23)	1	0,88 (0,77- 1,01)	0,90 (0,76- 1,08)	1,03 (0,80- 1,36)	0,40
	DTG	1,06 (0,94- 1,19)	1,03 (0,84- 1,27)	1,16 (1,05- 1,31)	1,25 (1,08- 1,44)	1,18 (1,00- 1,39)	1,14 (0,99- 1,30)	1	1,03 (0,91- 1,15)	1,18 (0,93- 1,52)	0,88
	BIC	1,03 (0,88- 1,22)	1,00 (0,79- 1,28)	1,13 (0,97- 1,35)	1,22 (1,01- 1,47)	1,15 (0,94- 1,41)	1,11 (0,93- 1,32)	0,98 (0,87- 1,10)	1	1,15 (0,88- 1,52)	0,77
	DOR	0,90 (0,70- 1,14)	0,88 (0,64- 1,18)	0,99 (0,79- 1,23)	1,07 (0,81- 1,36)	1,00 (0,77- 1,29)	0,97 (0,73- 1,24)	0,85 (0,66- 1,08)	0,87 (0,66- 1,13)	1	0,33

IKKELÆST
GÆLDT

8.2 Behandlingsophør grundet uønskede hændelser

8.2.1 Behandlingsophør grundet uønskede hændelser, 48 uger

Tabel 34. Analyseresultater fra netværksmetaanalysen. Behandlingsophør grundet uønskede hændelser, 48 uger. Relative effektestimater for de parvise sammenligninger og middel SUCRA-værdi. Analysen er foretaget med random effects. Grå felter angiver statistisk signifikante forskelle.

		Komparator										
		Ral400	Ral1200	EFV	ATV	EVG/c	DRV/r	DTG	DTG + 3TC	BIC	DOR	SUCRA
Intervention	Ral400	1	2,07 (0,36-11,15)	0,35 (0,11- 1,05)	0,46 (0,12- 1,78)	0,80 (0,19- 3,63)	0,39 (0,07- 2,26)	1,27 (0,42- 4,29)	1,36 (0,28- 7,38)	1,17 (0,17- 9,32)	0,78 (0,15- 4,04)	0,59
	Ral1200	0,48 (0,09- 2,80)	1	0,17 (0,02- 1,32)	0,23 (0,03- 2,02)	0,39 (0,04- 3,93)	0,19 (0,02- 2,27)	0,62 (0,08- 5,20)	0,67 (0,07- 7,54)	0,57 (0,05- 8,92)	0,38 (0,04- 4,22)	0,81
	EFV	2,86 (0,95- 9,03)	5,78 (0,76-46,44)	1	1,32 (0,58- 3,20)	2,27 (0,91- 6,71)	1,11 (0,25- 5,00)	3,63 (1,75- 8,87)	3,91 (1,02-17,21)	3,38 (0,57- 22,8)	2,24 (0,64- 8,25)	0,11
	ATV	2,16 (0,56- 8,43)	4,36 (0,49-39,12)	0,76 (0,31- 1,72)	1	1,71 (0,74- 4,45)	0,84 (0,16- 4,33)	2,76 (1,07- 7,89)	2,96 (0,67-14,25)	2,54 (0,36-18,26)	1,70 (0,38- 7,62)	0,23
	EVG/c	1,25 (0,28- 5,20)	2,55 (0,25-23,62)	0,44 (0,15- 1,10)	0,58 (0,22- 1,35)	1	0,49 (0,08- 2,67)	1,59 (0,48- 5,19)	1,71 (0,32- 8,97)	1,47 (0,20-11,34)	0,99 (0,19- 4,69)	0,5
	DRV/r	2,57 (0,44-15,37)	5,27 (0,44-62,95)	0,90 (0,20- 3,96)	1,19 (0,23- 6,30)	2,05 (0,37-12,63)	1	3,27 (0,81-15,01)	3,50 (0,58-23,96)	3,05 (0,35-29,18)	2,02 (0,52- 7,95)	0,19
	DTG	0,79 (0,23- 2,40)	1,60 (0,19-12,15)	0,28 (0,11- 0,57)	0,36 (0,13- 0,94)	0,63 (0,19- 2,10)	0,31 (0,07- 1,23)	1	1,08 (0,34- 3,41)	0,93 (0,18- 4,82)	0,62 (0,15- 2,36)	0,72
	DTG + 3TC	0,74 (0,14- 3,61)	1,5 (0,13-15,31)	0,26 (0,06- 0,98)	0,34 (0,07- 1,50)	0,59 (0,11- 3,08)	0,29 (0,04- 1,73)	0,93 (0,29- 2,95)	1	0,86 (0,12- 6,43)	0,57 (0,09- 3,37)	0,72
	BIC	0,86 (0,11- 5,85)	1,77 (0,11-21,96)	0,30 (0,04- 1,75)	0,39 (0,05- 2,77)	0,68 (0,09- 5,05)	0,33 (0,03- 2,89)	1,08 (0,21- 5,48)	1,17 (0,16- 8,30)	1	0,67 (0,07- 5,10)	0,64
	DOR	1,28 (0,25- 6,67)	2,60 (0,24-28,47)	0,44 (0,12- 1,56)	0,59 (0,13- 2,65)	1,01 (0,21- 5,31)	0,50 (0,13- 1,93)	1,62 (0,42- 6,91)	1,75 (0,30-11,18)	1,49 (0,20-13,61)	1	0,49

8.2.2 Behandlingsophør grundet uønskede hændelser, 96 uger

Tablet 35. Analyseresultater fra netværksmetaanalysen. Behandlingsophør grundet uønskede hændelser, 96 uger. Relative effektestimater for de parvise sammenligninger og middel SUCRA-værdi. Analysen er foretaget med random effects. Grå felter angiver statistisk signifikante forskelle.

		Komparator										SUCRA
		Ral400	Ral1200	EFV	ATV	EVG/c	DRV/r	DTG	BIC	DOR		
Intervention	Ral400	1	1,99 (0,19-20,82)	0,31 (0,07-1,48)	0,13 (0,02-0,75)	0,29 (0,04-2,24)	0,29 (0,05-1,51)	0,91 (0,19-4,10)	1,83 (0,20-26,42)	0,72 (0,05-12,28)		0,69
	Ral1200	0,50 (0,05-5,16)	1	0,16 (0,01-2,57)	0,07 (0,004-1,24)	0,14 (0,006-3,16)	0,15 (0,008-2,49)	0,46 (0,03-7,18)	0,92 (0,04-33,29)	0,36 (0,01-14,03)		0,82
	EFV	3,22 (0,68-14,93)	6,44 (0,39-105,3)	1	0,42 (0,06-2,70)	0,92 (0,15-5,61)	0,95 (0,14-5,57)	2,93 (0,71-11,46)	5,90 (0,71-78,66)	2,32 (0,23-24,82)		0,3
	ATV	7,65 (1,33-44,39)	15,26 (0,80-279,3)	2,38 (0,37-15,73)	1	2,195 (0,35-13,24)	2,25 (0,47-9,41)	6,96 (1,05-44,28)	13,96 (1,25-254,9)	5,50 (0,28-114,4)		0,07
	EVG/c	3,50 (0,45-27,55)	6,94 (0,32-159,5)	1,08 (0,18-6,62)	0,46 (0,08-2,82)	1	1,03 (0,12-7,92)	3,17 (0,40-24,55)	6,33 (0,50-133,3)	2,505 (0,14-50,2)		0,29
	DRV/r	3,40 (0,66-19,61)	6,82 (0,40-128,0)	1,055 (0,18-7,21)	0,44 (0,11-2,11)	0,97 (0,13-8,23)	1	3,09 (0,59-17,36)	6,23 (0,66-104,1)	2,46 (0,13-52,61)		0,29
	DTG	1,10 (0,24-5,17)	2,195 (0,14-36,82)	0,34 (0,09-1,42)	0,14 (0,02-0,96)	0,32 (0,04-2,53)	0,32 (0,06-1,68)	1	2,01 (0,39-17,46)	0,79 (0,06-12,72)		0,65
	BIC	0,55 (0,04-4,95)	1,09 (0,03-25,0)	0,17 (0,01-1,41)	0,07 (0,004-0,80)	0,16 (0,007-2,00)	0,16 (0,01-1,52)	0,50 (0,06-2,55)	1	0,39 (0,01-8,96)		0,83
	DOR	1,40 (0,08-21,95)	2,78 (0,07-102,1)	0,43 (0,04-4,42)	0,18 (0,009-3,62)	0,40 (0,02-7,47)	0,41 (0,02-7,43)	1,26 (0,08-18,16)	2,55 (0,11-87,5)	1		0,57

IKKELÆST
GÆLDEN

8.3 Andel, der oplever bivirkninger

8.3.1 Andel, der oplever bivirkninger, 48 uger

Tabel 36. Analyseresultater fra netværksmetaanalysen. Andel der oplever bivirkninger, 48 uger. Relative effektestimater for de parvise sammenligninger og middel SUCRA-værdi. Analysen er foretaget med random effects. Grå felter angiver statistisk signifikante forskelle.

		Komparator										
		Ral400	Ral1200	EFV	ATV	EVG/c	DRV/r	DTG	DTG + 3TC	BIC	DOR	SUCRA
Intervention	Ral400	1	1,04 (0,71- 1,51)	0,59 (0,46- 0,78)	0,54 (0,37- 0,81)	0,88 (0,56- 1,35)	1,04 (0,64- 1,63)	0,80 (0,59- 1,11)	1,07 (0,71- 1,66)	1,20 (0,79- 1,84)	1,15 (0,77- 1,70)	0,58
	Ral1200	0,97 (0,66- 1,41)	1	0,57 (0,37- 0,91)	0,52 (0,31- 0,91)	0,85 (0,47- 1,50)	1,00 (0,55- 1,80)	0,77 (0,48- 1,28)	1,04 (0,60- 1,84)	1,15 (0,67- 2,05)	1,11 (0,64- 1,92)	0,64
	EFV	1,69 (1,29- 2,17)	1,74 (1,09- 2,73)	1	0,91 (0,67- 1,24)	1,47 (1,01- 2,09)	1,75 (1,16- 2,51)	1,34 (1,12- 1,62)	1,80 (1,29- 2,54)	2,01 (1,46- 2,80)	1,94 (1,42- 2,58)	0,09
	ATV	1,84 (1,23- 2,73)	1,90 (1,10- 3,27)	1,09 (0,81- 1,49)	1	1,61 (1,17- 2,16)	1,90 (1,26- 2,83)	1,47 (1,11- 1,98)	1,97 (1,32- 2,99)	2,20 (1,49- 3,28)	2,12 (1,44- 3,08)	0,03
	EVG/c	1,14 (0,74- 1,79)	1,18 (0,67- 2,12)	0,68 (0,48- 0,99)	0,62 (0,46- 0,85)	1	1,18 (0,74- 1,90)	0,91 (0,64- 1,34)	1,22 (0,78- 1,99)	1,37 (0,88- 2,19)	1,32 (0,85- 2,06)	0,42
	DRV/r	0,96 (0,61- 1,57)	1,00 (0,56- 1,83)	0,57 (0,40- 0,86)	0,53 (0,35- 0,79)	0,85 (0,53- 1,36)	1	0,77 (0,53- 1,18)	1,03 (0,65- 1,74)	1,16 (0,72- 1,93)	1,11 (0,82- 1,54)	0,63
	DTG	1,26 (0,90- 1,70)	1,30 (0,78- 2,09)	0,75 (0,62- 0,89)	0,68 (0,50- 0,90)	1,10 (0,75- 1,57)	1,3 (0,85- 1,90)	1	1,34 (1,01- 1,79)	1,50 (1,15- 1,96)	1,45 (1,01- 1,99)	0,29
	DTG + 3TC	0,93 (0,60- 1,42)	0,97 (0,54- 1,68)	0,55 (0,39- 0,77)	0,51 (0,34- 0,76)	0,82 (0,50- 1,28)	0,97 (0,57- 1,55)	0,74 (0,56- 0,99)	1	1,12 (0,76- 1,65)	1,08 (0,68- 1,64)	0,69
	BIC	0,84 (0,54- 1,26)	0,87 (0,49- 1,50)	0,50 (0,36- 0,69)	0,45 (0,30- 0,67)	0,73 (0,46- 1,14)	0,87 (0,52- 1,38)	0,67 (0,51- 0,87)	0,90 (0,61- 1,32)	1	0,97 (0,61- 1,46)	0,83
	DOR	0,87 (0,59- 1,30)	0,90 (0,52- 1,56)	0,52 (0,39- 0,70)	0,47 (0,33- 0,70)	0,76 (0,49- 1,18)	0,90 (0,65- 1,20)	0,69 (0,50- 0,99)	0,93 (0,61- 1,47)	1,04 (0,69- 1,63)	1	0,80

8.3.2 Andel, der oplever bivirkninger, 96 uger

Tabel 37. Analyseresultater fra netværksmetaanalysen. Andel der oplever bivirkninger, 96 uger. Relative effektestimater for de parvise sammenligninger og middel SUCRA-værdi. Analysen er foretaget med random effects. Grå felter angiver statistisk signifikante forskelle.

		Komparator					SUCRA
		Ral400	Ral1200	EFV	DTG	BIC	
Intervention	Ral400	1	1,02 (0,79- 1,30)	0,60 (0,52- 0,69)	0,89 (0,74- 1,06)	1,26 (0,98- 1,61)	0,59
	Ral1200	0,98 (0,77- 1,26)	1	0,59 (0,44- 0,78)	0,87 (0,64- 1,17)	1,23 (0,87- 1,75)	0,63
	EFV	1,66 (1,46- 1,92)	1,70 (1,28- 2,26)	1	1,47 (1,31- 1,66)	2,09 (1,70- 2,60)	0,02
	DTG	1,13 (0,95- 1,36)	1,16 (0,85- 1,57)	0,68 (0,60- 0,76)	1	1,42 (1,19- 1,69)	0,32
	BIC	0,80 (0,62- 1,02)	0,82 (0,57- 1,16)	0,48 (0,39- 0,59)	0,70 (0,59- 0,84)	1	0,96

IKKE LÆNGERE GÆLDENDE

9 Bilag 9: Absolutte forskelle, beregnet på baggrund af analyseresultater

9.1 Viral suppression

9.1.1 Viral suppression, 48 uger

Tabel 38. Viral suppression i henhold til FDA's snapshotanalyse efter 48 uger. Absolutte forskelle beregnet på baggrund af studieværdier (bilag 7) og statistisk signifikante relative forskelle (bilag 8). Fed skrift indikerer, at punktestimatet opfylder mindste klinisk relevante forskel. ^aDen laveste grænse i credible-intervallet er tættere på en statistisk signifikant forskel end på nul.

Intervention	Værdi i studierne	Forskel til EFV (%-point)	Forskel til ATV/r (%-point)	Forskel til DRV/r (%-point)
DTG	Laveste	7,0 (3,9-10,1) ^a	7,1 (2,8-12,1) ^a	8,0 (3,2-13,6) ^a
	Median	7,4 (4,1-10,7) ^a	7,9 (3,2-13,4) ^a	8,2 (3,3-13,9) ^a
	Højeste	7,8 (4,4-11,3) ^a	8,9 (3,5-15,1) ^a	8,3 (3,3-14,1) ^a
DTG/3TC	Laveste	5,4 (0,8-10,1)	5,7 (0,7-11,4)	-
	Median	5,7 (0,8-10,7)	6,3 (0,8-12,6)	-
	Højeste	6,09 (0,9-11,3)	7,1 (0,9-14,2)	-
BIC	Laveste	5,4 (0-10,1)	5,7 (0-11,4)	-
	Median	5,7 (0-10,7)	6,3 (0-12,6)	-
	Højeste	6,09 (0-11,3)	7,1 (0-14,2)	-
RAL400 bid	Laveste	3,9 (0-8,6)	-	-
	Median	4,1 (0-9,0)	-	-
	Højeste	4,4 (0-9,6)	-	-
EVG/c	Laveste	-	3,6 (0-7,1)	-
	Median	-	3,9 (0-7,9)	-
	Højeste	-	4,4 (0-8,9)	-

9.1.2 Viral suppression, 96 uger

Tabel 39. Viral suppression i henhold til FDA's snapshotanalyse efter 96 uger. Absolutte forskelle beregnet på baggrund af studieværdier (bilag 7) og relative forskelle (bilag 8). Fed skrift indikerer, at punktestimatet opfylder mindste klinisk relevante forskel. ^aDen laveste grænse i credible-intervallet er tættere på en statistisk signifikant forskel end på nul.

Intervention	Værdi i studierne	Forskel til EFV (%-point)	Forskel til ATV/r (%-point)	Forskel til EVG/c (%-point)
DTG	Laveste	8,9 (2,8-17,2) ^a	15,5 (5,0-27,6) ^a	15,0 (0-32,5)
	Median	11,8 (3,7-22,9) ^a	16,4 (5,2-28,9) ^a	15,1 (0-32,7)
	Højeste	13,0 (4,1-25,3) ^a	20,6 (6,6-36,2) ^a	15,2 (0-32,8)
BIC	Laveste	-	13,6 (0,6-29,1)	-
	Median	-	14,4 (0,7-30,8)	-
	Højeste	-	18,1 (0,8-38,7)	-
RAL400 bid	Laveste	-	11,8 (1,9-21,1)	-
	Median	-	12,5 (2,0-22,3)	-
	Højeste	-	15,6 (2,47-28,0)	-

9.2 Behandlingsophør grundet uønskede hændelser

9.2.1 Behandlingsophør grundet uønskede hændelser, 48 uger

Tabel 40. Behandlingsophør grundet uønskede hændelser efter 48 uger. Absolutte forskelle beregnet på baggrund af studieværdier (bilag 7) og de statistisk signifikante relative forskelle (bilag 8). Fed skrift indikerer, at punktestimatet opfylder mindste klinisk relevante forskel. ^aDen laveste grænse i credible-intervallet er tættere på en statistisk signifikant forskel end på nul.

