

Baggrund for
Medicinrådets anbefaling
vedrørende doravirin
som mulig
standardbehandling til
hiv-1-infektion

Om Medicinrådet

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

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og 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 anbefalingen

Anbefalingen er Medicinrådets vurdering af, om omkostningerne ved behandling lægemidlet er rimelige i forhold til lægemidlets kliniske værdi.

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

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	20. februar 2019
Ikrafttrædelsesdato	20. februar 2019
Dokumentnummer	41408
Versionsnummer	1.0

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

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

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 20. februar 2019

Indhold

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

1 Lægemiddelinformationer

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

2 Medicinrådets anbefaling

Medicinrådet **anbefaler** doravirin som enkeltstof i kombination med to antiretrovirale midler af klassen nukleosid- eller nukleotid-revers-transkriptasehæmmere som mulig standardbehandling til patienter med hiv-1-infektion, der ikke har aktuel eller tidligere påvist resistens overfor klassen non-nukleosid-revers-transkriptasehæmmere.

Medicinrådet **anbefaler** doravirin som kombinationstablet (doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil) som mulig standardbehandling til patienter med hiv-1-infektion, der ikke har aktuel eller tidligere påvist resistens overfor klassen non-nukleosid-revers-transkriptasehæmmere og nukleosid- eller nukleotid-revers-transkriptasehæmmerne lamivudin og tenofovir disoproxil.

Medicinrådet finder, at der er et rimeligt forhold mellem lægemidlets kliniske merværdi og omkostningerne ved behandling med doravirin i kombination med to nukleosid- eller nukleotid-revers-transkriptasehæmmere sammenlignet med efavirenz eller darunavir/ritonavir i kombination med to nukleosid- eller nukleotid-revers-transkriptasehæmmere.

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

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

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

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

3 Formål

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

4 Baggrund

Hiv-1-infektion er en kronisk virusinfektion, som angriber immunforsvaret og kan være dødelig, hvis patienten ikke behandles. Ifølge Statens Serum Institut diagnosticeres mellem 200 og 300 danskere årligt med hiv-infektion. I 2016 var der ca. 250 nye tilfælde. I 2016 blev 5.268 patienter fulgt hos en behandler (Det Danske HIV Kohorte Studie).

4.1 Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering

Medicinrådet modtog den foreløbige ansøgning vedrørende doravirin den 15. juni 2018 og den endelige ansøgning (bilag 5) den 13. december 2018.

Fagudvalgets vurdering af klinisk merværdi blev godkendt af Medicinrådet den 30. januar 2019. Medicinrådet har gennemført vurderingen af doravirin på 10 uger.

5 Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at doravirin i kombination med to nukleosid- eller nukleotid-revers-transkriptasehæmmere til patienter med hiv-1-infektion giver en **lille klinisk merværdi** sammenlignet med efavirenz i kombination med to nukleosid- eller nukleotid-revers-transkriptasehæmmere. Evidensens kvalitet er lav.

Medicinrådet vurderer, at doravirin i kombination med to nukleosid- eller nukleotid-revers-transkriptasehæmmere til patienter med hiv-1-infektion giver en **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med darunavir/ritonavir i kombination med to nukleosid- eller nukleotid-revers-transkriptasehæmmere. Evidensens kvalitet er lav.

6 Høring

Ansøger har den 7. februar 2019 indsendt et høringssvar, som ikke gav anledning til en ændring af Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi. Høringssvaret er vedlagt som bilag 3.

7 Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag

Omkostningerne ved at behandle med doravirin i kombination med to antiretrovirale midler af klassen nukleosid- eller nukleotid-revers-transkriptasehæmmere i forhold til efavirenz eller darunavir/ritonavir i kombination med to nukleosid- eller nukleotid-revers-transkriptasehæmmere er rimelige i forhold til den kliniske merværdi, lægemidlet tilbyder.

Behandling med doravirin som enkeltstof (Pifeltro) i kombination med to nukleosid- eller nukleotid-revers-transkriptasehæmmere og doravirin som kombinationstablet (doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo)) er forbundet med begrænsede meromkostninger sammenlignet med komparatorer. Meromkostningerne er primært drevet af lægemidlernes pris.

Alle lægemiddelpriser i Amgros' afrapportering er på AIP-niveau. Amgros har indgået en aftale med MSD Danmark om indkøb af doravirin til en aftalepris, som er lavere end AIP. Konklusionen er baseret på denne aftalepris. Aftalen er gældende fra den 20. februar 2019 indtil den 30. juni 2019, hvor et nyt udbud på lægemidler til behandling af hiv-1-infektion træder i kraft.

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

8 Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed

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

9 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende hiv/aids

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

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

Medicinrådets sekretariat

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

10 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	20.02.2019	Godkendt af Medicinrådet.

11 Bilag

Bilagsliste:

- Amgros' beslutningsgrundlag for doravirin
- Amgros' sundhedsøkonomiske analyse for doravirin
- Høringssvar fra ansøger - doravirin
- Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi af doravirin til behandling af hiv-1-infektion - 1.0
- Ansøgers endelige ansøgning - doravirin
- Medicinrådets protokol for vurdering af den kliniske merværdi af doravirin til behandling af hiv-1-infektion - 1.0

Beslutningsgrundlag til Medicinrådet

Dette dokument er Amgros' vurdering af doravirin (Pifeltro) og doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo) som mulig standardbehandling til behandling af HIV-1-infektion uden tidligere eller aktuell viral resistens til NNRTI-gruppen. Vurderingen er baseret på lægemidlets gennemsnitlige inkrementelle omkostninger (baseret på SAIP) sammenholdt med Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi.

Dato for Medicinrådsbeslutning	20-02-2019	
Firma	MSD (ansøger)	
Lægemiddel	Doravirin (Pifeltro)	Doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo)
Indikation	Doravirin i kombination med andre antiretrovirale produkter til behandling af voksne inficeret med hiv-1 uden aktuell eller tidligere påvist viral resistens til NNRTI-gruppen.	Doravirin/lamivudine/tenofovir disoproxil til behandling af voksne inficeret med hiv-1 uden aktuell eller tidligere påvist viral resistens til NNRTI-gruppen, lamivudine eller tenofovir.