Intervention	Værdi i studierne	Forskel til EFV (%-point)	Forskel til ATV/r (%-point)
DTG	Laveste	0 (0,0-0,0)	-3,1 (-4,2;-0,3)
	Median	-3,7 (-4,6;-2,2)	-4,2 (-5,7;-0,4)
	Højeste	-13,4 (-16,6;-8,0)^a	-8,0 (-10,9;-0,8)
DTG/3TC	Laveste	0 (0,0-0,0)	-
	Median	0 (0,0-0,0)	-
	Højeste	-3,8 (-17,5;-0,4)	-

9.2.2 Behandlingsophør grundet uønskede hændelser, 96 uger

Tabel 41. Behandlingsophør grundet uønskede hændelser efter 96 uger. Absolutte forskelle beregnet på baggrund af studieværdier (bilag 7) og relative forskelle (bilag 8). Fed skrift indikerer, at punktestimatet opfylder mindste klinisk relevante forskel. ^aDen laveste grænse i credible-intervallet er tættere på en statistisk signifikant forskel end på nul.

Intervention	Værdi i studierne	Forskel til ATV/r (%-point)
BIC	Laveste	-5,5 (-5,9;-1,2)
	Median	-7,3 (-7,8;-1,6)
	Højeste	-12,9 (-13,8;-2,8)^a
DTG	Laveste	-5,1 (-5,8;-0,2)
	Median	-6,7 (-7,6;-0,3)
	Højeste	-12,0 (-13,6;-0,6)
RAL400	Laveste	-5,1 (5,8;-1,6)
	Median	-6,8 (-7,6;-2,0)
	Højeste	-12,1 (-13,6;-3,5)^a

9.3 Andel, der oplever bivirkninger

9.3.1 Andel, der oplever bivirkninger, 48 uger

Tabel 42. Absolutte forskelle, bivirkninger efter 48 uger. Absolutte forskelle beregnet på baggrund af studieværdier (bilag 7) og relative forskelle (bilag 8). Fed skrift indikerer, at punktestimatet opfylder mindste klinisk relevante forskel. ^aDen laveste grænse i credible-intervallet er tættere på en statistisk signifikant forskel end på nul.

Intervention	Værdi i studierne	Forskel til EFV (%-point)	Forskel til ATV/r (%-point)	Forskel til DTG (%-point)
BIC	Laveste	-28,5 (-36,5;-17,7) ^a	-26,7 (-34;-16,0) ^a	-7,9 (-11,8;-3,1)
	Median	-33,0 (-42,2;-20,5) ^a	-27,0 (-34,3;-16,2) ^a	-14,2 (-21,1;-5,6) ^a
	Højeste	-38,5 (-49,3;-23,9) ^a	-39,1 (-49,7;-23,4) ^a	-21,3 (-31,7;-8,4) ^a
DOR	Laveste	-27,6 (-34,8;-17,1) ^a	-25,8 (-32,6;-14,6) ^a	-9,8 (-12,0;-0,2)
	Median	-31,7 (-40,3;-19,8) ^a	-26,0 (-32,8;-14,7) ^a	-17,6 (-21,5;-0,4)
	Højeste	-37,0 (-47,0;-23,1) ^a	-37,6 (-47,6;-21,3) ^a	-26,5 (-32,3;-0,6)
DTG/3TC	Laveste	-25,7 (-34,8;-13,1) ^a	-23,8 (-32,1;-11,7) ^a	-6,2 (-10,6;-0,2)
	Median	-29,7 (-40,3;-15,2) ^a	-24,0 (-32,3;-11,8) ^a	-11,2 (-18,6;-0,4)
	Højeste	-34,7 (-47,0;-17,7) ^a	-34,8 (-46,9;-17,0) ^a	-16,8 (-28,4;-0,6)
RAL1200	Laveste	-24,5 (-35,9;-5,1) ^a	-23,3 (-33,5;-4,4) ^a	-
	Median	-28,4 (-41,6;-5,9) ^a	-23,5 (-33,8;-4,4) ^a	-
	Højeste	-33,1 (-48,5;-6,9) ^a	-34,1 (-49,0;-4,6) ^a	-
DRV/r	Laveste	-24,5 (-34,2;-8,0) ^a	-22,8 (-31,6;10,2) ^a	-
	Median	-28,4 (-39,6;-9,2) ^a	-23,0 (-31,9;-10,3) ^a	-
	Højeste	-33,1 (-46,2;-10,8) ^a	-33,4 (-46,2;-14,9) ^a	-
RAL400	Laveste	-23,4 (-30,8;-12,5) ^a	-22,4 (-30,6;-9,2) ^a	-
	Median	-27,1 (-35,6;-14,5) ^a	-22,5 (-30,9;-9,3) ^a	-
	Højeste	-31,6 (-41,6;-16,9) ^a	-32,7 (-44,7;-13,5) ^a	-
EVG/c	Laveste	-18,2 (-29,6;-0,6)	-18,5 (-26,2;-7,3) ^a	-
	Median	-21,1 (-34,3;-0,7)	-18,6 (-26,5;-7,4) ^a	-
	Højeste	-24,6 (-40,0;-0,8)	-27,0 (-38,3;-10,7) ^a	-
DTG	Laveste	-14,3 (-21,7;-6,3) ^a	-15,6 (-24,3;-4,9)	-
	Median	-16,5 (-25,1;-7,3) ^a	-15,7 (-24,5;-4,9)	-
	Højeste	-19,3 (-29,3;-8,5) ^a	-22,7 (-35,5;-7,1) ^a	-

9.3.3 Andel, der oplever bivirkninger, 96 uger

Tabel 43. Bivirkninger efter 96 uger. Absolutte forskelle beregnet på baggrund af studieværdier (bilag 7) og relative forskelle (bilag 8). Fed skrift indikerer, at punkttestimatet opfylder mindste klinisk relevante forskel. *Den laveste grænse i credible-intervallet er tættere på en statistisk signifikant forskel end på nul.

Intervention	Værdi i studierne	Forskel til EFV (%-point)	Forskel til DTG (%-point)
BIC	Laveste	-32,2 (-37,8;-25,4) [†]	-8,5 (-11,6;-4,5)
	Median	-34,8 (-40,9;-27,5) [†]	-12,6 (-17,2;-6,7) [†]
	Højeste	-40,6 (-47,6;-32,0) [†]	-16,5 (-22,6;-8,8) [†]
RAL1200	Laveste	-25,4 (-34,7;-13,6) [†]	-
	Median	-27,5 (-37,5;-14,7) [†]	-
	Højeste	-32,0 (-43,7;-17,2) [†]	-
RAL400	Laveste	-24,8 (-29,8;-19,8) [†]	-
	Median	-26,8 (-32,2;-20,8) [†]	-
	Højeste	-31,20 (-37,44;-24,18) [†]	-
DTG	Laveste	-19,8 (-24,8;-4,9) [†]	-
	Median	-21,4 (-26,8;-16,1) [†]	-
	Højeste	-25,0 (-31,2;-18,7) [†]	-

IKKE LÆNG GÆLDENDE

10 Bilag 10: Risk of bias

10.1 Oversigt over risk of bias-vurderinger

Studie	RoB vurdering (low, some, high)
Protokol 004-II	Low
STARTMRK	Low
ALTAIR	Some concerns
Study A5202	Some concerns
Honda 2011 [NCT00280969]	Some concerns
Cohen 2011 [NCT00869557]	Low
EudraCT 2007-007934-21	Some concerns
GS-US-236-0103	Low
METABOLIK	Some concerns
GS-US-236-0102	Low
SPRING-1	Some concerns
SINGLE	Low
SPRING-2	Low
ATADAR	Some concerns
FLAMINGO	Some concerns
Study A5257	Some concerns
Advanz-3	Some concerns
WAVES	Low
ARIA	Some concerns
ONCEMRK	Low
GEMINI-1	Low
GEMINI-2	Low
GS-US-380-1490	Some concerns
GS-US-380-1489	Low
DRIVE-FORWARD	Low
DRIVE-AHEAD	Low
Gatell 2019 [NCT01632345]	Some concerns
ADVANCE	Some concerns

10.2 Risk of bias-vurderinger

10.2.1 Study A5257, NCT00811954

Bias	Risk of bias	Elaboration
Risk of bias arising from the randomization process	Some concerns	Begrænset beskrivelse af randomiseringsprocessen. Blokrandomisering er beskrevet, men blokstørrelse og metode for randomisering er ikke beskrevet. Ingen betydelige forskelle i baselinekarakteristika.
Risk of bias due to deviations from the intended interventions		
Effect of assignment to intervention	Low	Ikke-blindet studie. Der er ikke angivet afvigelser fra de tildelte interventioner. Primære analyser udført på ITT-populationen.
Effect of adhering to intervention	Some concerns	Ikke-blindet studie. Transparent frafald. Der er henholdsvis 14,7 %, 11,9 % og 16,8 % frafald i ATV/r-, RAL- og DRV/r-gruppen. Flere frafald pga. manglende adhærens i ATV/r- og DRV/r-grupperne i forhold til RAL-gruppen.
Missing outcome data	Some concerns	Ingen beskrivelse af, hvordan eventuelt manglende data håndteres. Analyser udført på ITT-populationen.
Risk of bias in measurement of the outcome	Some concerns	Effektmålene bivirkninger og behandlingsophør pga. uønskede hændelser kan være påvirket af viden om behandling.
Risk of bias in selection of the reported result	Some concerns	Protokol er ikke offentliggjort, så de prædefinerede analyseintentioner er ikke tilgængelige.
Overall risk of bias	Some concerns	

IKKE
GÆLDENDE

10.2.2 ATADAR, NCT01274780

Bias	Risk of bias	Elaboration
Risk of bias arising from the randomization process	Low	Centraliseret computer-genereret proces. Randomisering blev generet ved hjælp af blokke af variabel størrelse stratificeret efter totalt højdensitets lipoprotein (HDL) kolesterol ratio ($< 4,5$ eller $\geq 4,5$). Behandlingsallokering blev foretaget fra webstedet med sagsrapportformularer efter randomisering. Ingen betydelige forskelle i baselinekarakteristika.
Risk of bias due to deviations from the intended interventions		
Effect of assignment to intervention	Low	Ikke-blindet studie. Der er ikke angivet afvigelser fra de tildelte interventioner. Primære analyser udført på ITT-populationen.
Effect of adhering to intervention	Low	Ikke-blindet studie. Transparent og begrænset frafald. Der er ikke betydelige forskelle i årsager til frafald mellem grupperne.
Missing outcome data	Some concerns	Der er en del frafald i begge behandlingsarme, henholdsvis 23 % og 19 %. Årsager til frafald ens i de to arme.
Risk of bias in measurement of the outcome	Some concerns	Effektmålene bivirkninger og behandlingsophør pga. uønskede hændelser kan være påvirket af viden om behandling.
Risk of bias in selection of the reported result	Some concerns	Protokol er ikke offentliggjort, så de prædefinerede analyseintentioner er ikke tilgængelige.
Overall risk of bias	Some concerns	

IKKE GÆLDENDE

10.2.3 GEMINI-1 og 2, NCT02831673 og NCT02831764

Bias	Risk of bias	Elaboration
Risk of bias arising from the randomization process	Low	Centraliseret computer-genereret 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). Ingen betydelige forskelle i baselinekarakteristika.
Risk of bias due to deviations from the intended interventions		
Effect of assignment to intervention	Low	Allokering til behandling er dobbelt-blindet. Der er ikke angivet afvigelser fra de tildelte interventioner.
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-exposed og per-protocol 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 effekt mål.
Overall risk of bias	Low	

IKKE LÆN
GÆLDENDE

10.2.4 SINGLE, NCT01263015

Bias	Risk of bias	Elaboration
Risk of bias arising from the randomization process	Low	Centraliseret computer-genereret proces. Randomisering blev udført i blokstørrelser på seks. Patienter blev stratificeret efter hiv-RNA-mængde (≤ 100.000 eller > 100.000 kopier/ml) og CD4-celletal (≤ 200 eller > 200 celler/ml). Deltagerne i DTG-ABC-3TC-gruppen fik placebo, der matchede EFV-TDF-FTC-tabletten, og de i EFV-TDF-FTC-gruppen fik placebo, der matchede DTG-ABC-3TC-tabletten. Ingen betydelige forskelle i baseline-karakteristika.
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. Større frafald i EFV-armen, særligt på grund af uønskede hændelser.
Missing outcome data	Low	Transparent og begrænset frafald. Større frafald i EFV-armen, særligt på grund af uønskede hændelser. Ellers ingen forskelle i årsager til frafald. Der er udført ITT-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 effekt mål. Analyserne er udført efter de oprindelige intentioner.
Overall risk of bias	Low	

10.2.5 GS-US-236-0102, NCT01095796

Bias	Risk of bias	Elaboration
Risk of bias arising from the randomization process	Low	Centraliseret computer-genereret allokeringsekvens med en blokstørrelse på fire. Patienter blev stratificeret efter hiv-RNA-mængde (≤ 100.000 eller > 100.000 kopier/ml). Investigators tildelte tilfældigt deltagere til en af behandlingsgrupperne via telefon eller internet ved hjælp af et interaktivt system. Ingen betydelige forskelle i baseline karakteristika.
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 'intention-to-treat' 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	Some concerns	Protokol er ikke offentliggjort, så de prædefinerede analyseintentioner er ikke tilgængelige.
Overall risk of bias	Low	

IKKE
GÆLDENDE

10.2.6 ALTAIR (Puls 2010) NCT00335322

Bias	Risk of bias	Elaboration
Risk of bias arising from the randomization process	Some concerns	Randomiseringsprocessen er ikke tilstrækkeligt beskrevet. Baselinekarakteristik er lige fordelt.
Risk of bias due to deviations from the intended interventions		
Effect of assignment to intervention	Some concerns	Ublindet design og uklar randomiseringsproces.
Effect of adhering to intervention	Some concerns	10,6 % skifter behandling.
Missing outcome data	Some concerns	ITT-population analyseret. 14 patienter mangler for viral suppression pga. detection limit på et enkelt site.
Risk of bias in measurement of the outcome	Low	Viral suppression og adverse events vurderes ikke at være nævneværdigt påvirket af ublindt design. Frafald pga. bivirkninger er ikke rapporteret.
Risk of bias in selection of the reported result	low	Protokol ikke fundet. Rapporterede endepunkter stemmer overens med primære og sekundære effektmål jf. clinical.trials.gov.
Overall risk of bias	Some concerns	Ublindet design, manglende beskrivelse af randomisering samt skift.

IKKE LÆNGET
GÆLDENDE

10.2.7 Honda et al. 2011, NCT00280969

Bias	Risk of bias	Elaboration
Risk of bias arising from the randomization process	Some concerns	Randomiseret, ikke-blindet. Randomiseringsprocessen er ikke tilstrækkeligt beskrevet. Baselinekarakteristik er lige fordelt.
Risk of bias due to deviations from the intended interventions		
Effect of assignment to intervention	Some concerns	Allokering til behandling er ikke blindet.
Effect of adhering to intervention	Some concerns	Ikke-blindet studie. Begrænset frafald, dog kun angivet for den samlede population.
Missing outcome data	Some concerns	Begrænset frafald, dog kun angivet for den samlede population. Der er udført 'intention-to-treat' og 'on-treatment' analyser.
Risk of bias in measurement of the outcome	Some concerns	Effektmålene bivirkninger og behandlingsophør pga. uønskede hændelser kan være påvirket af viden om behandling.
Risk of bias in selection of the reported result	Some concerns	Protokollen var oprindeligt designet til at følge patienterne i 48 uger, men i løbet af studiet blev der rapporteret kardiovaskulære bivirkninger, hvorfor opfølgningsperioden blev forlænget til 96 uger.
Overall risk of bias	Some concerns	

IKKE
GÆLDENDE

10.2.8 Advanz-3, NCT00532168

Bias	Risk of bias	Elaboration
Risk of bias arising from the randomization process	Low	Centraliseret computer-genereret proces. Ingen betydelige forskelle i baselinekarakteristika.
Risk of bias due to deviations from the intended interventions		
Effect of assignment to intervention	Low	Ikke-blindet studie. Der er ikke afvigelser fra de tildelte interventioner. Der er udført 'intention-to-treat' og 'on-treatment' analyser.
Effect of adhering to intervention	Low	
Missing outcome data	Low	Der er ca. 20 % frafald gennem studiet fra uge 0 til uge 48. Nogle effektestimater er angivet udelukkende for 'on-treatment' populationen. Der er ikke forskel i årsager til frafald mellem grupperne.
Risk of bias in measurement of the outcome	Some concerns	Effektmålene bivirkninger og behandlingsophør pga. uønskede hændelser kan være påvirket af viden om behandling. Da der er tale om aktive behandlinger i alle tre behandlingsarme, er det sandsynligvis ikke påvirket.
Risk of bias in selection of the reported result	Some concerns	Analyseintentionerne er ikke tilgængelige.
Overall risk of bias	Some concerns	Den samlede risiko for bias vurderes som 'some concerns', idet der er tale om et ikke-blindet studie, og analyseintentionerne ikke er tilgængelige.

IKKE GÆLDENDE

10.2.9 DRIVE-AHEAD, NCT02403674

Bias	Risk of bias	Elaboration
Risk of bias arising from the randomization process	Low	Centraliseret computer-genereret proces. Ingen betydelige forskelle i baseline karakteristika.
Risk of bias due to deviations from the intended interventions		
Effect of assignment to intervention	Low	Blindet studie. Der er ikke afvigelser fra de tildelte interventioner. Der er udført analyser på 'Full Analysis Set', som er defineret i protokollen.
Effect of adhering to intervention	Low	
Missing outcome data	Low	Begrænset og transparent frafald. Der er ikke betydelige forskelle i årsager til frafald mellem grupperne.
Risk of bias in measurement of the outcome	Low	Blinding opretholdt til uge 96. Hverken patienter eller investigator kender til behandlingsallokeringen.
Risk of bias in selection of the reported result	Low	Analyser udført efter den statistiske analyseplan.
Overall risk of bias	Low	

IKKE GÆLDENDE

10.2.10 GS-US-236-0103, NCT01106586

Bias	Risk of bias	Elaboration
Risk of bias arising from the randomization process	Low	Centraliseret computer-genereret proces (IVRS/IWRS). Blok størrelse på fire.
Risk of bias due to deviations from the intended interventions		
Effect of assignment to intervention	Low	Dobbelt blindet studie. Der er ikke afvigelser fra de tildelte interventioner. Der er udført 'intention-to-treat' og 'per-protokol' analyser.
Effect of adhering to intervention	Low	
Missing outcome data	Low	Begrænset og transparent frafald. Der er ikke betydelige forskelle i årsager til frafald mellem grupperne.
Risk of bias in measurement of the outcome	Low	Hverken patienter eller investigator kender til behandlingsallokeringen.
Risk of bias in selection of the reported result	Some concerns	Den statistiske analyse plan og protokollen er ikke offentliggjort, så de prædefinerede analyseintentioner er ikke tilgængelige.
Overall risk of bias	Low	

IKKE LÅNGBÆRERE
GÆLDENDE

10.2.11 GS-US-380–1490, NCT02607956

Bias	Risk of bias	Elaboration
Risk of bias arising from the randomization process	Low	Centraliseret computer-genereret proces. Ingen betydelige forskelle i baselinekarakteristika.
Risk of bias due to deviations from the intended interventions		
Effect of assignment to intervention	Low	Dobbelt blindet studie. Der er ikke afvigelser fra de tildelte interventioner. Der er udført 'intention-to-treat' og 'per-protokol' analyser.
Effect of adhering to intervention	Some concerns	The per-protocol analysis excluded participants in the full analysis set who were off study drug at week 48 or had low adherence, which could potentially bias the results
Missing outcome data	Some concerns	Begrænset og transparent frafald. Der er ikke betydelige forskelle i årsager til frafald mellem grupperne. To forskellige metoder til imputation af manglende data, dette kan medføre bias.
Risk of bias in measurement of the outcome	Low	Investigator, patienter og andet personale, herunder personale der vurderede resultater, kendte ikke til behandlingsallokeringen.
Risk of bias in selection of the reported result	Low	Analyser udført efter den statistiske analyse plan.
Overall risk of bias	Some concerns	Skyldes hovedsageligt på grund af håndteringen af manglende data.

IKKE LÆNDE
GÆLDENDE

10.2.12 SPRING-1, NCT00951015

Bias	Risk of bias	Elaboration
Risk of bias arising from the randomization process	Low	Centraliseret computer-genereret proces. Ingen betydelige forskelle i baseline karakteristika.
Risk of bias due to deviations from the intended interventions		
Effect of assignment to intervention	Low	Behandlingsallokeringen er ikke blindet. Der er ikke angivet afvigelser fra de tildelte interventioner.
Effect of adhering to intervention	Low	
Missing outcome data	Low	Begrænset og transparent frafald. Der er ikke betydelige forskelle i årsager til frafald mellem grupperne.
Risk of bias in measurement of the outcome	Some concerns	Effektmålene bivirkninger og behandlingsophør pga. uønskede hændelser kan være påvirket af viden om behandling.
Risk of bias in selection of the reported result	Some concerns	Den statistiske analyse plan og protokollen er ikke offentliggjort, så de prædefinerede analyseintentioner er ikke tilgængelige.
Overall risk of bias	Some concerns	

IKKE LÆNGERE
GÆLDENDE

10.2.13 WAVES, NCT01705574

Bias	Risk of bias	Elaboration
Risk of bias arising from the randomization process	Low	Central computer-genereret allokering med blok randomisering (blok størrelse på fire). Ingen umiddelbare forskelle i baselinekarakteristika.
Risk of bias due to deviations from the intended interventions		
Effect of assignment to intervention	Low	Dobbelt blindet studie. Der er ikke afvigelser fra de tildelte interventioner. Primære analyser udført på ITT-populationen.
Effect of adhering to intervention	Low	
Missing outcome data	Low	Frafald på henholdsvis 10 % og 15 %, det større frafald i den ene arm skyldes primært uønskede hændelser. Ellers ingen forskelle i årsager til frafald.
Risk of bias in measurement of the outcome	Low	Investigator, patienter og andet personale, herunder personale der vurderede resultater, kendte ikke til behandlingsallokeringen.
Risk of bias in selection of the reported result	Some concerns	Den statistiske analyseplan og protokollen er ikke offentliggjort, så de prædefinerede analyseintentioner er ikke tilgængelige.
Overall risk of bias	Low	

IKKE LÆNGERE
GÆLDENDE

10.2.14 Albini 2012, Eudra-CT 2007-007934-21

Bias	Risk of bias	Elaboration
Risk of bias arising from the randomization process	Low	Centraliseret computer-genereret proces. Ingen betydelige forskelle i baselinekarakteristika.
Risk of bias due to deviations from the intended interventions		
Effect of assignment to intervention	Low	Ikke-blindet studie. Der er ikke angivet afvigelser fra de tildelte interventioner. Primære analyser udført på ITT-populationen.
Effect of adhering to intervention	Low	
Missing outcome data	Some concerns	Der er en del frafald i begge behandlingsarme, henholdsvis 15 % og 23 %. Årsager til frafald ens i de to arme. Forskel i frafald ikke statistisk.
Risk of bias in measurement of the outcome	Some concerns	Effekt målet behandlingsophør pga. uønskede hændelser kan være påvirket af viden om behandling.
Risk of bias in selection of the reported result	Some concerns	Den statistiske analyse plan og protokollen er ikke offentliggjort, så de prædefinerede analyseintentioner er ikke tilgængelige.
Overall risk of bias	Some concerns	

IKKE LÆNGERE
GÆLDENDE

Bias	Risk of bias	Elaboration
Risk of bias arising from the randomization process	Low	Randomly assigned to open-label, through permuted blocks in 1:1:1:1 ratio (used a centralized computer system, assignment dynamically balanced by site).
Risk of bias due to deviations from the intended interventions		
Effect of assignment to intervention	Some concerns	Open label, but then “unblinding” is mentioned.
Effect of adhering to intervention	Some concerns	Open label.
Missing outcome data	Some concerns	Patients with missing data were more likely than persons with results to be younger, to be non-Hispanic black person, to report previous intravenous drug use, and to have hepatitis B or C infection – due to these findings is there a high risk of bias in the study.
Risk of bias in measurement of the outcome	Some concerns	Ublindet design, Effekt målet behandlingsophør pga. uønskede hændelser kan være påvirket af viden om behandling. Resistance testing before treatment initiation was done in only 40 % to 50 % of patients.
Risk of bias in selection of the reported result	Some concerns	Der ændres på noget med safety events undervejs. Protokol ikke fundet.
Overall risk of bias	Some concerns	Due to open-blinded design and missing data.

Bias	Risk of bias	Elaboration
Risk of bias arising from the randomization process	Low	Double-blind, multicenter, randomized controlled trial, randomization stratified, study investigators received treatment assignment on the basis of a randomization sequence.
Risk of bias due to deviations from the intended interventions		
Effect of assignment to intervention	Low	No concerns of bias.
Effect of adhering to intervention	Low	No concerns of bias.
Missing outcome data	Low	All randomly assigned patients were included in the analyses.
Risk of bias in measurement of the outcome	Low	No concerns of bias.
Risk of bias in selection of the reported result	Low	All outcomes are reported.
Overall risk of bias	Low	Overall risk of bias judged as low.

IKKE UDFRAGT
GÆLDENDE

10.2.17 STARTMRK, NCT00369941

Bias	Risk of bias	Elaboration
Risk of bias arising from the randomization process	Low	A continuing international double-blind randomized trial, patients stratified by baseline vRNA and viral hepatitis co-infection status, and randomly allocated according to computer-generated randomized allocation schedule.
Risk of bias due to deviations from the intended interventions		
Effect of assignment to intervention	Low	Treatment allocation was concealed from investigators, patients, study site personnel, monitors and central laboratory personnel by use of blinded access codes.
Effect of adhering to intervention	Low	Treatment adherence was assessed by review of diaries that were filled out by the study participants and was double-checked by pill counts by site personnel from returned drug bottles.
Missing outcome data	Some concerns	<p>Patients who did not complete the study were recorded as failures, missing vRNA measurements imputed as failures. Baseline values were carried forward for patients who discontinued because of lack of efficacy; patients who discontinued for other reasons were not recorded in the analyses at subsequent time points.</p> <p>Due to this approach there are some concerns of bias regarding the handling of missing outcome data.</p>
Risk of bias in measurement of the outcome	Low	No concerns of risk of bias.
Risk of bias in selection of the reported result	Low	No concerns of risk of bias.
Overall risk of bias	Low	Overall risk of bias judged as low.

10.2.18 DRIVE-FORWARD, NCT02275780

Bias	Risk of bias	Elaboration
Risk of bias arising from the randomization process	Low	Randomized, controlled, double-blind trial, patients assigned by using and interactive voice and web response system, created by the funder.
Risk of bias due to deviations from the intended interventions		
Effect of assignment to intervention	Low	To conceal treatment assignment, participants also received placebos that matched the other treatment.
Effect of adhering to intervention	Low	To conceal treatment assignment, participants also received placebos that matched the other treatment.
Missing outcome data	Low	All patients that received at least one dose of treatment were included in the analyses.
Risk of bias in measurement of the outcome	Some concerns	Discontinuation from the trial was required for participants with confirmed plasma HIV-1 RNA of more than 50 copies per mL after suppression to less than 50 copies per mL at any time during the trial. Other clinical trials have allowed participants to remain on study treatment despite meeting PDVF criteria or have used a higher, clinically relevant threshold for PDVF.
Risk of bias in selection of the reported result	Low	No concerns of risk of bias.
Overall risk of bias	Low	The overall risk of bias is judged low. Risk of bias in measurement of the outcome is judged as having some concerns due to the unusual approach to an outcome measurement, but this is considered to be of a minor importance in the overall risk of bias assessment.

10.2.19 Protocol 004, NCT00100048

Bias	Risk of bias	Elaboration
Risk of bias arising from the randomization process	Low	Multicenter, double-blind, randomized controlled study.
Risk of bias due to deviations from the intended interventions		
Effect of assignment to intervention	Low	All study personnel remained blinded to treatment allocation, blinding of drug and dosage was accomplished with matching-image placebo tablets.
Effect of adhering to intervention	Low	Based on medication diaries, at least 90% compliance with the treatment was reported by 98% of the patients.
Missing outcome data	Some concerns	Patients with lack of response or virologic relaps despite compliance with study therapy could be discontinued from study at the discretion of the investigator.
Risk of bias in measurement of the outcome	Low	No risk of bias.
Risk of bias in selection of the reported result	Low	No risk of bias.
Overall risk of bias	Low	The overall risk of bias is considered low.

IKKE
GÆLDEDE

Bias	Risk of bias	Elaboration
Risk of bias arising from the randomization process	Low	Randomized, double-blind study, assigned via a computer-generated randomization sequence. Randomization was stratified by screening HIV-1 RNA and nucleoside reverse transcriptase inhibitor backbone.
Risk of bias due to deviations from the intended interventions		
Effect of assignment to intervention	Some concerns	Sponsor staff were masked to treatment assignment until the week 48 analysis; investigators, site staff, and patients were masked until week 96. There are some concerns regarding the risk of bias as the masking was not maintained equally for all, and sponsors were unmasked earlier than investigators.
Effect of adhering to intervention	Low	No concerns of bias.
Missing outcome data	Low	No concerns of bias.
Risk of bias in measurement of the outcome	Low	No concerns of bias.
Risk of bias in selection of the reported result	Low	No concerns of bias.
Overall risk of bias	Low	The overall risk of bias is judged as low.

10.2.21 ONCEMRK, NCT02131233

Bias	Risk of bias	Elaboration
Risk of bias arising from the randomization process	low	Randomisering via et interaktivt stemme- og web-response-system. Der blev anvendt matchende placebo-tabletter. Deltagere, sponsor, investigatorer og study-site personel var blindet. Bsselinekarakteristika var balanceret mellem de to grupper.
Risk of bias due to deviations from the intended interventions		
Effect of assignment to intervention	low	Forsøget er dobbeltblindet.
Effect of adhering to intervention	low	Begrænset frafald (8 %).
Missing outcome data	low	Begrænset frafald.
Risk of bias in measurement of the outcome	low	Forsøget er blindet.
Risk of bias in selection of the reported result	low	De originale primære og sekundære effektmål angivet på clinicaltrials.gov er rapporterede.
Overall risk of bias	low	Low for viral suppression, resistens, bivirkninger og behandlingsophør pga. uønskede hændelser.

IKKE LÆNGERE
GÆLDENDE

10.2.22 GATELL 2019, NCT01632345

Bias	Risk of bias	Elaboration
Risk of bias arising from the randomization process	Some concerns	Randomiseringen er ikke beskrevet. Studiet er dobbeltblindet, og der anvendes matchende placebo for at opretholde blinding. Baselinekarakteristik er balanceret.
Risk of bias due to deviations from the intended interventions		
Effect of assignment to intervention	Some concerns	Forsøget er dobbeltblindet. Der mangler detaljer, og der er kompliceret blinding i flere faser.
Effect of adhering to intervention	High	Ret højt frafald (ca. 25 %). Pga. protocol violations lost to follow up, non-compliance og withdrawal by patient. Det forklares yderligere med to daglige doseringer og lav respons-rate på efavirenz.
Missing outcome data	Some concerns	Samme som ovenfor – dog er årsager til frafald ret ligeligt fordelt i de to studiearme.
Risk of bias in measurement of the outcome	low	Forsøget er blindet.
Risk of bias in selection of the reported result	low	De originale primære og sekundære effektmål angivet på clinicaltrials.gov er rapporterede. Overensstemmelse med statistical analysis plan i protokollen.
Overall risk of bias	Some concerns	Randomiseringen er mangelfuldt beskrevet, og der er stort frafald.

IKKE
GÆLDENDE

10.2.23 ADVANCE (Venter 2019), NCT03122262

Bias	Risk of bias	Elaboration
Risk of bias arising from the randomization process	Some concerns	Randomiseringen er ikke beskrevet. Baselinekarakteristik er balanceret.
Risk of bias due to deviations from the intended interventions		
Effect of assignment to intervention	Some concerns	Forsøget er ublindet, hvilket kan have betydning for effektmålene bivirkninger og behandlingsopør pga. uønskede hændelser.
Effect of adhering to intervention	Some concerns	Der er forskelle i frafaldet i behandlingsarmene.
Missing outcome data	Some concerns	Samme som ovenfor.
Risk of bias in measurement of the outcome	Some concerns	Forsøget er ublindet, hvilket kan have betydning for effektmålene bivirkninger og behandlingsopør pga. uønskede hændelser.
Risk of bias in selection of the reported result	Some concerns	Ikke alle originale sekundære effektmål angivet på clinicaltrials.gov er rapporterede.
Overall risk of bias	Some concerns	Randomiseringen er amngelfuldt beskrevet, forsøget er ublindet, og der er forskel i frafald mellem armene.

IKKE LÆNGBERE
GÆLDENDE

10.2.24 ARIA, NCT01910402

Bias	Risk of bias	Elaboration
Risk of bias arising from the randomization process	low	Randomisering og identifier code assignment were allocated centrally.
Risk of bias due to deviations from the intended interventions		
Effect of assignment to intervention	Some concerns	Forsøget er ublindat, hvilket kan have betydning for effektmålene bivirkninger og behandlingsopør pga. uønskede hændelser.
Effect of adhering to intervention	Some concerns	Der er højt frafald (ca. 20 %) og lidt forskelle i frafaldet i behandlingsarmene.
Missing outcome data	Some concerns	Samme som ovenfor.
Risk of bias in measurement of the outcome	Some concerns	Forsøget er ublindat, hvilket kan have betydning for effektmålene bivirkninger og behandlingsopør pga. uønskede hændelser.
Risk of bias in selection of the reported result	Some concerns	Ikke alle originale sekundære effektmål angivet på clinicaltrials.gov er rapporterede.
Overall risk of bias	Some concerns	Randomiseringen er mangelfuldt beskrevet, forsøget er ublindat, og der er forskel i frafald mellem armene.

IKKE LÆNGET
GÆLDENDE

10.2.25 FLAMINGO, NCT01449929

Bias	Risk of bias	Elaboration
Risk of bias arising from the randomization process	low	Patients were randomly assigned (1:1) via a central interface to receive either dolutegravir 50 mg once daily or darunavir 800 mg plus ritonavir 100 mg once daily. The study statistician generated the list using validated randomisation software.
Risk of bias due to deviations from the intended interventions		
Effect of assignment to intervention	Some concerns	Forsøget er ublindat, hvilket kan have betydning for effektmålene bivirkninger og behandlingsopør pga. uønskede hændelser.
Effect of adhering to intervention	Some concerns	Der er begrænset frafald (7-13 %), men forskelle i frafaldet i behandlingsarmene.
Missing outcome data	Low	Begrænset frafald, ITT-exposed and per protocol som tjek.
Risk of bias in measurement of the outcome	Some concerns	Forsøget er ublindat, hvilket kan have betydning for effektmålene bivirkninger og behandlingsopør pga. uønskede hændelser
Risk of bias in selection of the reported result	Some concerns	Ikke alle originale sekundære effektmål angivet på clinicaltrials.gov er rapporterede.
Overall risk of bias	Some concerns	Forsøget er ublindat, og der er forskel i frafald mellem armene.

IKKE LÆNGBER
GÆLDENDE

10.2.26 METABOLIK, (Aberg 2012)

Bias	Risk of bias	Elaboration
Risk of bias arising from the randomization process	Some concerns	Randomiseringen er ikke beskrevet. Baselinekarakteristik er ikke helt balanceret.
Risk of bias due to deviations from the intended interventions		
Effect of assignment to intervention	Some concerns	Forsøget er ublindat, hvilket kan have betydning for effektmålene bivirkninger og behandlingsopør pga. uønskede hændelser.
Effect of adhering to intervention	Some concerns	Der er lidt højt frafald (15-20 %), men lidt forskelle i frafaldet i behandlingsarmene. En patient blev relokeret.
Missing outcome data	Some concerns	Samme som ovenfor.
Risk of bias in measurement of the outcome	Some concerns	Forsøget er ublindat, hvilket kan have betydning for effektmålene bivirkninger og behandlingsopør pga. uønskede hændelser
Risk of bias in selection of the reported result	Some concerns	Ikke alle originale sekundære effektmål angivet på clinicaltrials.gov er rapporterede.
Overall risk of bias	Some concerns	Forsøget er ublindat, og der er forskel i frafald mellem armene.