Amgros' vurdering

- Amgros vurderer, at der **er** et rimeligt forhold mellem meromkostningerne og den kliniske merværdi for doravirin (Pifeltro) og doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo) som mulig standardbehandling til voksne patienter med HIV-1-infektion uden tidligere eller aktuell viral resistens til NNRTI-gruppen

Overordnet konklusion

Medicinrådet har vurderet, at doravirin (Pifeltro) og doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo) giver:

- **Lille klinisk merværdi** sammenlignet med efavirenz
- **Ingen klinisk merværdi** sammenlignet med darunavir/ritonavir

Med den nuværende SAIP på doravirin (Pifeltro) og doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo) vurderer Amgros, at meromkostningerne **er** rimelige sammenlignet med den kliniske værdi, som lægemidlet tilbyder

Amgros har indgået en aftale med MSD om indkøb af doravirin (Pifeltro) og doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo) til en SAIP, som er lavere end AIP. Konklusionen er baseret på SAIP for doravirin (Pifeltro) og doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo).

Andre overvejelser

Amgros har indgået en aftale med MSD om køb af doravirin (Pifeltro) og doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo). Aftalen er gældende fra 20.02.2019 indtil 30.06.2019, hvor et nyt udbud på HIV-lægemidler træder i kraft.

I det nuværende udbud for HIV-lægemidler findes der 38 behandlingskombinationer. Da der er tale om en viral infektion, vil nogle patienter udvikle resistens overfor nogle lægemidler i de 38 forskellige behandlingskombinationer. Resistensudvikling vil derfor have stor betydning for, hvor mange af de resterende behandlingskombinationer, der er mulige at anvende til den specifikke patient.

Medicinerådet skal vurdere terapiområdet HIV i 2019-2020. Det er derfor Amgros' vurdering, at det vil være hensigtsmæssigt, at doravirin (Pifeltro) og doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo) anbefales som standardbehandling, så lægemidlerne i fremtiden kan konkurrenceudsættes på lige fod med de øvrige 1.-linjebehandlinger.

Konklusion for populationen

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

Population	Komparator	Merværdi	Usikkerhed for klinisk merværdi	Amgros' konklusion om forholdet mellem meromkostninger og merværdi
HIV-1 uden aktuell eller tidligere påvist viral resistens til NNRTI-gruppen, lamivudine eller tenofovir	Efavirenz	Lille klinisk merværdi	Lav evidenskvalitet	Rimeligt
Doravirin (Pifeltro) til behandling af voksne inficeret med HIV-1 uden aktuell eller tidligere påvist viral resistens til NNRTI-gruppen.	Darunavir/ritonavir	Ingen klinisk merværdi	Lav evidenskvalitet	Rimeligt
Doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo) til behandling af voksne inficeret med HIV-1 uden aktuell eller tidligere påvist viral resistens til NNRTI-gruppen, lamivudine eller tenofovir.				Rimeligt

Supplerende informationer (resumé af resultaterne fra afrapporteringen)

Konklusion på omkostnings- og budgetkonsekvensanalyserne

Amgros' afrapportering af omkostnings- og budgetkonsekvensanalyser er baseret på AIP for doravirin (Pifeltro) og doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo). Fortages analyserne på baggrund af SAIP og

ikke på baggrund af AIP reduceres de inkrementelle omkostninger i sammenligningerne med doravirin (Pifeltro), men de inkrementelle omkostninger øges i sammenligningerne med doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo). Resultatet fra Amgros' afrapportering på omkostningsanalyserne er gengivet i det følgende. For uddybende gennemgang af analyse og resultater henvises til afrapporteringen på <http://www.amgros.dk>.

Amgros' afrapportering - Inkrementelle omkostninger per patient (AIP)

Behandling med doravirin (Pifeltro) og doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo) er forbundet med begrænsede meromkostninger sammenlignet med behandling med efavirenz.

Sammenlignet med darunavir/ritonavir er behandling med doravirin (Pifeltro) er forbundet med begrænsede meromkostninger, og behandling med doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo) er forbundet med omkostningsbesparelser.

I tabel 2 og tabel 3 ses de inkrementelle omkostninger for doravirin (Pifeltro) og doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo) og komparatorer for de to patientpopulationer.

Tabel 2: Gennemsnitlige behandlingsomkostninger sammenlignet med efavirenz, DKK, AIP.

	Doravirin + to NRTIs	Doravirin/lamivudin/ tenofovir disoproxil	Efavirenz + to NRTIs
Lægemiddelomkostninger	72.490	59.840	33.817
Bivirkningsrelaterede omkostninger	16.361	16.361	24.172
Totale omkostninger	88.851	76.202	57.989
Inkrementelle omkostninger	30.863	18.213	-

Tabel 3: Gennemsnitlige behandlingsomkostninger sammenlignet med darunavir/ritonavir, DKK, AIP.

	Doravirin + to NRTIs	Doravirin/lamivudin/ tenofovir disoproxil	Darunavir/ritonavir + to NRTIs
Lægemiddelomkostninger	72.490	59.840	61.436
Bivirkningsrelaterede omkostninger	14.986	14.986	14.588
Totale omkostninger	87.476	74.826	76.024
Inkrementelle omkostninger	11.452	-1.198	-

Amgros' afrapportering – Budgetkonsekvenser (AIP)

Amgros vurderer at anbefaling af doravirin (Pifeltro) og doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo) som mulig standardbehandling vil resultere i budgetkonsekvenser ca. 2,3 mio. DKK ved år 5.

DORAVIRIN (PIFELTRO/DELSTRIGO)

HIV-1-INFEKTION HOS VOKSNE

OPSUMMERING

Baggrund

Doravirin (Pifeltro) og doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo) indiceret til behandling af HIV-1-infektion uden aktuel eller tidligere påvist viral resistens til NNRTI-gruppen, lamivudin eller tenofovir disoproxil. Det forventes, at ca. 200 nye patienter per år diagnosticeres med HIV-1-infektion. Derudover forventes det, at patienter, der skal skifte behandling også kan behandles med doravirin (Pifeltro) og doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo). Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentationen indsendt af MSD.

Analyse

I analysen estimeres de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med doravirin (Pifeltro) og doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo) sammenlignet med behandling med efavirenz + to NRTIs eller darunavir/ritonavir + to NRTIs til voksne patienter.

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger per patient ved brug af doravirin (Pifeltro) og doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo) sammenlignet med komparatorer. De inkrementelle omkostninger er angivet i AIP.

I analysen, som Amgros mener er mest sandsynlig, er de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger per patient forbundet med behandling med doravirin (Pifeltro) ca. 30.000 DKK. sammenlignet med efavirenz + to NRTIs og 10.000 DKK. sammenlignet med darunavir/ritonavir + to NRTIs.

De gennemsnitlige inkrementelle omkostninger per patient forbundet med behandling med doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo) vil være ca. 16.000 DKK. sammenlignet med efavirenz + to NRTIs og -1.000 DKK. sammenlignet med darunavir/ritonavir + to NRTIs.

Amgros vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af doravirin (Pifeltro) og doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo) som standardbehandling vil være ca. 7 mio. DKK. ved år 5.

Konklusion

Amgros kan konkludere, at behandling med doravirin (Pifeltro) og doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo) er forbundet med begrænsede meromkostninger sammenlignet med komparatorer. Meromkostningerne er i denne analyse udelukkende drevet af lægemiddelomkostninger for doravirin (Pifeltro) og doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo) og komparator.

Liste over forkortelser

AIDS	Aquired immunodeficiency syndrome
AIP	Apotekernes indkøbspris
DKK	Danske kroner
HIV	Human immundefektvirus
NRTIs	Nukleosid- og nukleotid-revers-transkriptasehæmmere
SAIP	Sygehusapotekernes indkøbspris
SPC	Summary of Product Characteristics

INDHOLD

Opsummering	2
Liste over forkortelser	3

1 Baggrund	6
1.1 Problemstilling	6
1.2 Patientpopulation	6
1.3 Behandling med Biktarvy	7
1.3.1 Komparator	7
1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål	7

2 Vurdering af indsendt økonomisk analyse	8
2.1 Model, metode og forudsætninger	8
2.1.1 Modelbeskrivelse	8
2.1.2 Analyseperspektiv	8
2.1.3 Omkostninger	9
2.2 Følsomhedsanalyser	10

3 Resultater	11
3.1 Ansøgers hovedanalyse	11
3.2 Amgros' hovedanalyse	11
3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse	11
3.2.2 Resultat af Amgros hovedanalyse	12

4 Budgetkonsekvenser	15
4.1 Ansøgers estimer	15
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	15
4.2 Amgros' estimat af budgetkonsekvenser	16

5 Diskussion	16
---------------------	-----------

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

LOG

Ansøgning		
Lægemiddelfirma:	MSD Danmark ApS	
Handelsnavn:	Pifeltro	Delstrigo
Generisk navn:	Doravirin	Doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil
Indikation:	Doravirin i kombination med andre antiretrovirale produkter til behandling af voksne inficeret med hiv-1 uden aktuel eller tidligere påvist viral resistens til NNRTI-gruppen.	Doravirin/lamivudine/tenofovir disoproxil til behandling af voksne inficeret med hiv-1 uden aktuel eller tidligere påvist viral resistens til NNRTI-gruppen, lamivudine eller tenofovir.
ATC-kode:	J05AG	J05AR

Proces	
Ansøgning modtaget hos Amgros:	13-12-2018
Endelig rapport færdig:	23-01-2019
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	41 dage
Arbejdsgruppe:	Line Brøns Jensen Mark Friborg Pernille Winther Johansen Louise Greve Dal Lianna Christensen

Priser
<p>Alle lægemiddelpriser i denne afrapportering er på AIP-niveau. Amgros har ofte aftaler om rabatter på de analyserede lægemidler. Derfor vil analyser på AIP-niveau ikke altid afspejle regionernes faktiske omkostninger til anskaffelse af lægemidlerne. Da rabatterne varierer betragteligt på tværs af lægemidler, vil prisforskellene i afrapporteringen, ikke altid afspejle de faktiske prisforskelle.</p> <p>Anbefalingerne i Amgros' beslutningsgrundlag, som sendes sammen med denne afrapportering, bygger på regionernes faktiske anskaffelsespriser (SAIP).</p>

1 BAGGRUND

Doravirin (Pifeltro) og doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo) er en behandling indiceret til behandling af HIV-1-infektion uden tidligere eller aktuel viral resistens til NNRTI-gruppen. MSD (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af doravirin (Pifeltro) og doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo) og har den 13.12.2018 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af doravirin (Pifeltro) og doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo) som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation. Som et led i denne ansøgning vurderer Amgros, på vegne af Medicinrådet de økonomiske analyser, ansøger har sendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Denne rapport er Amgros' vurdering af de fremsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analysen).

1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger per patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af doravirin (Pifeltro) og doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo) som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation. I analysen sammenlignes behandling med doravirin (Pifeltro) og doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo) med behandling med efavirenz + to NRTIs og darunavir/ritonavir + to NRTIs, der er defineret i Medicinrådets protokol som nuværende standardbehandling(1).

1.2 Patientpopulation

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

HIV er særlig prævalent blandt mænd, som har sex med mænd, personer med blødersygdom, stofmisbrugere og personer fra Afrika syd for Sahara(2).

Der findes to typer af HIV; type 1 og 2. Den langt overvejende del af den danske patientpopulation har HIV-1-infektion. Der lever kun få personer med HIV-2-infektion i Danmark. Incidensen af nydiagnosticerede HIV-patienter i Danmark har i mange år ligget stabilt mellem 200 og 300(3,4). I 2016 fik 182 personer i Danmark diagnosen HIV. Herudover blev der anmeldt 62 personer, som allerede var diagnosticeret i udlandet(3).

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

De antiretrovirale lægemidler virker på de proteiner, som HIV-partiklen indeholder, og som er nødvendig for HIV-partiklens syntese og fortsatte evne til at inficere nye CD4-celler. De mest hyppigt anvendte antiretrovirale midler kan inddeles i fire forskellige grupper efter virkningsmekanisme(2–4):

1. Nukleosid- og nukleotid-revers-transkriptasehæmmere (NRTIs) hæmmer HIV revers-transkriptase
2. Non-nukleosid-revers-transkriptasehæmmere nedsætter ligesom NRTIs også aktiviteten af HIV revers-transkriptase
3. Integrasehæmmere inhiberer aktiviteten af den HIV-kodede integrase
4. Proteasehæmmere inhiberer den HIV-specifikke protease

1.3 Behandling med doravirin (Pifeltro/Delstrigo)

Indikation

Doravirin (Pifeltro) har følgende EMA-indikation: Doravirin i kombination med andre antiretrovirale produkter til behandling af voksne inficeret med HIV-1 uden aktuel eller tidligere påvist viral resistens til NNRTI-gruppen.

Doravirin/lamivudine/tenofovir disoproxil (Delstrigo) har følgende EMA-indikation:

Doravirin/lamivudine/tenofovir disoproxil til behandling af voksne inficeret med HIV-1 uden aktuel eller tidligere påvist viral resistens til NNRTI-gruppen, lamivudine eller tenofovir.

Virkningsmekanisme

Doravirin er en pyridinone NNRTI, der inhiberer aktiviteten af HIV revers-transkriptase og hæmmer herved virusreplikation.

Dosering

Doravirin (Pifeltro) administreres som enkelt tablet á 100 mg i kombination med andre antiretrovirale lægemidler én gang i døgnet.

Doravirin/lamivudine/tenofovir disoproxil (Delstrigo) administreres som kombinationstablet indeholdende 100 mg doravirin, 300 mg lamivudin og 245 mg tenofovir disoproxil én gang i døgnet.