IKKE LÆNGEN LÆNGEN
GÆLDENDE

10.2.27 Cohen 2011, NCT00869557

Bias	Risk of bias	Elaboration
Risk of bias arising from the randomization process	low	Were randomized centrally by a third party interactive voice/web-response-system.
Risk of bias due to deviations from the intended interventions		
Effect of assignment to intervention	low	Blinded design. All parties involved in the study (patients, care providers and site, CRO and Sponsor staff) were blinded to treatment.
Effect of adhering to intervention	low	92 % forbliver på det assignede drug 48 uger.
Missing outcome data	low	ITT.
Risk of bias in measurement of the outcome	low	Blinded design.
Risk of bias in selection of the reported result	low	Ingen protokol, rimelig overensstemmelse mellem effektmål i clinical.trials.gov.
Overall risk of bias	low	

IKKE LÆNGERE
GÆLDENDE

11 Bilag 11: Evidensens kvalitet og GRADE

11.1 GRADE-tabeller for direkte sammenligninger

IKKE LÆNGERE
GÆLDENDE

11.1.1 Raltegravir 1200 qd vs. raltegravir 400 bid (ONCEMRK)

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt		Sikkerhed	Vigtighed
Antal studier	Studie design	Risk of bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	RAL1200	RAL400	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)		
Viral suppression, 48 uger												
1	RCT	Not serious	Serious ^b	Not serious	Not serious	none	472/531	235/266	1,01 (0,95 - 1,08)	-	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
Viral suppression, 96 uger												
1	RCT	Not serious	Serious ^b	Not serious	Very serious ^c	none	439/531	215/266	1,03 (0,86 - 1,22)	-	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser, 48 uger												
1	RCT	Not serious	Serious ^b	Not serious	Very serious ^c	none	6/531	6/266	0,48 (0,09 - 2,80)	-	⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIGT
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser, 96 uger												
1	RCT	Not serious	Serious ^b	Not serious	Very serious ^c	none	7/531	7/266	0,51 (0,09 - 2,68)	-	⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIGT
Andel, der oplever bivirkninger, 48 uger												
1	RCT	Not serious	Serious ^b	Not serious	Very serious ^c	none	130/531	68/266	0,97 (0,66 - 1,41)	-	⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIGT
Andel, der oplever bivirkninger, 96 uger												
1	RCT	Not serious	Serious ^b	Not serious	Very serious ^c	none	138/531	71/266	0,98 (0,7 - 1,26)	-	⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIGT
Kvalitet af den samlede evidens			MEGET LAV^e									
^a Der nedgraderes ét niveau, da der var some concerns i vurderingen af risk of bias (se bilag 11.) ^b Der nedgraderes ét niveau, da der kun var ét studie. ^c Der nedgraderes to niveauer, da konfidensintervallet er meget bredt og indeholder både positive og negative konklusioner. ^d Der nedgraderes ét niveau, da konfidensintervallet er bredt og indeholder ingen statistisk signifikant forskel. ^e Den samlede evidenskvalitet er vurderet ud fra den laveste kvalitet af de kritiske effektmål.												

11.1.2 Dolutegravir vs. bictegravir (GS-US-380-1490, GS-US-380-1489)

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt		Sikkerhed	Vigtighed
Antal studier	Studie design	Risk of bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	DTG	BIC	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)		
Viral suppression, 48 uger												
2	RCT	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	none	595/640	576/634	1,02 (0,98- 1,06)	-	⊕⊕⊕⊕ HØJ	KRITISK
Viral suppression, 96 uger												
2	RCT	Not serious	Not serious	Not serious	serious ^d	none	564/640	545/634	1,03 (0,91, 1,15)	-	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser, 48 uger												
2	RCT	Not serious	Not serious	Not serious	Very serious ^c	none	5/634	5/640	0,93 (0,18 – 4,82)	-	⊕⊕○○ LAV	VIGTIGT
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser, 96 uger												
2	RCT	Not serious	Not serious	Not serious	Very serious ^c	none	6/634	10/640	2,01 (0,39- 17,46)	-	⊕⊕○○ LAV	VIGTIGT
Andel, der oplever bivirkninger, 48 uger												
2	RCT	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	none	210/640	139/634	1,50 (1,15- 1,96)	-	⊕⊕⊕⊕ HØJ	VIGTIGT
Andel, der oplever bivirkninger, 96 uger												
2	RCT	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	none	219/640	153/634	1,42 (1,19- 1,69)	-	⊕⊕⊕⊕ HØJ	VIGTIGT
Kvalitet af den samlede evidens			MODERAT^e									
^a Der nedgraderes ét niveau, da der var some concerns i vurderingen af risk of bias (se bilag 11). ^b Der nedgraderes ét niveau, da der kun var ét studie. ^c Der nedgraderes to niveauer, da konfidensintervallet er meget bredt og indeholder både positive og negative konklusioner. ^d Der nedgraderes ét niveau, da konfidensintervallet indeholder én beslutningsgrænse. ^e Den samlede evidenskvalitet er vurderet ud fra den laveste kvalitet af de kritiske effektmål.												

11.1.3 Dolutegravir vs. dolutegravir/lamivudin(Gemini-1, Gemini-2)

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt		Sikkerhed	Vigtighed
Antal studier	Studie design	Risk of bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	DTG	DTG/3TC	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)		
Viral suppression, 48 uger												
2	RCT	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	none	669/717	655/716	1,02 (0,98- 1,06)	-	⊕⊕⊕⊕ HØJ	KRITISK
Viral suppression, 96 uger												
0												
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser, 48 uger												
2	RCT	Not serious	Not serious	Not serious	Very serious ^c	none	16/717	15/716	1,08 (0,34, 3,41)	-	⊕⊕○○ LAV	VIGTIGT
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser, 96 uger												
0												
Andel, der oplever bivirkninger, 48 uger												
2	RCT	Not serious	Not serious	Not serious	Serious ^d	none	149/717	126/716	1,34 (1,01- 1,79)	-	⊕⊕⊕○ MODERAT	VIGTIGT
Andel, der oplever bivirkninger, 96 uger												
0												
Kvalitet af den samlede evidens		MODERAT^e										
^a Der nedgraderes ét niveau, da der var some concerns i vurderingen af risk of bias (se bilag 11). ^b Der nedgraderes ét niveau, da der kun var ét studie. ^c Der nedgraderes to niveauer, da konfidensintervallet er meget bredt og indeholder både positive og negative konklusioner. ^d Der nedgraderes ét niveau, da konfidensintervallet indeholder én beslutningsgrænse ^e Den samlede evidenskvalitet er vurderet til moderat, da der er nedgraderet ét niveau yderligere, da der mangler data for viral suppression 96 uger.												

11.1.4 Raltegravir 400 mg bid vs. dolutegravir (SPRING-2)

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt		Sikkerhed	Vigtighed
Antal studier	Studie design	Risk of bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	RAL400	DTG	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)		
Viral suppression, 48 uger												
1	RCT	Not serious	serious ^b	not serious	Not serious	none	351/411	361/411	0.97 (0.91, 1.04)	-	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
Viral suppression, 96 uger												
1	RCT	Not serious	serious ^b	not serious	Very serious ^c	none	314/411	332/411	0.95 (0.77, 1.17)	-	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser, 48 uger												
1	RCT	Not serious	serious ^b	not serious	Very serious ^c	none	7/411	10/411	0.68 (0.13, 3.56)	-	⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIGT
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser, 96 uger												
1	RCT	Not serious	serious ^b	not serious	Very serious ^c	none	10/411	10/411	1.01 (0.06, 17.03)	-	⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIGT
Andel, der oplever bivirkninger, 48 uger												
0												
Andel, der oplever bivirkninger, 96 uger												
0												
Kvalitet af den samlede evidens			MEGET LAV^e									
^a Der nedgraderes ét niveau, da der var some concerns i vurderingen af risk of bias (se bilag 11). ^b Der nedgraderes ét niveau, da der kun var ét studie. ^c Der nedgraderes to niveauer, da konfidensintervallet er meget bredt og indeholder både positive og negative konklusioner. ^d Der nedgraderes ét niveau, da konfidensintervallet indeholder én beslutningsgrænse. ^e Den samlede evidenskvalitet er vurderet ud fra den laveste kvalitet af de kritiske effektmål.												

11.1.5 Darunavir/ritonavir vs. dolutegravir (FLAMINGO)

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt		Sikkerhed	Vigtighed
Antal studier	Studie design	Risk of bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	DRV/r	DTG	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)		
Viral suppression, 48 uger												
1	RCT	Serious ^a	serious ^b	not serious	Serious ^d	none	200/242	217/242	0.92 (0.85, 1.00)	-	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
Viral suppression, 96 uger												
1	RCT	Serious ^a	serious ^b	not serious	Serious ^d	none	12/242	194/242	0.85 (0.68, 1.05)	-	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser, 48 uger												
1	RCT	Serious ^a	serious ^b	not serious	Very serious ^c	none	9/242	3/243	3.25 (0.46, 27.38)	-	⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIGT
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser, 96 uger												
1	RCT	Serious ^a	serious ^b	not serious	Very serious ^c	none	12/242	6/243	2.07 (0.14, 33.6)	-	⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIGT
Andel, der oplever bivirkninger, 48 uger												
0												
Andel, der oplever bivirkninger, 96 uger												
0												
Kvalitet af den samlede evidens		MEGET LAV ^e										
^a Der nedgraderes ét niveau, da der var some concerns i vurderingen af risk of bias (se bilag 11). ^b Der nedgraderes ét niveau, da der kun var ét studie. ^c Der nedgraderes to niveauer, da konfidensintervallet er meget bredt og indeholder både positive og negative konklusioner. ^d Der nedgraderes ét niveau, da konfidensintervallet indeholder én beslutningsgrænse. ^e Den samlede evidenskvalitet er vurderet ud fra den laveste kvalitet af de kritiske effektmål.												

11.1.6 Atazanavir/ritonavir vs. darunavir/ritonavir (A5257, ATADAR, METABOLIK)

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt		Sikkerhed	Vigtighed
Antal studier	Studie design	Risk of bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	ATV/r	DRV/r	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)		
Viral suppression, 48 uger (METABOLIK)												
1	RCT	serious ^a	serious ^b	Not serious	Very serious ^c	none	22/31	26/34	0.93 (0.72, 1.27)	-	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
Viral suppression, 96 uger (ATADAR, A5257)												
2	RCT	serious ^a	not serious	not serious	serious ^d	none	434/695	499/689	0.88 (0.74, 1.03)	-	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser, 48 uger												
0												
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser, 96 uger (ATADAR, A5257)												
2	RCT	serious ^a	not serious	not serious	Very serious ^c	none	91/696	33/690	2.25 (0.30, 15.34)	-	⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIGT
Andel, der oplever bivirkninger, 48 uger (METABOLIK)												
1	RCT	serious ^a	serious ^b	not serious	serious ^d	none	22/31	15/34	1.62 (0.95, 2.88)	-	⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIGT
Andel, der oplever bivirkninger, 96 uger												
0												
Kvalitet af den samlede evidens			MEGET LAV ^e									
^a Der nedgraderes ét niveau, da der var some concerns i vurderingen af risk of bias (se bilag 11). ^b Der nedgraderes ét niveau, da der kun var ét studie. ^c Der nedgraderes to niveauer, da konfidensintervallet er meget bredt og indeholder både positive og negative konklusioner. ^d Der nedgraderes ét niveau, da konfidensintervallet indeholder én beslutningsgrænse. ^e Den samlede evidenskvalitet er vurderet ud fra den laveste kvalitet af de kritiske effektmål.												

11.1.7 Efavirenz vs. doravirin (DRIVE-AHEAD)

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt		Sikkerhed	Vigtighed
Antal studier	Studie design	Risk of bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	EFV	DOR	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)		
Viral suppression, 48 uger												
1	RCT	not serious	serious ^b	not serious	Serious ^d	none	294/364	307/364	1.05 (0.99, 1.12)	-	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
Viral suppression, 96 uger												
1	RCT	not serious	serious ^b	not serious	Very serious ^c	none	82/108	81/108	0.99 (0.79, 1.23)	-	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
Behandlingshør grundet uønskede hændelser, 48 uger												
1	RCT	not serious	serious ^b	not serious	Very serious ^c	none	24/364	11/364	2.25 (0.41, 12.51)	-	⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIGT
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser, 96 uger												
1	RCT	not serious	serious ^b	not serious	Very serious ^c	none	5/108	11/108	2.32 (0.23, 24.82)	-	⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIGT
Andel, der oplever bivirkninger, 48 uger												
1	RCT	not serious	serious ^b	not serious	Not serious	none	229/364	113/364	2.03 (1.44, 2.87)	-	⊕⊕⊕○ MODERAT	VIGTIGT
Andel, der oplever bivirkninger, 96 uger												
0												
Kvalitet af den samlede evidens			MEGET LAV^e									
^a Der nedgraderes ét niveau, da der var some concerns i vurderingen af risk of bias (se bilag 11). ^b Der nedgraderes ét niveau, da der kun var ét studie. ^c Der nedgraderes to niveauer, da konfidensintervallet er meget bredt og indeholder både positive og negative konklusioner. ^d Der nedgraderes ét niveau, da konfidensintervallet indeholder én beslutningsgrænse. ^e Den samlede evidenskvalitet er vurderet ud fra den laveste kvalitet af de kritiske effektmål.												

11.1.8 Doravirin vs. darunavir/ritonavir (DRIVE-FORWARD)

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt		Sikkerhed	Vigtighed
Antal studier	Studie design	Risk of bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	DRV/r	DOR	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)		
Viral suppression, 48 uger												
1	RCT	not serious	serious ^b	not serious	serious ^d	none	306/383	321/383	0.96 (0.88, 1.03)	-	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
Viral suppression, 96 uger												
0							-	-	-	-		
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser, 48 uger												
1	RCT	not serious	serious ^b	not serious	Very serious ^c	none	12/383	6/683	2.07 (0.35, 12.99)	-	⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIGT
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser, 96 uger												
0												
Andel, der oplever bivirkninger, 48 uger												
1	RCT	not serious	serious ^b	not serious	Very serious ^c	None	123/383	113/364	1.05 (0.74, 1.50)	-	⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIGT
Andel, der oplever bivirkninger, 96 uger												
0												
Kvalitet af den samlede evidens			MEGET LAV^e									
^a Der nedgraderes ét niveau, da der var some concerns i vurderingen af risk of bias (se bilag 11). ^b Der nedgraderes ét niveau, da der kun var ét studie. ^c Der nedgraderes to niveauer, da konfidensintervallet er meget bredt og indeholder både positive og negative konklusioner. ^d Der nedgraderes ét niveau, da konfidensintervallet indeholder én beslutningsgrænse. ^e Den samlede evidenskvalitet er vurderet til meget lav, da der er nedgraderet ét niveau yderligere, da der mangler data for viral suppression 96 uger.												

11.1.9 Dolutegravir vs. atazanavir/ritonavir (ARIA)

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt		Sikkerhed	Vigtighed
Antal studier	Studie design	Risk of bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	ATV/r	DTG	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)		
Viral suppression, 48 uger												
1	RCT	serious ^a	serious ^b	not serious	Not serious	none	176/247	203/248	0.87 (0.78, 0.97)	-	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
Viral suppression, 96 uger												
0							-	-	-	-		
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser, 48 uger												
1	RCT	serious ^a	serious ^b	not serious	very serious ^c	none	17/247	10/248	1.74 (0.36, 8.56)	-	⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIGT
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser, 96 uger												
0												
Andel, der oplever bivirkninger, 48 uger												
1	RCT	serious ^a	serious ^b	not serious	very serious ^c	none	121/247	83/248	1.46 (1.00, 2.16)	-	⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIGT
Andel, der oplever bivirkninger, 96 uger												
0												
Kvalitet af den samlede evidens			MEGET LAV^e									
^a Der nedgraderes ét niveau, da der var some concerns i vurderingen af risk of bias (se bilag 11). ^b Der nedgraderes ét niveau, da der kun var ét studie. ^c Der nedgraderes to niveauer, da konfidensintervallet er meget bredt og indeholder både positive og negative konklusioner. ^d Der nedgraderes ét niveau, da konfidensintervallet indeholder én beslutningsgrænse. ^e Den samlede evidenskvalitet er vurderet til meget lav, da der er nedgraderet ét niveau yderligere, da der mangler data for viral suppression 96 uger.												

11.1.10 Dolutegravir vs. efavirenz (SPRING-1, SINGLE, ADVANCE)

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt		Sikkerhed	Vigtighed
Antal studier	Studie design	Risk of bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	EFV	DTG	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)		
Viral suppression, 48 uger												
3	RCT	Serious ^a	Not serious	Not serious	Serious ^d	none	677/820	1002/1167	0.92 (0.88, 0.97)	-	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
Viral suppression, 96 uger												
2	RCT	Not serious	Not serious	Not serious	Serious ^d	none	338/469	376/465	0.88 (0.74, 1.02)	-	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser, 48 uger												
3	RCT	Serious ^a	Not serious	Not serious	Not serious	none	58/820	22/1167	5.91 (2.51, 17.8)	-	⊕⊕⊕○ MODERAT	VIGTIGT
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser, 96 uger												
2	RCT	Not serious	Not serious	Not serious	Very serious ^c	none	58/469	15/465	3.45 (0.88, 13.24)	-	⊕⊕○○ LAV	VIGTIGT
Andel, der oplever bivirkninger, 48 uger												
3	RCT	serious ^a	Not serious	Not serious	Serious ^d	none	346/820	478/1167	1.34 (1.09, 1.68)	-	⊕⊕○○ LAV	VIGTIGT
Andel, der oplever bivirkninger, 96 uger												
2	RCT	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	none	72/465	98/469	0.68 (0.60-0.76)	-	⊕⊕⊕⊕ HØJ	VIGTIGT
Kvalitet af den samlede evidens			LAV ^e									
^a Der nedgraderes ét niveau, da der var some concerns i vurderingen af risk of bias i t (se bilag 11). ^b Der nedgraderes ét niveau, da der kun var ét studie. ^c Der nedgraderes to niveauer, da konfidensintervallet er meget bredt og indeholder både positive og negative konklusioner. ^d Der nedgraderes ét niveau, da konfidensintervallet indeholder én beslutningsgrænse. ^e Den samlede evidenskvalitet er vurderet ud fra den laveste kvalitet af de kritiske effektmål.												

11.1.11 Atazanavir/ritonavir vs. efavirenz (ALTAIR, Honda 2011)

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt		Sikkerhed	Vigtighed
Antal studier	Studie design	Risk of bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	EFV	ATV/r	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)		
Viral suppression, 48 uger												
2	RCT	serious ^a	Not serious	Not serious	Serious ^d	none	125/150	120/140	0.97 (0.87, 1.08)	-	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
Viral suppression, 96 uger												
1	RCT	serious ^a	serious ^b	Not serious	Very serious ^c	none	20/36	24/35	0.81 (0.54, 1.21)	-	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser, 48 uger												
2	RCT	serious ^a	Not serious	Not serious	Very serious ^c	none	14/157	11/153	1.30 (0.35, 4.99)	-	⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIGT
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser, 96 uger												
0												
Andel, der oplever bivirkninger, 48 uger												
0												
Andel, der oplever bivirkninger, 96 uger												
0												
Kvalitet af den samlede evidens			MEGET LAV ^e									
^a Der nedgraderes ét niveau, da der var some concerns i vurderingen af risk of bias (se bilag 11). ^b Der nedgraderes ét niveau, da der kun var ét studie. ^c Der nedgraderes to niveauer, da konfidensintervallet er meget bredt og indeholder både positive og negative konklusioner. ^d Der nedgraderes ét niveau, da konfidensintervallet indeholder én beslutningsgrænse. ^e Den samlede evidenskvalitet er vurderet ud fra den laveste kvalitet af de kritiske effektmål.												

11.1.12 Elvitegravir/cobicistat vs. efavirenz (GS-US-236-0102, Cohen 2011)

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt		Sikkerhed	Vigtighed
Antal studier	Studie design	Risk of bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	EFV	EVG/c	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)		
Viral suppression, 48 uger												
2	RCT	Not serious	Not serious	not serious	not serious	none	315/375	345/396	0.96 (0.90, 1.03)	-	⊕⊕⊕⊕ HØJ	KRITISK
Viral suppression, 96 uger												
1	RCT	Not serious	serious ^b	not serious	Serious ^d	none	287/352	293/348	0.97 (0.86, 1.09)	-	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
Behandlingshør grundet uønskede hændelser, 48 uger												
2	RCT	Not serious	Not serious	not serious	Very serious ^c	none	19/375	13/396	1.57 (0.42, 7.21)	-	⊕⊕○○ LAV	VIGTIGT
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser, 96 uger												
1	RCT	Not serious	serious ^b	not serious	Very serious ^c	none	24/352	17/348	1.41 (0.41, 4.90)	-	⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIGT
Andel, der oplever bivirkninger, 48 uger												
1	RCT	Not serious	serious ^b	not serious	Very serious ^c	none	13/23	22/48	1.20 (0.66, 2.10)	-	⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIGT
Andel, der oplever bivirkninger, 96 uger												
0												
Kvalitet af den samlede evidens			LAV ^e									
^a Der nedgraderes ét niveau, da der var some concerns i vurderingen af risk of bias (se bilag 11). ^b Der nedgraderes ét niveau, da der kun var ét studie. ^c Der nedgraderes to niveauer, da konfidensintervallet er meget bredt og indeholder både positive og negative konklusioner. ^d Der nedgraderes ét niveau, da konfidensintervallet indeholder én beslutningsgrænse. ^e Den samlede evidenskvalitet er vurderet ud fra den laveste kvalitet af de kritiske effektmål.												

11.1.13 Elvitegravir/cobicistat vs. atazanavir/ritonavir (GS-US-236-0103, WAVES)

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt		Sikkerhed	Vigtighed
Antal studier	Studie design	Risk of bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	ATV/r	EVG/c	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)		
Viral suppression, 48 uger												
2	RCT	Not serious	Not serious	not serious	Not serious	none	539/641	568/642	0.95 (0.90, 1.01)	-	⊕⊕⊕⊕ HØJ	KRITISK
Viral suppression, 96 uger												
1	RCT	Not serious	serious ^b	not serious	Not serious	none	292/355	294/353	0.99 (0.92, 1.06)	-	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
Behandlingsohør grundet uønskede hændelser, 48 uger												
2	RCT	Not serious	Serious ^b	not serious	Very serious ^c	none	37/641	18/642	2.20 (0.74, 7.10)	-	⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIGT
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser, 96 uger												
1	RCT	Not serious	serious ^b	not serious	Very serious ^c	none	21/353	15/353	1.43 (0.40, 5.21)	-	⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIGT
Andel, der oplever bivirkninger, 48 uger												
1	RCT	Not serious	serious ^b	not serious	Not serious	none	139/286	82/289	1.72 (1.20, 2.47)	-	⊕⊕⊕○ MODERAT	VIGTIGT
Andel, der oplever bivirkninger, 96 uger												
0												
Kvalitet af den samlede evidens			MODERAT ^e									
^a Der nedgraderes ét niveau, da der var some concerns i vurderingen af risk of bias (se bilag 11). ^b Der nedgraderes ét niveau, da der kun var ét studie eller hvis der ved flere studier vurderes at være heterogenitet i forest-plots. ^c Der nedgraderes to niveauer, da konfidensintervallet er meget bredt og indeholder både positive og negative konklusioner. ^d Der nedgraderes ét niveau, da konfidensintervallet indeholder én beslutningsgrænse. ^e Den samlede evidenskvalitet er vurderet ud fra den laveste kvalitet af de kritiske effektmål.												

11.1.14 Raltegravir 400 mg bid vs. efavirenz (STARTMRK, Protocol-004-II)

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt		Sikkerhed	Vigtighed
Antal studier	Studie design	Risk of bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	RAL400	EFV	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)		
Viral suppression, 48 uger												
2	RCT	Not serious	Not serious	Not serious	Serious ^d	none	277/322	263/320	1.05 (0.97, 1.13)	-	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
Viral suppression, 96 uger												
1	RCT	Not serious	serious ^b	Not serious	Very serious ^c	none	228/281	223/282	1.03 (0.86, 1.22)	-	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser, 48 uger												
2	RCT	Not serious	Not serious	Not serious	Very serious ^c	none	9/322	17/320	0.54 (0.13, 2.40)	-	⊕⊕○○ LAV	VIGTIGT
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser, 96 uger												
1	RCT	Not serious	serious ^b	Not serious	Very serious ^c	none	11/281	17/282	0.64 (0.20, 2.05)	-	⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIGT
Andel, der oplever bivirkninger, 48 uger												
2	RCT	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	none	143/322	244/320	0.59 (0.46-0.78)	-	⊕⊕⊕⊕ HØJ	VIGTIGT
Andel, der oplever bivirkninger, 96 uger												
1	RCT	Not serious	serious ^b	Not serious	Not serious	none	132/281	220/282	0,6 (0,52- 0,69)	-	⊕⊕⊕○ MODERAT	VIGTIGT
Kvalitet af den samlede evidens			MEGET LAV ^e									
^a Der nedgraderes ét niveau, da der var some concerns i vurderingen af risk of bias (se bilag 11). ^b Der nedgraderes ét niveau, da der kun var ét studie. ^c Der nedgraderes to niveauer, da konfidensintervallet er meget bredt og indeholder både positive og negative konklusioner. ^d Der nedgraderes ét niveau, da konfidensintervallet indeholder én beslutningsgrænse. ^e Den samlede evidenskvalitet er vurderet ud fra den laveste kvalitet af de kritiske effektmål.												

11.1.15 Atazanavir/ritonavir vs. Raltegravir 400 mg bid (A5257)

Sikkerhedsvurdering							Antal patients		Effekt		Kvalitet	Vigtighed
Antal studier	Studie design	Risk of bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	ATV/r	RAL400	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)		
Viral suppression, 48 uger												
0							-	-	-	-		
Viral suppression, 96 uger												
1	RCT	serious ^a	serious ^b	not serious	not serious	none	379/605	481/603	0.84 (0.74-0.97)	-	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser, 48 uger												
0												
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser, 96 uger												
1	RCT	serious ^a	serious ^b	not serious	not serious	none	84/605	5/603	0.08 (0.02, 0.22)	-	⊕⊕○○ LAV	VIGTIGT
Andel, der oplever bivirkninger, 48 uger												
0												
Andel, der oplever bivirkninger, 96 uger												
0												
Kvalitet af den samlede evidens			LAV ^c									
^a Der nedgraderes ét niveau, da der var some concerns i vurderingen af risk of bias (se bilag 11). ^b Der nedgraderes ét niveau, da der kun var ét studie. ^c Den samlede evidenskvalitet er vurderet ud fra den laveste kvalitet af de kritiske effektmål.												

11.1.16 Raltegravir 400 mg bid vs. darunavir/ritonavir (A5257)

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt		Sikkerhed	Vigtighed
Antal studier	Studie design	Risk of bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	RAL400	DRV/r	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)		
Viral suppression, 48 uger												
0							-	-	-	-		
Viral suppression, 96 uger												
1	RCT	serious ^a	serious ^b	not serious	serious ^d	none	481/603	437/601	1.08 (0.94, 1.22)	-	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser, 48 uger												
0												
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser, 96 uger												
1	RCT	serious ^a	serious ^b	not serious	very serious ^c	none	5/603	28/601	0.25 (0.03, 1.29)	-	⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIGT
Andel, der oplever bivirkninger, 48 uger												
0												
Andel, der oplever bivirkninger, 96 uger												
0												
Kvalitet af den samlede evidens			MEGET LAV ^e									
^a Der nedgraderes ét niveau, da der var some concerns i vurderingen af risk of bias (se bilag 11). ^b Der nedgraderes ét niveau, da der kun var ét studie. ^c Der nedgraderes to niveauer, da konfidensintervallet er meget bredt og indeholder både positive og negative konklusioner. ^d Der nedgraderes ét niveau, da konfidensintervallet indeholder én beslutningsgrænse. ^e Den samlede evidenskvalitet er vurderet ud fra den laveste kvalitet af de kritiske effektmål.												

11.2 GRADE-tabeller inkl. indirekte evidens

11.2.1 RAL 1200 vs. RAL 400

Sikkerhedsvurdering per studie				Samlet sikkerhedsvurdering indirekte evidens	Samlet sikkerhedsvurdering
Viral suppression 48 uger					
Direkte Ral1200 vs. Ral400	-	-	-	-	⊕⊕⊕○ MODERAT
⊕⊕⊕○ MODERAT	-	-	-		
Viral suppression 96 uger					
Direkte Ral1200 vs. Ral400	-	-	-	-	⊕○○○ MEGET LAV
⊕○○○ MEGET LAV	-	-	-		
Behandlingsophør 48 uger					
Direkte Ral1200 vs. Ral400	-	-	-	-	⊕○○○ MEGET LAV
⊕○○○ MEGET LAV	-	-	-		
Behandlingsophør 96 uger					
Direkte Ral1200 vs. Ral400	-	-	-	-	⊕○○○ MEGET LAV
⊕○○○ MEGET LAV	-	-	-		
Bivirkninger 48 uger					
Direkte Ral1200 vs. Ral400	-	-	-	-	⊕○○○ MEGET LAV
⊕○○○ MEGET LAV	-	-	-		
Bivirkninger 96 uger					
Direkte Ral1200 vs. Ral400	-	-	-	-	⊕○○○ MEGET LAV
⊕○○○ MEGET LAV	-	-	-		

IKKE GÆLDENDE

11.2.2 Ral1200 vs. EFV

Sikkerhedsvurdering per studie				Samlet sikkerhedsvurdering indirekte evidens	Samlet sikkerhedsvurdering
Viral suppression 48 uger					
Direkte Ral1200 vs. EFV	Ral1200 vs Ral400	Ral400 vs EFV	-	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕⊕⊕○ MODERAT
-	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕⊕⊕○ MODERAT	-		
Viral suppression 96 uger					
Direkte Ral1200 vs. EFV	Ral1200 vs Ral400	Ral400 vs EFV	-	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
-	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV	-		
Behandlingsophør 48 uger					
Direkte Ral1200 vs. EFV	Ral1200 vs Ral400	Ral400 vs EFV	-	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
-	⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕○○ LAV	-		
Behandlingsophør 96 uger					
Direkte Ral1200 vs. EFV	Ral1200 vs Ral400	Ral400 vs EFV	-	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
-	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV	-		
Bivirkninger 48 uger					
Direkte Ral1200 vs. EFV	Ral1200 vs Ral400	Ral400 vs EFV	-	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
-	⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕⊕⊕ HØJ	-		
Bivirkninger 96 uger					
Direkte Ral1200 vs. EFV	Ral1200 vs Ral400	Ral400 vs EFV	-	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
-	⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕⊕○ MODERAT	-		

11.2.3 Ral1200 vs ATV/r

Sikkerhedsvurdering per studie					Samlet sikkerhedsvurdering indirekte evidens	Samlet sikkerhedsvurdering
Viral suppression 48 uger						
Direkte Ral1200 vs. ATV/r	Ral1200 vs Ral400	Ral400 vs EFV	EFV vs ATV/r	-	⊕⊕○○ LAV	⊕⊕○○ LAV
-	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕⊕○○ LAV			
Viral suppression 96 uger						
Direkte Ral1200 vs. ATV/r	Ral1200 vs Ral400	Ral400 vs EFV	EFV vs ATV/r	-	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
-	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV	-		
Behandlingsophør 48 uger						
Direkte Ral1200 vs. ATV/r	Ral1200 vs Ral400	Ral400 vs EFV	EFV vs ATV/r	-	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
-	⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕○○ LAV	⊕○○○ MEGET LAV	-		
Behandlingsophør 96 uger						
Direkte Ral1200 vs. ATV/r	Ral1200 vs Ral400	Ral400 vs EFV	EFV vs EVG/c	EVG/c vs ATV/r	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
-	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV		
Bivirkninger 48 uger						
Direkte Ral1200 vs. ATV/r	Ral1200 vs Ral400	Ral400 vs EFV	EFV vs EVG/c	EVG/c vs ATV/r	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
-	⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕⊕⊕ HØJ	⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕⊕○ MODERAT		
Bivirkninger 96 uger						
Direkte Ral1200 vs. ATV/r	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-

11.2.4 RAL1200 vs. EVG/c

Sikkerhedsvurdering per studie				Samlet sikkerhedsvurdering indirekte evidens	Samlet sikkerhedsvurdering
Viral suppression 48 uger					
Direkte Ral1200 vs. EFV	Ral1200 vs Ral400	Ral400 vs EFV	EFV vs EVG/c	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕⊕⊕○ MODERAT
-	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕⊕⊕⊕ HØJ		
Viral suppression 96 uger					
Direkte Ral1200 vs. EFV	Ral1200 vs Ral400	Ral400 vs EFV	EFV vs EVG/c	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
-	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕○○ LAV		
Behandlingsophør 48 uger					
Direkte Ral1200 vs. EFV	Ral1200 vs Ral400	Ral400 vs EFV	EFV vs EVG/c	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
-	⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕○○ LAV	⊕⊕○○ LAV		
Behandlingsophør 96 uger					
Direkte Ral1200 vs. EFV	Ral1200 vs Ral400	Ral400 vs EFV	EFV vs EVG/c	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
-	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV		
Bivirkninger 48 uger					
Direkte Ral1200 vs. EFV	Ral1200 vs Ral400	Ral400 vs EFV	EFV vs EVG/c	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
-	⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕⊕⊕ HØJ	⊕○○○ MEGET LAV		
Bivirkninger 96 uger					
Direkte Ral1200 vs. EFV	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-

11.2.5 Ral1200 vs. DRV/r

Sikkerhedsvurdering per studie					Samlet sikkerhedsvurdering indirekte evidens	Samlet sikkerhedsvurdering
Viral suppression 48 uger						
Direkte Ral1200 vs. DRV/r	Ral1200 vs Ral400	Ral400 vs DTG	DTG vs DRV/r	-	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
-	⊕⊕⊕ MODERAT	⊕⊕⊕ MODERAT	⊕○○○ MEGET LAV			
Viral suppression 96 uger						
Direkte Ral1200 vs. DRV/r	Ral1200 vs Ral400	Ral400 vs DRV/r	-	-	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
-	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV	-	-		
Behandlingsophør 48 uger						
Direkte Ral1200 vs. DRV/r	Ral1200 vs Ral400	Ral400 vs DTG	DTG vs DRV/r	-	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
-	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV	-		
Behandlingsophør 96 uger						
Direkte Ral1200 vs. DRV/r	Ral1200 vs Ral400	Ral400 vs DRV/r	-	-	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
-	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV	-	-		
Bivirkninger 48 uger						
Direkte Ral1200 vs. DRV/r	Ral1200 vs Ral400	Ral400 vs EFV	EFV vs DOR	DOR vs DRV/r	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
-	⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕⊕⊕ HØJ	⊕⊕⊕ MODERAT	⊕○○○ MEGET LAV		
Bivirkninger 96 uger						
Direkte Ral1200 vs. DRV/r	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-