1.3.1 Komparator

Medicinrådet har defineret komparator som følgende:

P1: Efavirenz sammen med to NRTIs.

P2: Darunavir/ritonavir sammen med to NRTIs.

I Danmark findes der 38 forskellige behandlingskombinationer, der er inkluderet i en behandlingsvejledning og lægemiddelrekommandation. Da der er tale om en viral infektion, vil nogle patienter udvikle resistens overfor nogle lægemidler i de 38 forskellige behandlingskombinationer. Resistensudvikling vil derfor have stor betydning for, hvor mange af de resterende behandlingskombinationer, der er mulige at anvende til den specifikke patient.

Doravirin (Pifeltro) og doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo) sammenlignes, i Medicinrådets protokol for vurdering af den kliniske merværdi, med nummer 1 (efavirenz) og nummer 7 (darunavir/ritonavir) i den nuværende lægemiddelrekommandation. De resterende 36 behandlingskombinationer bliver derfor ikke behandlet i den økonomiske analyse, som ansøger har indsendt til Amgros.

1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi af behandling med doravirin sammenlignet med enten efavirenz + to NRTIs eller darunavir/ritonavir + to NRTIs for følgende population:

- Behandlingsnaive patienter med HIV-1-infektion

Den godkendte indikation omfatter også patienter, som skal skifte behandling, der ikke er resistente overfor integrasehæmmere, emtricitabine eller tenofovir. Fagudvalget vurderer, at sammenligningen med komparator for behandlingsnaive kan ekstrapoleres til denne patientgruppe(1).

2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af gennemsnitlige behandlingsomkostninger per patient sammenlignes behandling med doravirin (Pifeltro) og doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo) med behandling med efavirenz + to NRTIs eller darunavir/ritonavir + to NRTIs til voksne patienter med HIV-1-infektion.

2.1 Model, metode og forudsætninger

2.1.1 Modelbeskrivelse

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

Ansøger har valgt at sammenligne doravirin (Pifeltro) og doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo) med:

- **P1:** Efavirenz + tenofovir disoproxil + Epivir®
- **P2:** Prezista + Norvir® + tenofovir disoproxil + Epivir®

Ansøger benytter altså de samme NRTIs, som er inkluderet i kombinationstabletten Delstrigo (doravirin + lamivudin + tenofovir disoproxil).

Ansøger antager, at behandlingsforløbene for intervention og komparator er identiske, og at effekten er helt ens. Frafald inkluderes således ikke i analysen. Dog inkluderes omkostninger forbundet med behandling af bivirkninger. Der er tale om en simpel analyse, der udelukkende inkluderer lægemiddelomkostninger for intervention og komparatorer, samt omkostninger forbundet med behandling af bivirkninger.

I modellen antages, at alle behandlingsnaive patienter, der starter i behandling med enten intervention eller komparatorer, fortsætter med behandlingen resten af deres liv.

Amgros' vurdering

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

Amgros vurderer, at det er rimeligt, når ansøger benytter tenofovir disoproxil + Epivir® som de to NRTIs i tillæg til doravirin (Pifeltro), efavirenz og darunavir/ritonavir.

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

Amgros accepterer den simple modeltilgang.

2.1.2 Analyseperspektiv

Analysen inkluderer lægemiddelomkostninger og omkostninger forbundet med behandling af bivirkninger. Tidshorizonten i analysen er 48 uger jf. de pivotale studier(5,6). Det antages, at en måned er lig med 30 dage, og at 48 uger svarer til 11 måneder.

Amgros' vurdering

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

Amgros vurderer, at tidshorisonten er tilstrækkeligt lang til at opfange betydelige relevante forskelle mellem de sammenlignede interventioner i analysen for den angivne population, da patienterne antages at få behandlingen resten af deres liv, grundet HIV-1-infektionens kroniske karakter. Det antages ikke, at omkostningerne skifter per år over livstidsbehandlingen, hvorfor 48 uger anses som en relevant tidshorisont.

Amgros godtager analysens perspektiv og tidshorisonten.

2.1.3 Omkostninger

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

Lægemiddelomkostninger

Ansøger har for alle inkluderede lægemidler anvendt SPC'erne for lægemidlerne(7,8). Alle anvendte lægemiddelpriser er på AIP-niveau.

Tabel 1 illustrerer de lægemiddelpriser, som anvendes i analysen.

Tabel 1: Anvendte lægemiddelpriser, DKK, AIP (november/december 2018)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris pr. pakning	Kilde
Doravirin (Pifeltro)	100 mg	30 tabletter	4.029	Ansøgers data
Doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo)	100/300/245 mg	30 tabletter	4.915	Ansøgers data
Tenofovir disoproxil (Tenofovir disoproxil "Teva")	245 mg	30 tabletter	3.100	Medicinpriser.dk (Tenofovir disoproxil "Teva")
Lamivudin (Epivir®)	300 mg	30 tabletter	1.103	Medicinpriser.dk (Epivir®)
Efavirenz (Efavirenz "Teva")	600 mg	30 tabletter	1.075	Medicinpriser.dk (Efavirenz "Teva")
Darunavir (Prezista)	800 mg	30 tabletter	2.842	Medicinpriser.dk (Prezista)
Ritonavir (Norvir®)	100 mg	30 tabletter	279	Medicinpriser.dk (Norvir®)

Ansøger antager, at patienter behandles med én tablet dagligt over hele tidshorisonten – uanset behandlingsregime. Tidshorisonten er som tidligere beskrevet defineret som 48 uger bestående af 11 måneder á 30 dage.

Tabel 2 illustrerer administreringen af lægemidlerne, som anvendes i analysen og prisen per 48 uger.

Tabel 2: Lægemediomkostninger per 48 uger, DKK, AIP (november/december 2018)

Behandlingsregime	Antal tabletter per måned	Pris pr. pakning	Omkostning per 48 uger
Doravirin (Pifeltro)	30 stk.	4.029	44.320
Doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo)	30 stk.	4.915	54.060
Tenofovir disoproxil (Tenofovir disoproxil "Teva")	30 stk.	3.100	34.100
Lamivudin (Eпивir®)	30 stk.	1.103	12.128
Efavirenz (Efavirenz "Teva")	30 stk.	1.075	11.821
Darunavir (Prezista)	30 stk.	2.842	31.258
Ritonavir (Norvir®)	30 stk.	279	3.074

Amgros' vurdering

Doseringen og administration af lægemidlerne er i tråd med lægemidlernes SPC'er(7,8).

Amgros retter dog omkostningerne således, at disse udregnes med 365,25 dage per år.

Amgros accepterer den valgte tilgang til dosering af lægemidlerne, men retter dog udregningsmetoden således, at denne benytter 365,25 administrationer per år som fundament i Amgros' hovedanalyse. Desuden opdateres AIP-priserne, så disse gælder fra januar 2019.

Omkostninger til bivirkninger

Ansøger har inkluderet omkostninger til bivirkninger, der har frekvens $\geq 5\%$ fra de kliniske studier for enten doravirin eller komparatorer(5,6). Til hver bivirkning har ansøger fundet den relevante DRG-takst for behandling af den pågældende bivirkning.

Amgros' vurdering

Amgros accepterer den valgte tilgang.

2.2 Følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet følsomhedsanalyser, der undersøger den gennemsnitlige bivirkningsrelaterede omkostning per patient i en tidshorisont på 96 uger, jf. upublicerede opfølgingsdata.

Amgros' vurdering

Ansøger har indsendt upublicerede opfølgingsdata til Amgros for 96 uger. For bivirkninger, hvor 96 ugers data ikke har været tilgængeligt, har ansøger benyttet data for 48 uger, jf. ansøgers hovedanalyse.

Amgros mener, at følsomhedsanalysen har lille betydning for det samlede resultat. Følsomhedsanalysen er desuden ufuldstændig, da kun udvalgte bivirkninger er opdateret med 96 ugers-data, og der desuden er ekskluderet lægemiddelomkostninger i analysen.

3 RESULTATER

3.1 Ansøgers hovedanalyse

Ansøgers hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for doravirin (Pifeltro) og doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo) sammenlignet med efavirenz + to NRTIs på henholdsvis ca. 25.000 kr. og -12.000 DKK.

For sammenligningen mellem doravirin (Pifeltro) og doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo) og darunavir/ritonavir + to NRTIs resulterer ansøgers hovedanalyse i gennemsnitlige meromkostninger per patient på henholdsvis ca. 10.000 DKK. og -26.000 Dkk.

Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse præsenteres i tabel 3 og tabel 4.

Tabel 3: Resultat af ansøgers hovedanalyse med komparator efavirenz, gns. omkostninger per patient, DKK., AIP

	Doravirin + to NRTIs	Doravirin/lamivudin/ tenofovir disoproxil	Efavirenz + to NRTIs
Lægemiddelomkostninger	90.548	54.060	58.048
Bivirkningsrelaterede omkostninger	16.361	16.361	24.172
Totale omkostninger	106.909	70.421	82.220
Inkrementelle omkostninger	24.689	- 11.800	-

Tabel 4 Resultat af ansøgers hovedanalyse med komparator darunavir/ritonavir, gns. omkostninger per patient, DKK., AIP

	Doravirin + to NRTIs	Doravirin/lamivudin/ tenofovir disoproxil	Darunavir/ritonavir + to NRTIs
Lægemiddelomkostninger	90.548	54.060	80.559
Bivirkningsrelaterede omkostninger	14.986	14.986	14.588
Totale omkostninger	105.534	69.045	95.147
Inkrementelle omkostninger	10.386	- 26.102	-

3.1.1 Ansøgers følsomhedsanalyse

Ansøger har lavet en følsomhedsanalyse, der undersøger omkostningerne forbundet med behandling af bivirkninger baseret på opfølgingsdata for 96 uger.

Resultatet fra ansøgers følsomhedsanalyse har minimal betydning for resultatet og præsenteres derfor ikke her.

3.2 Amgros' hovedanalyse

3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse

- Amgros opdaterer AIP-priser, så der benyttes det billigste alternativ gældende fra januar 2019

- Amgro justerer udregningen af antal administrationer per år således, at 1 år = 365,25 dage

3.2.2 Resultat af Amgro's hovedanalyse

Resultaterne fra Amgro's hovedanalyse præsenteres i tabel 5.

Tabel 5: Anvendte lægemiddelpriser, DKK., AIP (januar 2019)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris pr. pakning	Kilde
Doravirin (Pifeltro)	100 mg	30 tabletter	4.029,00	Ansøgers data
Doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo)	100/300/245 mg	30 tabletter	4.915,00	Ansøgers data
Tenofovir disoproxil (Tenofovir disoproxil "Accord")	245 mg	30 tabletter	1.478,00	Medicinpriser.dk (Tenofovir disoproxil "Accord")
Lamivudin (Lamivudine "Sandoz")	300 mg	30 tabletter	447,00	Medicinpriser.dk (Lamivudine "Sandoz")
Efavirenz (Efavirenz "Sandoz")	600 mg	30 tabletter	852,54	Medicinpriser.dk (Efavirenz "Sandoz")
Darunavir (Prezista)	800 mg	30 tabletter	2.842,61	Medicinpriser.dk (Prezista)
Ritonavir (Norvir®)	100 mg	30 tabletter	279,44	Medicinpriser.dk (Norvir®)

Tabel 6 illustrerer administreringen af lægemidlerne, som anvendes i Amgro's hovedanalyse og prisen per 48 uger.

Tabel 6 Lægemeddelomkostninger per 48 uger, DKK., AIP (januar 2019)

Behandlingsregime	Antal tabletter per måned	Pris pr. pakning	Omkostning per måned
Doravirin (Pifeltro)	30,44 stk.	4.029,00	45.280
Doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo)	30,44 stk.	4.915,00	55.237
Tenofovir disoproxil (Tenofovir disoproxil "Accord")	30,44 stk.	1.478,00	16.610
Lamivudin (Lamivudine "Sandoz")	30,44 stk.	447,00	5.024
Efavirenz (Efavirenz "Sandoz")	30,44 stk.	852,54	9.581
Darunavir (Prezista)	30,44 stk.	2.842,61	31.935
Ritonavir (Norvir®)	30,44 stk.	279,44	3.140

I tabel 7 og 8 ses resultatet af Amgros' hovedanalyse for doravirin (Pifeltro) og doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo) sammenlignet med henholdsvis efavirenz + to NRTIs og darunavir/ritonavir + to NRTIs.

De inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med doravirin (Pifeltro) og doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo) vil være ca. -1.200 DKK. – 30.000 DKK.