11.2.6 RAL1200 vs. DTG

Sikkerhedsvurdering per studie				Samlet sikkerhedsvurdering indirekte evidens	Samlet sikkerhedsvurdering
Viral suppression 48 uger					
Direkte Ral1200 vs. DTG	Ral1200 vs Ral400	Ral400 vs DTG	-	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕⊕⊕○ MODERAT
-	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕⊕⊕○ MODERAT	-		
Viral suppression 96 uger					
Direkte Ral1200 vs. DTG	Ral1200 vs Ral400	Ral400 vs DTG	-	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
-	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV	-		
Behandlingsophør 48 uger					
Direkte Ral1200 vs. DTG	Ral1200 vs Ral400	Ral400 vs DTG	-	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
-	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV	-		
Behandlingsophør 96 uger					
Direkte Ral1200 vs. DTG	Ral1200 vs Ral400	Ral400 vs DTG	-	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
-	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV	-		
Bivirkninger 48 uger					
Direkte Ral1200 vs. DTG	Ral1200 vs Ral400	Ral400 vs EFV	EFV vs DTG	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
-	⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕⊕⊕ HØJ	⊕⊕○○ LAV		
Bivirkninger 96 uger					
Direkte Ral1200 vs. DTG	Ral1200 vs Ral400	Ral400 vs EFV	EFV vs DTG	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
-	⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕⊕⊕⊕ HØJ		

11.2.7 Ral1200 vs. DTG (2-stof)

Sikkerhedsvurdering per studie					Samlet sikkerhedsvurdering indirekte evidens	Samlet sikkerhedsvurdering
Viral suppression 48 uger						
Direkte Ral1200 vs. DTG (2-stof)	Ral1200 vs Ral400	Ral400 vs DTG	DTG vs DTG (2-stof)	-	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕⊕⊕○ MODERAT
-	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕⊕⊕⊕ HØJ	-		
Viral suppression 96 uger						
Direkte Ral1200 vs. DTG (2-stof)	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-
Behandlingsophør 48 uger						
Direkte Ral1200 vs. DTG (2-stof)	Ral1200 vs Ral400	Ral400 vs DTG	DTG vs DTG (2-stof)	-	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
-	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕○○ LAV	-		
Behandlingsophør 96 uger						
Direkte Ral1200 vs. DTG (2-stof)	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-
Bivirkninger 48 uger						
Direkte Ral1200 vs. DTG (2-stof)	Ral1200 vs Ral400	Ral400 vs EFV	EFV vs DTG	DTG vs DTG (2-stof)	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
-	⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕⊕⊕ HØJ	⊕⊕⊕⊕ HØJ	⊕⊕⊕○ MODERAT		
Bivirkninger 96 uger						
Direkte Ral1200 vs. DTG (2-stof)	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-

11.2.8 Ral1200 vs. BIC

Sikkerhedsvurdering per studie					Samlet sikkerhedsvurdering indirekte evidens	Samlet sikkerhedsvurdering
Viral suppression 48 uger						
Direkte Ral1200 vs. BIC	Ral1200 vs Ral400	Ral400 vs DTG	DTG vs BIC	-	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕⊕⊕○ MODERAT
-	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕⊕⊕⊕ HØJ	-		
Viral suppression 96 uger						
Direkte Ral1200 vs. BIC	Ral1200 vs Ral400	Ral400 vs DTG	DTG vs BIC	-	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
-	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕⊕○ MODERAT	-		
Behandlingsophør 48 uger						
Direkte Ral1200 vs. BIC	Ral1200 vs Ral400	Ral400 vs DTG	DTG vs BIC	-	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
-	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕○○ LAV	-		
Behandlingsophør 96 uger						
Direkte Ral1200 vs. BIC	Ral1200 vs Ral400	Ral400 vs DTG	DTG vs BIC	-	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
-	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕○○ LAV	-		
Bivirkninger 48 uger						
Direkte Ral1200 vs. BIC	Ral1200 vs Ral400	Ral400 vs EFV	EFV vs DTG	DTG vs BIC	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
-	⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕⊕⊕ HØJ	⊕⊕⊕⊕ HØJ	⊕⊕⊕⊕ HØJ		
Bivirkninger 96 uger						
Direkte Ral1200 vs. BIC	Ral1200 vs Ral400	Ral400 vs EFV	EFV vs DTG	DTG vs BIC	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
-	⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕⊕⊕⊕ HØJ	⊕⊕⊕⊕ HØJ		

11.2.9 Ral1200 vs. DOR

Sikkerhedsvurdering per studie				Samlet sikkerhedsvurdering indirekte evidens	Samlet sikkerhedsvurdering
Viral suppression 48 uger					
Direkte Ral1200 vs. DOR	Ral1200 vs Ral400	Ral400 vs EFV	EFV vs DOR	⊕⊕○○ LAV	⊕⊕○○ LAV
-	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕⊕○○ LAV		
Viral suppression 96 uger					
Direkte Ral1200 vs. DOR	Ral1200 vs Ral400	Ral400 vs EFV	EFV vs DOR	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
-	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV		
Behandlingsophør 48 uger					
Direkte Ral1200 vs. DOR	Ral1200 vs Ral400	Ral400 vs EFV	EFV vs DOR	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
-	⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕○○ LAV	⊕○○○ MEGET LAV		
Behandlingsophør 96 uger					
Direkte Ral1200 vs. DOR	Ral1200 vs Ral400	Ral400 vs EFV	EFV vs DOR	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
-	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV		
Bivirkninger 48 uger					
Direkte Ral1200 vs. DOR	Ral1200 vs Ral400	Ral400 vs EFV	EFV vs DOR	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
-	⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕⊕⊕ HØJ	⊕⊕⊕○ MODERAT		
Bivirkninger 96 uger					
Direkte Ral1200 vs. DOR	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-

11.2.10 RAL400 vs. EFV

Sikkerhedsvurdering per studie				Samlet sikkerhedsvurdering indirekte evidens	Samlet sikkerhedsvurdering
Viral suppression 48 uger					
Direkte RAL400 vs EFV	RAL400 vs DTG	DTG vs EFV		⊕⊕○○ LAV	⊕⊕⊕○ MODERAT
⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕⊕○○ LAV			
Viral suppression 96 uger					
Direkte RAL400 vs EFV	RAL400 vs DTG	DTG vs EFV		⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕⊕○ MODERAT			
Behandlingsophør 48 uger					
Direkte RAL400 vs EFV	RAL400 vs DTG	DTG vs EFV		⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕○○ LAV
⊕⊕○○ LAV	⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕⊕○ MODERAT			
Behandlingsophør 96 uger					
Direkte RAL400 vs EFV	RAL400 vs DTG	DTG vs EFV		⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕○○ LAV			
Bivirkninger 48 uger					
Direkte RAL400 vs EFV					⊕⊕⊕⊕ HØJ
⊕⊕⊕⊕ HØJ					
Bivirkninger 96 uger					
Direkte RAL400 vs EFV					⊕⊕⊕○ MODERAT
⊕⊕⊕○ MODERAT					

11.2.11 RAL400 vs. ATV/r

Sikkerhedsvurdering per studie				Samlet sikkerhedsvurdering indirekte evidens	Samlet sikkerhedsvurdering
Viral suppression 48 uger					
Direkte RAL400 vs ATV/r	RAL400 vs EFV	EFV vs ATV		⊕⊕○○ LAV	⊕⊕○○ LAV
	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕⊕○○ LAV			
Viral suppression 96 uger					
Direkte RAL400 vs ATV/r	RAL400 vs DRV/r	DRV/r vs ATV/r		⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕○○ LAV
⊕⊕○○ LAV	⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕○○ LAV			
Behandlingsophør 48 uger					
Direkte RAL400 vs ATV/r	RAL400 vs EFV	EFV vs ATV		⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
	⊕⊕○○ LAV	⊕○○○ MEGET LAV			
Behandlingsophør 96 uger					
Direkte RAL400 vs ATV/r	RAL400 vs DRV/r	DRV/r vs ATV/r		⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕○○ LAV
⊕⊕○○ LAV	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV			
Bivirkninger 48 uger					
Direkte RAL400 vs ATV/r	RAL400 vs EFV	EFV vs DTG	DTG vs ATV/r	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
	⊕⊕⊕⊕ HØJ	⊕⊕○○ LAV	⊕○○○ MEGET LAV		
Bivirkninger 96 uger					
Direkte RAL400 vs ATV/r	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-

11.2.12 RAL400 vs. EVG/c

Sikkerhedsvurdering per studie				Samlet sikkerhedsvurdering indirekte evidens	Samlet sikkerhedsvurdering
Viral suppression 48 uger					
Direkte RAL400 vs EVG/c	RAL400 vs EFV	EFV vs EVG/c		⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕⊕⊕○ MODERAT
-	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕⊕⊕⊕ HØJ			
Viral suppression 96 uger					
Direkte RAL400 vs EVG/c	RAL400 vs EFV	EFV vs EVG/c		⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
-	⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕○○ LAV			
Behandlingsophør 48 uger					
Direkte RAL400 vs EVG/c	RAL400 vs EFV	EFV vs EVG/c		⊕⊕○○ LAV	⊕⊕○○ LAV
-	⊕⊕○○ LAV	⊕⊕○○ LAV			
Behandlingsophør 96 uger					
Direkte RAL400 vs EVG/c	RAL400 vs EFV	EFV vs EVG/c		⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV			
Bivirkninger 48 uger					
Direkte RAL400 vs EVG/c	RAL400 vs EFV	EFV vs EVG/c		⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
	⊕⊕⊕⊕ HØJ	⊕○○○ MEGET LAV			
Bivirkninger 96 uger					
Direkte RAL400 vs EVG/c	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-

11.2.13 RAL400 vs. DRV/r

Sikkerhedsvurdering per studie				Samlet sikkerhedsvurdering indirekte evidens	Samlet sikkerhedsvurdering
Viral suppression 48 uger					
Direkte RAL400 vs DRV/r	RAL400 vs DTG	DTG vs DRV/r		⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
-	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕○○○ MEGET LAV			
Viral suppression 96 uger					
Direkte RAL400 vs DRV/r	RAL400 vs ATV/r	ATV/r vs DRV/r		⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕○○ LAV	⊕⊕○○ LAV			
Behandlingsophør 48 uger					
Direkte RAL400 vs DRV/r	RAL400 vs DTG	DTG vs DRV/r		⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
-	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV			
Behandlingsophør 96 uger					
Direkte RAL400 vs DRV/r	RAL400 vs ATV/r	ATV/r vs DRV/r		⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕○○ LAV	⊕○○○ MEGET LAV			
Bivirkninger 48 uger					
Direkte RAL400 vs DRV/r	Ral400 vs EFV	EFV vs DOR	DOR vs DRV/r	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
	⊕⊕⊕⊕ HØJ	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕○○○ MEGET LAV		
Bivirkninger 96 uger					
Direkte RAL400 vs DRV/r	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-

11.2.14 RAL400 vs. DTG

Sikkerhedsvurdering per studie				Samlet sikkerhedsvurdering indirekte evidens	Samlet sikkerhedsvurdering
Viral suppression 48 uger					
Direkte RAL400 vs DTG	RAL400 vs EFV	EFV vs DTG		⊕⊕○○ LAV	⊕⊕⊕○ MODERAT
⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕⊕○○ LAV			
Viral suppression 96 uger					
Direkte RAL400 vs DTG	RAL400 vs EFV	EFV vs DTG		⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕⊕○ MODERAT			
Behandlingsophør 48 uger					
Direkte RAL400 vs DTG	RAL400 vs EFV	EFV vs DTG		⊕⊕○○ LAV	⊕⊕○○ LAV
⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕○○ LAV	⊕⊕⊕○ MODERAT			
Behandlingsophør 96 uger					
Direkte RAL400 vs DTG	RAL400 vs EFV	EFV vs DTG		⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕○○ LAV			
Bivirkninger 48 uger					
Direkte RAL400 vs DTG	RAL400 vs EFV	EFV vs DTG		⊕⊕○○ LAV	⊕⊕○○ LAV
-	⊕⊕⊕⊕ HØJ	⊕⊕○○ LAV			
Bivirkninger 96 uger					
Direkte RAL400 vs DTG	RAL400 vs EFV	EFV vs DTG		⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕⊕⊕○ MODERAT
-	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕⊕⊕⊕ HØJ			

11.2.15 RAL400 vs. DTG (2-stof)

Sikkerhedsvurdering per studie				Samlet sikkerhedsvurdering indirekte evidens	Samlet sikkerhedsvurdering
Viral suppression 48 uger					
Direkte RAL400 vs DTG (2-stof)	RAL400 vs DTG	DTG vs DTG (2-stof)		⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕⊕⊕○ MODERAT
	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕⊕⊕⊕ HØJ			
Viral suppression 96 uger					
Direkte RAL400 vs DTG (2-stof)	RAL400 vs DTG	DTG vs DTG (2-stof)			
	⊕○○○ MEGET LAV				
Behandlingsophør 48 uger					
Direkte RAL400 vs DTG (2-stof)	RAL400 vs DTG	DTG vs DTG (2-stof)		⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
	⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕○○ LAV			
Behandlingsophør 96 uger					
Direkte RAL400 vs DTG (2-stof)	RAL400 vs DTG	DTG vs DTG (2-stof)			
	⊕○○○ MEGET LAV				
Bivirkninger 48 uger					
Direkte RAL400 vs DTG (2-stof)	RAL400 vs EFV	EFV vs DTG	DTG vs DTG (2-stof)	⊕⊕○○ LAV	⊕⊕○○ LAV
	⊕⊕⊕⊕ HØJ	⊕⊕○○ LAV	⊕⊕⊕○ MODERAT		
Bivirkninger 96 uger					
Direkte RAL400 vs DTG (2-stof)	RAL400 vs DTG	DTG vs DTG (2-stof)			

11.2.16 RAL400 vs. BIC

Sikkerhedsvurdering per studie				Samlet sikkerhedsvurdering indirekte evidens	Samlet sikkerhedsvurdering
Viral suppression 48 uger					
Direkte RAL400 vs BIC	RAL400 vs DTG	DTG vs BIC		⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕⊕⊕○ MODERAT
	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕⊕⊕⊕ HØJ			
Viral suppression 96 uger					
Direkte RAL400 vs BIC	RAL400 vs DTG	DTG vs BIC		⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
	⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕⊕○ MODERAT			
Behandlingsophør 48 uger					
Direkte RAL400 vs BIC	RAL400 vs DTG	DTG vs BIC		⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
	⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕○○ LAV			
Behandlingsophør 96 uger					
Direkte RAL400 vs BIC	RAL400 vs DTG	DTG vs BIC		⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
	⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕○○ LAV			
Bivirkninger 48 uger					
Direkte RAL400 vs BIC	RAL400 vs EFV	EFV vs DTG	DTG vs BIC	⊕⊕○○ LAV	⊕⊕○○ LAV
	⊕⊕⊕⊕ HØJ	⊕⊕○○ LAV	⊕⊕⊕⊕ HØJ		
Bivirkninger 96 uger					
Direkte RAL400 vs BIC	RAL400 vs DTG	EFV vs DTG	DTG vs BIC	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕⊕⊕○ MODERAT
	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕⊕⊕⊕ HØJ	⊕⊕⊕⊕ HØJ		

11.2.17 RAL400 vs. DOR

Sikkerhedsvurdering per studie				Samlet sikkerhedsvurdering indirekte evidens	Samlet sikkerhedsvurdering
Viral suppression 48 uger					
Direkte RAL400 vs DOR	RAL400 vs EFV	EFV vs DOR		⊕⊕○○ LAV	⊕⊕○○ LAV
	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕⊕○○ LAV			
Viral suppression 96 uger					
Direkte RAL400 vs DOR	RAL400 vs DTG	EFV vs DOR		⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV			
Behandlingsophør 48 uger					
Direkte RAL400 vs DOR	RAL400 vs DTG	EFV vs DOR		⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV			
Behandlingsophør 96 uger					
Direkte RAL400 vs DOR	RAL400 vs DTG	EFV vs DOR		⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV			
Bivirkninger 48 uger					
Direkte RAL400 vs DOR	RAL400 vs EFV	EFV vs DOR		⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕⊕⊕○ MODERAT
	⊕⊕⊕⊕ HØJ	⊕⊕⊕○ MODERAT			
Bivirkninger 96 uger					
Direkte RAL400 vs DOR	RAL400 vs DTG	EFV vs DOR			
	⊕⊕⊕○ MODERAT				

11.2.18 EFV vs. ATV/r

Sikkerhedsvurdering per studie				Samlet sikkerhedsvurdering indirekte evidens	Samlet sikkerhedsvurdering
Viral suppression 48 uger					
Direkte EFV vs. ATV/r	EFV vs DTG	DTG vs ATV/r		⊕⊕○○ LAV	⊕⊕○○ LAV
⊕⊕○○ LAV	⊕⊕○○ LAV	⊕⊕○○ LAV			
Viral suppression 96 uger					
Direkte EFV vs. ATV/r	EFV vs RAL400	RAL400 vs ATV/r		⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕○○ LAV			
Behandlingsophør 48 uger					
Direkte EFV vs. ATV/r	EFV vs DTG	DTG vs ATV/r		⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕⊕ MODERAT	⊕○○○ MEGET LAV			
Behandlingsophør 96 uger					
Direkte EFV vs. ATV/r	EFV vs RAL400	RAL400 vs ATV/r		⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
-	⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕○○ LAV			
Bivirkninger 48 uger					
Direkte EFV vs. ATV/r	EFV vs DTG	DTG vs ATV/r		⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
-	⊕⊕○○ LAV	⊕○○○ MEGET LAV			
Bivirkninger 96 uger					
Direkte EFV vs. ATV/r	EFV vs RAL400	RAL400 vs ATV/r		-	-
-	⊕⊕⊕ MODERAT	-			

11.2.19 EFV vs. EVG/c

Sikkerhedsvurdering per studie				Samlet sikkerhedsvurdering indirekte evidens	Samlet sikkerhedsvurdering
Viral suppression 48 uger					
Direkte EFV vs. EVG/c	EFV vs ATV/r	ATV/r vs EVG/c		⊕⊕○○ LAV	⊕⊕⊕⊕ HØJ
⊕⊕⊕⊕ HØJ	⊕⊕○○ LAV	⊕⊕⊕⊕ HØJ			
Viral suppression 96 uger					
Direkte EFV vs. EVG/c	EFV vs ATV/r	ATV/r vs EVG/c		⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ LAV
⊕○○○ LAV	⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕⊕○ MODERAT			
Behandlingsophør 48 uger					
Direkte EFV vs. EVG/c	EFV vs ATV/r	ATV/r vs EVG/c		⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕○○ LAV
⊕○○○ LAV	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV			
Behandlingsophør 96 uger					
Direkte EFV vs. EVG/c	EFV vs RAL400	RAL400 vs ATV/r	ATV/r vs EVG/c	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕○○ LAV	⊕○○○ MEGET LAV		
Bivirkninger 48 uger					
Direkte EFV vs. EVG/c	EFV vs DTG	DTG vs ATV/r	ATV/r vs EVG/c	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕○○ LAV	⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕⊕○ MODERAT		
Bivirkninger 96 uger					
Direkte EFV vs. EVG/c				⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV

11.2.20 EFV vs. DRV/r

Sikkerhedsvurdering per studie				Samlet sikkerhedsvurdering indirekte evidens	Samlet sikkerhedsvurdering
Viral suppression 48 uger					
Direkte EFV vs. DRV/r	EFV vs DTG	DTG vs DRV/r		⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
-	⊕⊕○○ LAV	⊕○○○ MEGET LAV			
Viral suppression 96 uger					
Direkte EFV vs. DRV/r	EFV vs DTG	DTG vs DRV/r		⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
-	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕○○○ MEGET LAV			
Behandlingsophør 48 uger					
Direkte EFV vs. DRV/r	EFV vs DTG	DTG vs DRV/r		⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
-	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕○○○ MEGET LAV			
Behandlingsophør 96 uger					
Direkte EFV vs. DRV/r	EFV vs DTG	DTG vs DRV/r		⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
-	⊕⊕○○ LAV	⊕○○○ MEGET LAV			
Bivirkninger 48 uger					
Direkte EFV vs. DRV/r	EFV vs DOR	DOR vs DRV/r		⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
-	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕○○○ MEGET LAV			
Bivirkninger 96 uger					
Direkte EFV vs. DRV/r					
-					

11.2.21 EFV vs. DTG

Sikkerhedsvurdering per studie				Samlet sikkerhedsvurdering indirekte evidens	Samlet sikkerhedsvurdering
Viral suppression 48 uger					
Direkte EFV vs. DTG	EFV vs ATV/r	ATV/r vs DTG		⊕⊕○○ LAV	⊕⊕○○ LAV
⊕⊕○○ LAV	⊕⊕○○ LAV	⊕⊕○○ LAV			
Viral suppression 96 uger					
Direkte EFV vs. DTG	EFV vs RAL400	RAL400 vs DTG		⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕⊕○ MODERAT
⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV			
Behandlingsophør 48 uger					
Direkte EFV vs. DTG	EFV vs ATV/r	ATV/r vs DTG		⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕⊕○ MODERAT
⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV			
Behandlingsophør 96 uger					
Direkte EFV vs. DTG	EFV vs RAL400	RAL400 vs DTG		⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕○○ LAV
⊕⊕○○ LAV	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV			
Bivirkninger 48 uger					
Direkte EFV vs. DTG	EFV vs EVG/c	EVG/c vs ATV/r	ATV/r vs DTG	⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕○○ LAV
⊕⊕○○ LAV	⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕○○○ MEGET LAV		
Bivirkninger 96 uger					
Direkte EFV vs. DTG					⊕⊕⊕⊕ HØJ
⊕⊕⊕⊕ HØJ					

11.2.22 EFV vs. DTG (2-stof)

Sikkerhedsvurdering per studie				Samlet sikkerhedsvurdering indirekte evidens	Samlet sikkerhedsvurdering
Viral suppression 48 uger					
Direkte EFV vs. DTG (2-stof)	EFV vs DTG	DTG vs DTG (2-stof)		⊕⊕○○ LAV	⊕⊕○○ LAV
-	⊕⊕○○ LAV	⊕⊕⊕⊕ HØJ			
Viral suppression 96 uger					
Direkte EFV vs. DTG (2-stof)	EFV vs DTG	DTG vs DTG (2-stof)		-	-
-	⊕⊕⊕○ MODERAT	-			
Behandlingsophør 48 uger					
Direkte EFV vs. DTG (2-stof)	EFV vs DTG	DTG vs DTG (2-stof)		⊕⊕○○ LAV	⊕⊕○○ LAV
-	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕⊕○○ LAV			
Behandlingsophør 96 uger					
Direkte EFV vs. DTG (2-stof)	EFV vs DTG	DTG vs DTG (2-stof)		-	-
-	⊕⊕○○ LAV	-			
Bivirkninger 48 uger					
Direkte EFV vs. DTG (2-stof)	EFV vs DTG	DTG vs DTG (2-stof)		⊕⊕○○ LAV	⊕⊕○○ LAV
-	⊕⊕○○ LAV	⊕⊕⊕○ MODERAT			
Bivirkninger 96 uger					
Direkte EFV vs. DTG (2-stof)	EFV vs DTG	DTG vs DTG (2-stof)		-	-
-	⊕⊕⊕⊕ HØJ	-			

11.2.23 EFV vs. BIC

Sikkerhedsvurdering per studie				Samlet sikkerhedsvurdering indirekte evidens	Samlet sikkerhedsvurdering
Viral suppression 48 uger					
Direkte EFV vs. BIC	EFV vs DTG	DTG vs BIC		⊕⊕○○ LAV	⊕⊕○○ LAV
-	⊕⊕○○ LAV	⊕⊕⊕⊕ HØJ			
Viral suppression 96 uger					
Direkte EFV vs. BIC	EFV vs DTG	DTG vs BIC		⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕⊕⊕○ MODERAT
-	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕⊕⊕○ MODERAT			
Behandlingsophør 48 uger					
Direkte EFV vs. BIC	EFV vs DTG	DTG vs BIC		⊕⊕○○ LAV	⊕⊕○○ LAV
-	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕⊕○○ LAV			
Behandlingsophør 96 uger					
Direkte EFV vs. BIC	EFV vs DTG	DTG vs BIC		⊕⊕○○ LAV	⊕⊕○○ LAV
-	⊕⊕○○ LAV	⊕⊕○○ LAV			
Bivirkninger 48 uger					
Direkte EFV vs. BIC	EFV vs DTG	DTG vs BIC		⊕⊕○○ LAV	⊕⊕○○ LAV
-	⊕⊕○○ LAV	⊕⊕⊕⊕ HØJ			
Bivirkninger 96 uger					
Direkte EFV vs. BIC	EFV vs DTG	DTG vs BIC		⊕⊕⊕⊕ HØJ	⊕⊕⊕⊕ HØJ
-	⊕⊕⊕⊕ HØJ	⊕⊕⊕⊕ HØJ			

IKKE TILVÆNGET
GÆLDENDE

11.2.24 EFV vs. DOR

Sikkerhedsvurdering per studie				Samlet sikkerhedsvurdering indirekte evidens	Samlet sikkerhedsvurdering
Viral suppression 48 uger					
Direkte EFV vs. DOR	EFV vs DTG	DTG vs DRV/r	DRV/r vs DOR	⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕○○ LAV
⊕⊕○○ LAV	⊕⊕○○ LAV	⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕○○ LAV		
Viral suppression 96 uger					
Direkte EFV vs. DOR				-	⊕○○○ MEGET LAV
⊕○○○ MEGET LAV					
Behandlingsophør 48 uger					
Direkte EFV vs. DOR	EFV vs DTG	DTG vs DRV/r	DRV/r vs DOR	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV		
Behandlingsophør 96 uger					
Direkte EFV vs. DOR				-	⊕○○○ MEGET LAV
⊕○○○ MEGET LAV					
Bivirkninger 48 uger					
Direkte EFV vs. DOR	EFV vs DTG	DTG vs ATV/r	ATV/r vs DRV/r	DRV/r vs DOR	⊕○○○ MEGET LAV
⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕⊕○○ LAV	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV	
Bivirkninger 96 uger					
Direkte EFV vs. DOR					-
-					

11.2.25 ATV/r vs. EVG/c

Sikkerhedsvurdering per studie				Samlet sikkerhedsvurdering indirekte evidens	Samlet sikkerhedsvurdering
Viral suppression 48 uger					
Direkte ATV/r vs. EVG/c	ATV/r vs EFV	EFV vs EVG/c		⊕⊕○○ LAV	⊕⊕⊕⊕ HØJ
⊕⊕⊕⊕ HØJ	⊕⊕○○ LAV	⊕⊕⊕⊕ HØJ			
Viral suppression 96 uger					
Direkte ATV/r vs. EVG/c	ATV/r vs EFV	EFV vs EVG/c		⊕⊕⊕○ MEGET LAV	⊕⊕⊕○ MODERAT
⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕⊕⊕○ MEGET LAV	⊕⊕○○ LAV			
Behandlingsophør 48 uger					
Direkte ATV/r vs. EVG/c	ATV/r vs EFV	EFV vs EVG/c		⊕⊕⊕○ MEGET LAV	⊕⊕⊕○ MEGET LAV
⊕⊕⊕○ MEGET LAV	⊕⊕⊕○ MEGET LAV	⊕⊕○○ LAV			
Behandlingsophør 96 uger					
Direkte ATV/r vs. EVG/c	ATV/r vs RAL400	RAL400 vs. EFV	EFV vs EVG/c	⊕⊕⊕○ MEGET LAV	⊕⊕⊕○ MEGET LAV
⊕⊕⊕○ MEGET LAV	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕⊕○ MEGET LAV	⊕⊕⊕○ MEGET LAV		
Bivirkninger 48 uger					
Direkte ATV/r vs. EVG/c	ATV/r vs DTG	DTG vs EFV	EFV vs EVG/c	⊕⊕⊕○ MEGET LAV	⊕⊕⊕○ MODERAT
⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕○○ LAV	⊕⊕⊕○ MEGET LAV		
Bivirkninger 96 uger					

11.2.26 ATV/r vs. DRV/r

Sikkerhedsvurdering per studie				Samlet sikkerhedsvurdering indirekte evidens	Samlet sikkerhedsvurdering	
Viral suppression 48 uger						
Direkte ATV/r vs. DRV/r	ATV/r vs DTG	DTG vs DRV/r		⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV	
⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕○○ LAV	⊕○○○ MEGET LAV				
Viral suppression 96 uger						
Direkte ATV/r vs. DRV/r	ATV/r vs RAL	RAL vs DRV/r		⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕○○ LAV	
⊕⊕○○ LAV	⊕⊕○○ LAV	⊕○○○ MEGET LAV				
Behandlingsophør 48 uger						
Direkte ATV/r vs. DRV/r	ATV/r vs DTG	DTG vs DRV/r		⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV	
	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV				
Behandlingsophør 96 uger						
Direkte ATV/r vs. DRV/r	ATV/r vs RAL	RAL vs DRV/r		⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV	
⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕○○ LAV	⊕○○○ MEGET LAV				
Bivirkninger 48 uger						
Direkte ATV/r vs. DRV/r	ATV/r vs DTG	DTG vs EFV	EFV vs. DOR	DOR vs. DRV/r	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕○○ LAV	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕○○○ MEGET LAV		
Bivirkninger 96 uger						

11.2.27 ATV/r vs. DTG

Sikkerhedsvurdering per studie				Samlet sikkerhedsvurdering indirekte evidens	Samlet sikkerhedsvurdering
Viral suppression 48 uger					
Direkte ATV/r vs. DTG	ATV/r vs. EFV	EFV vs DTG		⊕⊕○○ LAV	⊕⊕○○ LAV
⊕⊕○○ LAV	⊕⊕○○ LAV	⊕⊕○○ LAV			
Viral suppression 96 uger					
Direkte ATV/r vs. DTG	ATV/r vs. EFV	EFV vs DTG		⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
	⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕⊕○ MODERAT			
Behandlingsophør 48 uger					
Direkte ATV/r vs. DTG	ATV/r vs. EFV	EFV vs DTG		⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕⊕○ MODERAT			
Behandlingsophør 96 uger					
Direkte ATV/r vs. DTG	ATV/r vs. EVG/c	EVG/c vs EFV	EFV vs DTG	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV			
Bivirkninger 48 uger					
Direkte ATV/r vs. DTG	ATV/r vs. EVG/c	EVG/c vs EFV	EFV vs DTG	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕○○○ MEGET LAV			
Bivirkninger 96 uger					
Direkte ATV/r vs. DTG				⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV

11.2.28 ATV/r vs. DTG (2-stof)

Sikkerhedsvurdering per studie				Samlet sikkerhedsvurdering indirekte evidens	Samlet sikkerhedsvurdering
Viral suppression 48 uger					
Direkte ATV/r vs. DTG (2-stof)	ATV/r vs. DTG	DTG (2-stof) vs. DTG		⊕⊕○○ LAV	⊕⊕○○ LAV
	⊕⊕○○ LAV	⊕⊕⊕⊕ HØJ			
Viral suppression 96 uger					
Direkte ATV/r vs. DTG (2-stof)	ATV/r vs. DTG	DTG (2-stof) vs. DTG			
Behandlingsophør 48 uger					
Direkte ATV/r vs. DTG (2-stof)	ATV/r vs. DTG	DTG (2-stof) vs. DTG		⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
	⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕○○ LAV			
Behandlingsophør 96 uger					
Direkte ATV/r vs. DTG (2-stof)	ATV/r vs. DTG	DTG (2-stof) vs. DTG			
Bivirkninger 48 uger					
Direkte ATV/r vs. DTG (2-stof)	ATV/r vs. DTG	DTG (2-stof) vs. DTG		⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
	⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕⊕○ MODERAT			
Bivirkninger 96 uger					
Direkte ATV/r vs. DTG (2-stof)	ATV/r vs. DTG	DTG (2-stof) vs. DTG			

11.2.29 ATV/r vs. BIC

Sikkerhedsvurdering per studie				Samlet sikkerhedsvurdering indirekte evidens	Samlet sikkerhedsvurdering
Viral suppression 48 uger					
Direkte ATV/r vs. BIC	ATV/r vs DTG	DTG vs BIC		⊕⊕○○ LAV	⊕⊕○○ LAV
	⊕⊕○○ LAV	⊕⊕⊕⊕ HØJ			
Viral suppression 96 uger					
Direkte ATV/r vs. BIC	ATV/r vs EFV	DTG vs EFV	DTG vs BIC	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
	⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕⊕⊕○ MODERAT		
Behandlingsophør 48 uger					
Direkte ATV/r vs. BIC	ATV/r vs DTG	DTG vs BIC		⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
	⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕○○ LAV			
Behandlingsophør 96 uger					
Direkte ATV/r vs. BIC	ATV/r vs DRV/r	DRV/r vs DTG	DTG vs BIC	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕○○ LAV		
Bivirkninger 48 uger					
Direkte ATV/r vs. BIC	ATV/r vs DTG	DTG vs BIC		⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
	⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕⊕⊕ HØJ			
Bivirkninger 96 uger					
Direkte ATV/r vs. BIC	ATV/r vs EFV	DTG vs EFV	DTG vs BIC		

11.2.30 ATV/r vs. DOR

Sikkerhedsvurdering per studie				Samlet sikkerhedsvurdering indirekte evidens	Samlet sikkerhedsvurdering
Viral suppression 48 uger					
Direkte ATV/r vs. DOR	ATV/r vs EFV	EFV vs DOR		⊕⊕○○ LAV	⊕⊕○○ LAV
	⊕⊕○○ LAV	⊕⊕○○ LAV			
Viral suppression 96 uger					
Direkte ATV/r vs. DOR	ATV/r vs EFV	EFV vs DOR		⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV			
Behandlingsophør 48 uger					
Direkte ATV/r vs. DOR	ATV/r vs EFV	EFV vs DOR		⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV			
Behandlingsophør 96 uger					
Direkte ATV/r vs. DOR	ATV/r vs RAL400	RAL400 vs EFV	EFV vs DOR	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
	⊕⊕○○ LAV	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV		
Bivirkninger 48 uger					
Direkte ATV/r vs. DOR	ATV/r vs DTG	DTG vs. EFV	EFV vs DOR	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
	⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕○○ LAV	⊕○○○ MEGET LAV		
Bivirkninger 96 uger					
Direkte ATV/r vs. DOR	ATV/r vs EFV	EFV vs DOR			

11.2.31 EVG/c vs. DRV/r

Sikkerhedsvurdering per studie				Samlet sikkerhedsvurdering indirekte evidens	Samlet sikkerhedsvurdering
Viral suppression 48 uger					
Direkte EVG/c vs. DRV/r	EVG vs ATV/r	ATV/r vs DRV/r		⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
	⊕⊕⊕⊕ HØJ	⊕○○○ MEGET LAV			
Viral suppression 96 uger					
Direkte EVG/c vs. DRV/r	EVG vs ATV/r	ATV/r vs DRV/r		⊕○○○ LAV	⊕○○○ LAV
	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕○○○ LAV			
Behandlingsophør 48 uger					
Direkte EVG/c vs. DRV/r	EVG vs ATV/r	ATV/r vs DTG	DTG vs. DRV/r	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV		
Behandlingsophør 96 uger					
Direkte EVG/c vs. DRV/r	EVG vs ATV/r	ATV/r vs DRV/r		⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV			
Bivirkninger 48 uger					
Direkte EVG/c vs. DRV/r	EVG vs ATV/r	ATV/r vs DRV/r		⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕○○○ MEGET LAV			
Bivirkninger 96 uger					
Direkte EVG/c vs. DRV/r	EVG vs ATV/r	ATV/r vs DRV/r			

11.2.32 EVG/c vs. DTG

Sikkerhedsvurdering per studie				Samlet sikkerhedsvurdering indirekte evidens	Samlet sikkerhedsvurdering
Viral suppression 48 uger					
Direkte EVG/c vs. DTG	EVG/c vs EFV	DTG vs EFV		⊕⊕○○ LAV	⊕⊕○○ LAV
	⊕⊕⊕⊕ HØJ	⊕⊕○○ LAV			
Direkte EVG/c vs. DTG	EVG/c vs EFV	DTG vs EFV		⊕⊕○○ LAV	⊕⊕○○ LAV
	⊕⊕○○ LAV	⊕⊕⊕○ MODERAT			
Direkte EVG/c vs. DTG	EVG/c vs EFV	DTG vs EFV		⊕⊕○○ LAV	⊕⊕○○ LAV
	⊕⊕○○ LAV	⊕⊕⊕○ MODERAT			
Direkte EVG/c vs. DTG	EVG/c vs EFV	DTG vs EFV		⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
	⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕○○ LAV			
Direkte EVG/c vs. DTG	EVG/c vs EFV	DTG vs EFV		⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
	⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕○○ LAV			
Direkte EVG/c vs. DTG	EVG/c vs EFV	DTG vs EFV			