Tabel 7 Resultat af Amgros' hovedanalyse med komparator efavirenz, gns. omkostninger per patient, DKK., AIP

	Doravirin + to NRTIs	Doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil	Efavirenz + to NRTIs
Lægemeddelomkostninger	72.490	59.840	33.817
Bivirkningsrelaterede omkostninger	16.361	16.361	24.172
Totale omkostninger	88.851	76.202	57.989
Inkrementelle omkostninger	30.863	18.213	-

Tabel 8 Resultat af Amgros' hovedanalyse med komparator darunavir/ritonavir, gns. omkostninger per patient, DKK., AIP

	Doravirin + to NRTIs	Doravirin/lamivudin/ tenofovir disoproxil	Darunavir/ritonavir + to NRTIs
Lægemedielomkostninger	72.490	59.840	61.436
Bivirkningsrelaterede omkostninger	14.986	14.986	14.588
Totale omkostninger	87.476	74.826	76.024
Inkrementelle omkostninger	11.452	-1.198	-

4 BUDGETKONSEKVENSER

Budgetkonsekvenserne per år er baseret på antagelsen om, at doravirin (Pifeltro) og doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo) vil blive anbefalet som standardbehandling. Man ser derfor på to scenarier:

- Doravirin (Pifeltro) og doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo) bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler
- Doravirin (Pifeltro) og doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo) bliver ikke anbefalet som standardbehandling

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

4.1 Ansøgers estimater

4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

Medicinrådet angiver i protokollen for vurdering af den kliniske merværdi af doravirin (Pifeltro) og doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo) til HIV-1-infektion, at ca. 200 patienter i 2016 blev diagnosticeret med HIV.(1)

Ansøger har antaget, at 210 patienter er potentielle kandidater til behandling med doravirin (Pifeltro) og doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo). Dette antal baserer de på blandt andet prævalensdata, gældende lægemiddelrekommandation og aktuelle salgsdata.

Ansøger har antaget, at 30% af patienterne, der behandles med doravirin vil få Delstrigo kombinationstablet, mens 70% vil blive behandlet med Pifeltro enkeltstoftablet.

Ansøgers estimerede patientantal er vist i tabel 9.

Tabel 9 Ansøgers estimat af antal nye patienter per år

Antal patienter	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Doravirin (Pifeltro) og doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo) anbefales ikke					
Doravirin (Pifeltro) og doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo)	0	0	0	0	0
Efavirenz + to NRTIs	150	150	150	150	150
Darunavir/ritonavir + to NRTIs	60	60	60	60	60
Doravirin (Pifeltro) og doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo) anbefales					
Doravirin (Pifeltro) og doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo)	38	38	38	38	38
Efavirenz + to NRTIs	142	142	142	142	142
Darunavir/ritonavir + to NRTIs	30	30	30	30	30

Amgros' vurdering af estimeret patientantal

Amgros vurderer, at ansøgers estimater virker rimelige.

4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser

Ansøger har inkluderet de samme omkostninger i budgetkonsekvensanalysen, som der er inkluderet i omkostningsanalysen.

Med de indlagte antagelser estimerer ansøger, at anvendelse af doravirin (Pifeltro) og doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo) vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. 600.000 DKK. per år ved år 5.

Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af tabel 10.

Tabel 10 Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, mio. DKK., ikke-diskonterede tal, baseret på AIP.

AIP	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Doravirin anbefales ikke	19,68	39,36	59,05	78,73	98,41
Doravirin anbefales	19,80	39,60	59,40	79,20	99,00
Totale budgetkonsekvenser	0,12	0,24	0,35	0,47	0,59

Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at ansøgers analyse er acceptabel, omend forsimplet. Amgros udarbejder en budgetkonsekvensanalyse baseret på omkostninger fra Amgros' hovedanalyse.

4.2 Amgros' estimat af budgetkonsekvenser

Amgros har korrigeret følgende estimater i forhold til ansøgers analyse:

- Omkostningerne fra Amgros' hovedanalyse anvendes

Med de indlagte antagelser estimerer Amgros, at anvendelse af doravirin (Pifeltro) og doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo) vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. 2 mio. DKK. ved år 5. Budgetkonsekvenserne er meget usikre.

Amgros' estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af tabel 11.

Tabel 11 Amgros' hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, mio. DKK., ikke-diskonterede tal, baseret på AIP.

AIP	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Doravirin anbefales ikke	13,26	26,52	39,78	53,04	66,30
Doravirin anbefales	13,72	27,44	41,16	54,88	68,61
Totale budgetkonsekvenser	0,46	0,92	1,38	1,85	2,31

5 DISKUSSION

Ansøger har kun inkluderet lægemiddel- og bivirkningsrelaterede omkostninger, eftersom de er antager, at behandlingerne er ligeværdige med hensyn til alle andre parametre. Alle lægemidler administreres oralt, og derfor antages ens administrations- og monitoreringsomkostninger.

Amgros vurderer, at de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med doravirin (Pifeltro) vil være ca. 30.000 DKK per patient sammenlignet med efavirenz + to NRTIs og 10.000 DKK per patient sammenlignet med darunavir/ritonavir + to NRTIs. De inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo) vil være ca. 18.000 DKK per patient sammenlignet med efavirenz + to NRTIs og -1.200 DKK per patient sammenlignet med darunavir/ritonavir + to NRTIs.

6 REFERENCER

1. Generisk H, Virkningsmekanisme FA, Erenumab A, Healthcare N. Medicinrådets protokol for vurdering af klinisk merværdi for doravirin til behandling af hiv-1-infektion. 2018;(december):1–17.
2. Arts EJ, Hazuda DJ. HIV-1 antiretroviral drug therapy. Cold Spring Harb Perspect Med [Internet]. 2012;2(4):a007161. Available from: <http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/lookup/doi/10.1101/cshperspect.a007161><http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22474613><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3312400>
3. Obel N, Gerstoft J, Barfoed TS, Nielsen H, Larsen CS, Pedersen C, et al. Baggrundsnotat for terapiområde HIV / AIDS Indholdsfortegnelse RADS Baggrundsnotat for terapiområdet HIV / AIDS Side 1 af 25 RADS Baggrundsnotat for terapiområdet HIV / AIDS. 2016;
4. A.K. P, J.M. G. Antiretroviral therapy: Current drugs. Infect Dis Clin North Am [Internet]. 2014;28(3):371–402. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L373792171><http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2014.06.001>
5. 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 [Internet]. 2018 May 1 [cited 2018 Nov 30];5(5):e211–20. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352301818300213>
6. 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 [Internet]. 2018;(Xx Xxx):1–10. Available from: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciy540/5088828>
7. EMA - European Medicines Agency. Delstrigo SPC. Eur Environ. 2010;44(lot 1):1–22.
8. EMA - European Medicines Agency. Pifeltro SPC. Eur Environ. 2010;44(lot 1):1–22.

Medicinrådet

Ditte Marie Brix
dmb@medicinraadet.dk
medicinraadet@medicinraadet

København, den 7. februar 2019

Kære Ditte Marie Brix

Høringssvar fra MSD Danmark vedrørende vurdering af den kliniske merværdi for doravirin

MSD Danmark takker for muligheden for at komme med bemærkninger til udkast til vurderingsrapport for doravirin til behandling af patienter med hiv-1-infektion.

En hurtig patientadgang til ny behandling har højeste prioritet for MSD Danmark og vi ser ikke anledning til at der skal ændres i Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for doravirin til behandling af patienter med hiv-1-infektion.

Vurderingen afspejler den metodebeskrivelse der er vedtaget for arbejdet i Medicinrådet, og sekretariatet har undervejs i processen været meget professionelt og tilgængeligt.

MSD Danmark vil gerne benytte denne lejlighed til at takke for samarbejdet.

Med venlig hilsen

Simon Leth
Chef for sundhedsøkonomi

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

Medicinrådets konklusion vedrørende klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at doravirin i kombination med to nukleosid- eller nukleotid-revers-transkriptasehæmmere til patienter med hiv-1-infektion giver en **lille klinisk merværdi** sammenlignet med efavirenz i kombination med to nukleosid- eller nukleotid-revers-transkriptasehæmmere. Evidensens kvalitet er lav.

Medicinrådet vurderer, at doravirin i kombination med to nukleosid- eller nukleotid-revers-transkriptasehæmmere til patienter med hiv-1-infektion giver en **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med darunavir/ritonavir i kombination med to nukleosid- eller nukleotid-revers-transkriptasehæmmere. Evidensens kvalitet er lav.

Handelsnavn	Pifeltro	Delstrigo
Generisk navn	Doravirin	Doravirin/lamivudine/tenofovir disoproxil
Firma	MSD Danmark ApS	
ATC-kode	J05AG	J05AR
Virkningsmekanisme	Doravirin er en pyridinone non-nukleosid-revers-transkriptasehæmmer (NNRTI), som hæmmer hiv revers-transkriptase, et enzym, der er nødvendigt, for at hiv kan formere sig.	
Administration/dosis	Administreres som enkelt tablet á 100 mg i kombination med andre antiretrovirale produkter én gang i døgnet.	Administreres som kombinationstablet indeholdende 100 mg doravirin, 300 mg lamivudine og 245 mg tenofovir disoproxil én gang i døgnet.
EMA-indikation	Doravirin i kombination med andre antiretrovirale produkter til behandling af voksne inficeret med hiv-1 uden aktuel eller tidligere påvist viral resistens til NNRTI-gruppen.	Doravirin/lamivudine/tenofovir disoproxil til behandling af voksne inficeret med hiv-1 uden aktuel eller tidligere påvist viral resistens til NNRTI-gruppen, lamivudine eller tenofovir.
Godkendelsesdato	30. januar 2019	
Offentliggørelsesdato	30. januar 2019	
Dokumentnummer	39637	
Versionsnummer	1.0	

Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe, se bilag 1

Definition af klinisk merværdi:

Medicinrådet kategoriserer lægemidlets kliniske merværdi i en af følgende kategorier:

Kategori 1. Stor merværdi: Vedvarende og stor forbedring i effektforhold der ikke tidligere er opnået med et relevant behandlingsalternativ. Eksempler herpå er sygdomsremission, markant stigning i overlevelsestid, langvarigt fravær af alvorlige sygdomssymptomer eller udtalt fravær af alvorlige bivirkninger.

Kategori 2. Vigtig merværdi: Markant forbedring, eksempelvis lindring af sygdomstilstand, moderat stigning i overlevelsestid, lindring af alvorlige symptomer, fravær af alvorlige bivirkninger og væsentligt fravær af andre bivirkninger.

Kategori 3. Lille merværdi: Moderat forbedring, f.eks. reduktion i ikkealvorlige sygdomssymptomer eller fravær af bivirkninger.

Kategori 4. Ingen merværdi: Ingen merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 5. Negativ merværdi: Negativ merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 6. Ikkedokumenterbar merværdi: Ikkedokumenterbar merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger. Effektforskellen kan ikke kvantificeres ud fra det videnskabelige datagrundlag.

Om Medicinrådet:

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

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

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

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

Forkortelser

ACTG:	<i>AIDS Clinical Trials Group</i>
Aids:	<i>Acquired immunodeficiency syndrome</i> (erhvervet immundefekt syndrom)
AE:	<i>Adverse event</i> (uønsket hændelse)
CI:	<i>Confidence interval</i> (konfidensinterval)
CNS:	Centralnervesystemet
FAS:	<i>Full Analysis Set</i>
DHK:	Det Danske HIV Kohorte Studie
EMA:	<i>European Medicines Agency</i> (Det Europæiske Lægemiddelagentur)
GRADE:	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
Hiv:	Human immundefektvirus
HR:	<i>Hazard ratio</i>
NNRTIs:	Non-nukleosid-revers-transkriptasehæmmere
NRTIs:	Nukleosid- og nukleotid-revers-transkriptasehæmmere
OR:	<i>Odds ratio</i>
RR:	Relativ risiko
SAR:	<i>Serious adverse reaction</i> (alvorlig bivirkning)

Indhold

1	Formål.....	5
2	Baggrund	5
3	Metode.....	6
4	Litteratursøgning	7
5	Databehandling.....	8
6	Klinisk merværdi	8
6.1	Konklusion klinisk spørgsmål 1	8
6.1.1	Gennemgang af studier.....	8
6.1.2	Resultater og vurdering	9
6.1.3	Evidensens kvalitet.....	16
6.1.4	Konklusion for klinisk spørgsmål 1.....	16
6.2	Konklusion klinisk spørgsmål 2	17
6.2.1	Gennemgang af studier.....	17
6.2.2	Resultater og vurdering	18
6.2.3	Evidensens kvalitet.....	24
6.2.4	Konklusion for klinisk spørgsmål 2.....	24
7	Andre overvejelser.....	25
8	Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	25
9	Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau.....	26
10	Relation til eksisterende behandlingsvejledning	26
11	Referencer.....	27
12	Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	28
13	Bilag 2: GRADE-evidensprofiler	29
13.1	Cochrane Risk of Bias	29
13.2	GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af doravirin.....	31

1 Formål

Formålet med Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af doravirin i kombination med to nukleosid- eller nukleotid-revers-transkriptasehæmmere (NRTI'er) til hiv-1-infektion er at vurdere den kliniske merværdi i forhold til et eller flere lægemidler til samme patientgruppe (komparatorer).

Med udgangspunkt i den kliniske merværdi og en omkostningsanalyse udarbejdet af Amgros vurderer Medicinrådet, om doravirin i kombination med to NRTI'er anbefales som mulig standardbehandling.