IKKLE LÆNGETER
GÆLDENDE

11.2.33 EVG/c vs. DTG (2-stof)

Sikkerhedsvurdering per studie				Samlet sikkerhedsvurdering indirekte evidens	Samlet sikkerhedsvurdering
Viral suppression 48 uger					
Direkte EVG/c vs. DTG (2-stof)	EVG/c vs EFV	DTG vs EFV	DTG (2-stof) vs. DTG	⊕⊕○○ LAV	⊕⊕○○ LAV
-	⊕⊕⊕⊕ HØJ	⊕⊕○○ LAV	⊕⊕⊕⊕ HØJ		
Viral suppression 96 uger					
Direkte EVG/c vs. DTG (2-stof)	EVG/c vs EFV	DTG vs EFV	DTG (2-stof) vs. DTG	-	-
-	⊕⊕○○ LAV	⊕⊕⊕○ MODERAT	-		
Behandlingsophør 48 uger					
Direkte EVG/c vs. DTG (2-stof)	EVG/c vs EFV	DTG vs EFV	DTG (2-stof) vs. DTG	⊕⊕○○ LAV	⊕⊕○○ LAV
-	⊕⊕○○ LAV	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕⊕○○ LAV		
Behandlingsophør 96 uger					
Direkte EVG/c vs. DTG (2-stof)	EVG/c vs EFV	DTG vs EFV	DTG (2-stof) vs. DTG	-	-
-	⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕○○ LAV	-		
Bivirkninger 48 uger					
Direkte EVG/c vs. DTG (2-stof)	EVG/c vs EFV	DTG vs EFV	DTG (2-stof) vs. DTG	⊕⊕○○ LAV	⊕⊕○○ LAV
-	⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕○○ LAV	⊕⊕⊕○ MODERAT		
Bivirkninger 96 uger					
Direkte EVG/c vs. DTG (2-stof)	EVG/c vs EFV	DTG vs EFV		-	-

11.2.34 EVG/c vs. BIC

Sikkerhedsvurdering per studie				Samlet sikkerhedsvurdering indirekte evidens	Samlet sikkerhedsvurdering
Viral suppression 48 uger					
Direkte EVG/c vs. BIC	EVG/c vs EFV	DTG vs EFV	DTG vs BIC	⊕⊕○○ LAV	⊕⊕○○ LAV
	⊕⊕⊕⊕ HØJ	⊕⊕○○ LAV	⊕⊕⊕⊕ HØJ		
Viral suppression 96 uger					
Direkte EVG/c vs. BIC	EVG/c vs EFV	DTG vs EFV	DTG vs BIC	⊕⊕○○ LAV	⊕⊕○○ LAV
	⊕⊕○○ LAV	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕⊕⊕○ MODERAT		
Behandlingsophør 48 uger					
Direkte EVG/c vs. BIC	EVG/c vs EFV	DTG vs EFV	DTG vs BIC	⊕⊕○○ LAV	⊕⊕○○ LAV
	⊕⊕○○ LAV	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕⊕○○ LAV		
Behandlingsophør 96 uger					
Direkte EVG/c vs. BIC	EVG/c vs EFV	DTG vs EFV	DTG vs BIC	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
	⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕○○ LAV	⊕⊕○○ LAV		
Bivirkninger 48 uger					
Direkte EVG/c vs. BIC	EVG/c vs EFV	DTG vs EFV	DTG vs BIC	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
	⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕○○ LAV	⊕⊕⊕⊕ HØJ		
Bivirkninger 96 uger					
Direkte EVG/c vs. BIC	EVG/c vs EFV	DTG vs EFV	DTG vs BIC		
			⊕⊕⊕⊕ HØJ		

11.2.35 EVG/c vs. DOR

Sikkerhedsvurdering per studie				Samlet sikkerhedsvurdering indirekte evidens	Samlet sikkerhedsvurdering
Viral suppression 48 uger					
Direkte EVG/c vs. DOR	EVG/c vs EFV	EFV vs DOR		⊕⊕○○ LAV	⊕⊕○○ LAV
	⊕⊕⊕⊕ HØJ	⊕⊕○○ LAV			
Viral suppression 96 uger					
Direkte EVG/c vs. DOR	EVG/c vs EFV	EFV vs DOR		⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
	⊕⊕○○ LAV	⊕○○○ MEGET LAV			
Behandlingsophør 48 uger					
Direkte EVG/c vs. DOR	EVG/c vs EFV	EFV vs DOR		⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
	⊕⊕○○ LAV	⊕○○○ MEGET LAV			
Behandlingsophør 96 uger					
Direkte EVG/c vs. DOR	EVG/c vs EFV	EFV vs DOR		⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV			
Bivirkninger 48 uger					
Direkte EVG/c vs. DOR	EVG/c vs EFV	EFV vs DOR		⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV			
Bivirkninger 96 uger					
Direkte EVG/c vs. DOR	EVG/c vs EFV	EFV vs DOR			

11.2.36 DRV/r vs. DTG

Sikkerhedsvurdering per studie				Samlet sikkerhedsvurdering indirekte evidens	Samlet sikkerhedsvurdering
Viral suppression 48 uger					
Direkte DRV/r vs. DTG	DRV/r vs ATV/r	ATV/r vs DTG		⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ LAV			
Viral suppression 96 uger					
Direkte DRV/r vs. DTG	DRV/r vs RAL400	RAL400 vs DTG		⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV			
Behandlingsophør 48 uger					
Direkte DRV/r vs. DTG	DRV/r vs DOR	DOR vs EFV	EFV vs. DTG	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕⊕○ MODERAT		
Behandlingsophør 96 uger					
Direkte DRV/r vs. DTG	DRV/r vs ATV/r	ATV/r vs RAL400	Ral400 vs. DTG	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ LAV	⊕○○○ MEGET LAV		
Bivirkninger 48 uger					
Direkte DRV/r vs. DTG	DRV/r vs ATV/r	ATV/r vs DTG		⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV			
Bivirkninger 96 uger					
Direkte DRV/r vs. DTG	DRV/r vs ATV/r	ATV/r vs DTG			

11.2.37 DRV/r vs. DTG (2-stof)

Sikkerhedsvurdering per studie				Samlet sikkerhedsvurdering indirekte evidens	Samlet sikkerhedsvurdering
Viral suppression 48 uger					
Direkte DRV/r vs. DTG (2-stof)	DRV/r vs. DTG	DTG (2-stof) vs. DTG		⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
	⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕⊕⊕ HØJ			
Viral suppression 96 uger					
Direkte DRV/r vs. DTG (2-stof)	DRV/r vs. DTG	DTG (2-stof) vs. DTG		-	-
	⊕○○○ MEGET LAV				
Behandlingsophør 48 uger					
Direkte DRV/r vs. DTG (2-stof)	DRV/r vs. DTG	DTG (2-stof) vs. DTG		⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
	⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕○○ LAV			
Behandlingsophør 96 uger					
Direkte DRV/r vs. DTG (2-stof)	DRV/r vs. DTG	DTG (2-stof) vs. DTG		-	-
	⊕○○○ MEGET LAV				
Bivirkninger 48 uger					
Direkte DRV/r vs. DTG (2-stof)	DRV/r vs. ATV/r	ATV/r vs. DTG	DTG (2-stof) vs. DTG	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕⊕○ MODERAT		
Bivirkninger 96 uger					
Direkte DRV/r vs. DTG (2-stof)				-	-

11.2.38 DRV/r vs. BIC

Sikkerhedsvurdering per studie				Samlet sikkerhedsvurdering indirekte evidens	Samlet sikkerhedsvurdering
Viral suppression 48 uger					
Direkte DRV/r vs. BIC	DRV/r vs. DTG	DTG vs BIC		⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
	⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕⊕⊕ HØJ			
Viral suppression 96 uger					
Direkte DRV/r vs. BIC	DRV/r vs. DTG	DTG vs BIC		⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
	⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕⊕○ MODERAT			
Behandlingsophør 48 uger					
Direkte DRV/r vs. BIC	DRV/r vs. DTG	DTG vs BIC		⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
	⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕○○ LAV			
Behandlingsophør 96 uger					
Direkte DRV/r vs. BIC	DRV/r vs. DTG	DTG vs BIC		⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
	⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕○○ LAV			
Bivirkninger 48 uger					
Direkte DRV/r vs. BIC	DRV/r vs. ATV/r	ATV/r vs DTG	DTG vs BIC	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕⊕⊕ HØJ		
Bivirkninger 96 uger					
Direkte DRV/r vs. BIC		DTG vs BIC			
		⊕⊕⊕⊕ HØJ			

11.2.39 DRV/r vs. DOR

Sikkerhedsvurdering per studie					Samlet sikkerhedsvurdering indirekte evidens	Samlet sikkerhedsvurdering
Viral suppression 48 uger						
Direkte DRV/r vs. DOR	DRV/r vs. DTG	DTG vs EFV		EFV vs DOR	⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕○○ LAV
⊕⊕○○ LAV	⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕○○ LAV		⊕⊕○○ LAV		
Viral suppression 96 uger						
Direkte DRV/r vs. DOR	DRV/r vs. DTG	DTG vs EFV		EFV vs DOR	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
	⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕⊕○ MODERAT		⊕○○○ MEGET LAV		
Behandlingsophør 48 uger						
Direkte DRV/r vs. DOR	DRV/r vs. DTG	DTG vs EFV		EFV vs DOR	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕⊕○ MODERAT		⊕○○○ MEGET LAV		
Behandlingsophør 96 uger						
Direkte DRV/r vs. DOR	DRV/r vs. DTG	DTG vs EFV		EFV vs DOR	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
	⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕○○ LAV		⊕○○○ MEGET LAV		
Bivirkninger 48 uger						
Direkte DRV/r vs. DOR	DRV/r vs. ATV/r	ATV/r vs DTG	DTG vs EFV	EFV vs DOR	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV	⊕⊕○○ LAV	⊕○○○ MEGET LAV		
Bivirkninger 96 uger						
Direkte DRV/r vs. DOR						

11.2.40 DTG vs. DTG (2-stof)

Sikkerhedsvurdering per studie				Samlet sikkerhedsvurdering indirekte evidens	Samlet sikkerhedsvurdering
Viral suppression 48 uger					
DTG (2-stof) vs. DTG					⊕⊕⊕⊕ HØJ
⊕⊕⊕⊕ HØJ					
Viral suppression 96 uger					
DTG (2-stof) vs. DTG					
Behandlingsophør 48 uger					
DTG (2-stof) vs. DTG					⊕⊕○○ LAV
⊕⊕○○ LAV					
Behandlingsophør 96 uger					
DTG (2-stof) vs. DTG					
Bivirkninger 48 uger					
DTG (2-stof) vs. DTG					⊕⊕⊕○ MODERAT
⊕⊕⊕○ MODERAT					
Bivirkninger 96 uger					
DTG (2-stof) vs. DTG					

IKKE GÆLDENDE

11.2.41 DTG vs. BIC

Sikkerhedsvurdering per studie				Samlet sikkerhedsvurdering indirekte evidens	Samlet sikkerhedsvurdering
Viral suppression 48 uger					
Direkte DTG vs. BIC					⊕⊕⊕⊕ HØJ
⊕⊕⊕⊕ HØJ					
Viral suppression 96 uger					
Direkte DTG vs. BIC					⊕⊕⊕○ MODERAT
⊕⊕⊕○ MODERAT					
Behandlingsophør 48 uger					
Direkte DTG vs. BIC					⊕⊕○○ LAV
⊕⊕○○ LAV					
Behandlingsophør 96 uger					
Direkte DTG vs. BIC					⊕⊕○○ LAV
⊕⊕○○ LAV					
Bivirkninger 48 uger					
Direkte DTG vs. BIC					⊕⊕⊕⊕ HØJ
⊕⊕⊕⊕ HØJ					
Bivirkninger 96 uger					
Direkte DTG vs. BIC					⊕⊕⊕⊕ HØJ
⊕⊕⊕⊕ HØJ					

IKKE GÆLDENDE

11.2.42 DTG vs. DOR

Sikkerhedsvurdering per studie				Samlet sikkerhedsvurdering indirekte evidens	Samlet sikkerhedsvurdering
Viral suppression 48 uger					
Direkte DTG vs. DOR	DTG vs EFV	EFV vs DOR		⊕⊕○○ LAV	⊕⊕○○ LAV
	⊕⊕○○ LAV	⊕⊕○○ LAV			
Viral suppression 96 uger					
Direkte DTG vs. DOR	DTG vs EFV	EFV vs DOR		⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕○○○ MEGET LAV			
Behandlingsophør 48 uger					
Direkte DTG vs. DOR	DTG vs EFV	EFV vs DOR		⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕○○○ MEGET LAV			
Behandlingsophør 96 uger					
Direkte DTG vs. DOR	DTG vs EFV	EFV vs DOR		⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
	⊕⊕○○ LAV	⊕○○○ MEGET LAV			
Bivirkninger 48 uger					
Direkte DTG vs. DOR	DTG vs EFV	EFV vs DOR		⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
	⊕⊕○○ LAV	⊕○○○ MEGET LAV			
Bivirkninger 96 uger					
Direkte DTG vs. DOR					

11.2.43 DTG (2-stof) vs. BIC

Sikkerhedsvurdering per studie				Samlet sikkerhedsvurdering indirekte evidens	Samlet sikkerhedsvurdering
Viral suppression 48 uger					
Direkte DTG (2-stof) vs. BIC	DTG (2-stof) vs. DTG	DTG vs BIC		⊕⊕⊕⊕ HØJ	⊕⊕⊕⊕ HØJ
	⊕⊕⊕⊕ HØJ	⊕⊕⊕⊕ HØJ			
Viral suppression 96 uger					
Direkte DTG (2-stof) vs. BIC	DTG (2-stof) vs. DTG	DTG vs BIC			
		⊕⊕⊕○ MODERAT			
Behandlingsophør 48 uger					
Direkte DTG (2-stof) vs. BIC	DTG (2-stof) vs. DTG	DTG vs BIC		⊕⊕○○ LAV	⊕⊕○○ LAV
	⊕⊕○○ LAV	⊕⊕○○ LAV			
Behandlingsophør 96 uger					
Direkte DTG (2-stof) vs. BIC	DTG (2-stof) vs. DTG	DTG vs BIC			
		⊕⊕○○ LAV			
Bivirkninger 48 uger					
Direkte DTG (2-stof) vs. BIC	DTG (2-stof) vs. DTG	DTG vs BIC		⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕⊕⊕○ MODERAT
	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕⊕⊕⊕ HØJ			
Bivirkninger 96 uger					
Direkte DTG (2-stof) vs. BIC	DTG (2-stof) vs. DTG	DTG vs BIC			
		⊕⊕⊕⊕ HØJ			

11.2.44 DTG (2-stof) vs. DOR

Sikkerhedsvurdering per studie				Samlet sikkerhedsvurdering indirekte evidens	Samlet sikkerhedsvurdering
Viral suppression 48 uger					
Direkte DTG (2-stof) vs. DOR	DTG (2-stof) vs. DTG	DTG vs EFV	EFV vs DOR	⊕⊕○○ LAV	⊕⊕○○ LAV
	⊕⊕⊕⊕ HØJ	⊕⊕○○ LAV	⊕⊕○○ LAV		
Viral suppression 96 uger					
Direkte DTG (2-stof) vs. DOR	DTG (2-stof) vs. DTG	DTG vs EFV	EFV vs DOR		
		⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕○○○ MEGET LAV		
Behandlingsophør 48 uger					
Direkte DTG (2-stof) vs. DOR	DTG (2-stof) vs. DTG	DTG vs EFV	EFV vs DOR	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
	⊕⊕○○ LAV	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕○○○ MEGET LAV		
Behandlingsophør 96 uger					
Direkte DTG (2-stof) vs. DOR	DTG (2-stof) vs. DTG	DTG vs EFV	EFV vs DOR		
		⊕⊕○○ LAV	⊕○○○ MEGET LAV		
Bivirkninger 48 uger					
Direkte DTG (2-stof) vs. DOR	DTG (2-stof) vs. DTG	DTG vs EFV	EFV vs DOR	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕⊕○○ LAV	⊕○○○ MEGET LAV		
Bivirkninger 96 uger					
Direkte DTG (2-stof) vs. DOR				-	-
-					

11.2.45 BIC vs. DOR

Sikkerhedsvurdering per studie				Samlet sikkerhedsvurdering indirekte evidens	Samlet sikkerhedsvurdering
Viral suppression 48 uger					
Direkte BIC vs. DOR	BIC vs DTG	DTG vs EFV	EFV vs DOR	⊕⊕○○ LAV	⊕⊕○○ LAV
	⊕⊕⊕⊕ HØJ	⊕⊕○○ LAV	⊕⊕○○ LAV		
Viral suppression 96 uger					
Direkte BIC vs. DOR	BIC vs DTG	DTG vs EFV	EFV vs DOR	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕○○○ MEGET LAV		
Behandlingsophør 48 uger					
Direkte BIC vs. DOR	BIC vs DTG	DTG vs EFV	EFV vs DOR	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
	⊕⊕○○ LAV	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕○○○ MEGET LAV		
Behandlingsophør 96 uger					
Direkte BIC vs. DOR	BIC vs DTG	DTG vs EFV	EFV vs DOR	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
	⊕⊕○○ LAV	⊕⊕○○ LAV	⊕○○○ MEGET LAV		
Bivirkninger 48 uger					
Direkte BIC vs. DOR	BIC vs DTG	DTG vs EFV	EFV vs DOR	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕○○ LAV	⊕○○○ MEGET LAV		
Bivirkninger 96 uger					
Direkte BIC vs. DOR				-	-
	-	-	-		