2 Baggrund

Hiv-1-infektion

Hiv-infektion er en kronisk infektion med human immundefektvirus (hiv), som primært overføres seksuelt og via blod. Hiv angriber immunforsvaret ved at inficere de hvide blodlegemer, som kaldes CD4-positive T-hjælper lymfocytter (også kaldet CD4-celler). Hvis infektionen ikke behandles, dræber hiv-virussen CD4-cellerne, og mængden af CD4-celler falder. Det medfører, at den inficerede persons immunforsvar gradvist svækkes og kan resultere i, at personen udvikler aids, som er en dødelig sygdom [1].

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

Ifølge Statens Seruminstitut levede ca. 6.200 mennesker med hiv i Danmark i 2016 [3], og ifølge data fra Det Danske HIV Kohorte Studie blev 5.268 patienter samme år fulgt hos en behandler [4].

Nuværende behandling

Målet med den nuværende behandling er at hæmme, at virus formerer sig, og herved forhindre at immunsystemet svækkes, og sygdommen udvikles. Effektiv behandling nedsætter risikoen for, at patienten udvikler aids og dør som følge heraf. En vellykket behandling eliminerer også hiv-smitte [1,3].

Danske patienter behandles som standard med en kombinationsbehandling af tre antiretrovirale midler. Den såkaldte ”backbone” af behandlingen består af to nukleosid- eller nukleotid-revers-transkriptasehæmmere (NRTI'er). Backbone gives med et tredje stof, som enten er en non-nukleosid-revers-transkriptasehæmmer (NNRTI), en proteasehæmmer eller en integrasehæmmer [3,5]. De antiretrovirale lægemidler virker på de proteiner, som hiv-partiklen indeholder, og som er nødvendige for hiv-partiklens syntese og fortsatte evne til at inficere nye CD4-celler.

De stofklasser, der er relevante for denne vurdering, er NRTI'ere, NNRTI'ere og proteasehæmmere. NRTI-klassen inkluderer lægemidlerne lamivudin, abacavir, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamid og emtricitabin [6]. NNRTI-klassen inkluderer efavirenz, rilpivirin, nevirapin og etravirin [6]. Det nye lægemiddel, doravirin, tilhører denne gruppe. Proteasehæmmere inkluderer atazanavir og darunavir [7]. Proteasehæmmerne gives med en af de to boostere ritonavir og cobicistat [3].

Der er ikke en bestemt kombination af lægemidlerne, som betragtes som standardbehandling, da valg af behandlingsregime er afhængig af flere faktorer, og mange patienter skifter regime i behandlingsforløbet. Behandlingen skiftes, hvis der optræder resistensudvikling, bivirkninger, betydelige interaktioner eller adhærensproblemer. Op til 50 % af patienterne skifter medicin inden for det første år [3]. Når der skal vælges et alternativt regime, tages der hensyn til patientens medicinhistorie og resistensudvikling, som kan være meget kompleks [3,5]. Der tages også hensyn til nemhed for patienten ved medicinindtaget.

Anvendelse af det nye lægemiddel

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

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

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

3 Metode

Den endelige ansøgning fra MSD Danmark ApS blev modtaget den 13. december 2018. Ansøgningen er valideret af Medicinrådets sekretariat. Ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode, jf. protokol, som blev godkendt i Medicinrådet den 29. oktober 2018.

I vurderingen af den kliniske merværdi af doravirin finder fagudvalget, at det er underordnet, hvilke specifikke NRTI'er doravirin gives i kombination med. NRTI'erne skal dog være ligestillede i RADS' baggrundsnotat [3]. Den endelige vurdering af klinisk merværdi gælder derfor både for doravirin som enkeltstof og som kombinationstablet.

Som efterspurgt i protokollen har ansøger kun leveret data for behandlingsnaive patienter. Fagudvalget vurderer, at der ikke er grund til at tro, at behandlingsregimernes effekt og bivirkningsprofil og påvirkning af livskvalitet er afhængig af, om patienten tidligere har modtaget behandling. Antagelsen gælder kun for patienter, som ikke har aktuel eller tidligere påvist resistens overfor indholdsstofferne.

Fagudvalget vurderer, at studier, der undersøger patienter, som skifter behandling, ikke tilføjer yderligere information, som er relevant for sammenligningen af behandlingsregimerne i vurderingen af merværdi. Det underbygges af viden fra tidligere udførte studier, som undersøger patienter, der skifter behandling [8].

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

For effektmålet viralt svigt har ansøger ikke leveret data for per-protokolpopulationen, som efterspurgt i protokollen, da dette ikke er opgjort i de inkluderede studier. Ansøger har i stedet leveret data for *Protocol defined virological failure* (PDVF) opgjort for *Full Analysis Set* (FAS)-populationen og viralt svigt i henhold til FDA's snapshotanalyse opgjort for FAS-populationen.

Ansøger har ikke leveret data for effektmålet livskvalitet, da dette ikke er undersøgt i de inkluderede studier.

4 Litteratursøgning

Ansøger har søgt litteratur som beskrevet i protokollen. Ansøgers PRISMA-diagram og litteraturgennemgang fremgår af ansøgningen

Ansøger har foretaget en systematisk litteratursøgning den 23. november 2018. Søgningen identificerede to studier: DRIVE-AHEAD, som er anvendt til at vurdere den kliniske merværdi af doravirin sammenlignet med efavirenz (klinisk spørgsmål 1), og DRIVE-FORWARD, som er anvendt til at vurdere den kliniske merværdi af doravirin sammenlignet med darunavir/ritonavir (klinisk spørgsmål 2). Resultaterne er publiceret i to referencer (tabel 1). De inkluderede kliniske studier fremgår af EMAs European Public Assessment Report (EPAR) for doravirine.

Tabel 1. Publikationer inkluderet i analysen af den kliniske merværdi af doravirin

Reference	Klinisk forsøg	NCT-nummer
Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Human Immunodeficiency Virus–1 Infection: Week 48 Disoproxil Fumarate in Treatment-naïve Adults With is Non-inferior to Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Results of the DRIVE-AHEAD Trial. Orkin et al. 2018. Clinical Infectious Diseases [9]	DRIVE-AHEAD	NCT02403674
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. Molina et al. 2018. The Lancet HIV [10]	DRIVE-FORWARD	NCT02275780

Ansøger har desuden inkluderet to abstracts, som beskriver 96-ugers data fra DRIVE-AHEAD og DRIVE-FORWARD. Data er endnu ikke publiceret i peer-reviewed tidsskrifter. Fagudvalget vil derfor ikke basere vurderingen af doravirin herpå.

<p>Fra evidens til kategori. Medicinrådet vurderer den kliniske merværdi af et lægemiddel ud fra den indsendte endelige ansøgning, evt. suppleret med andet materiale. I protokollen blev effektmålene angivet som ”kritiske”, ”vigtige” og ”mindre vigtige”. I vurderingen af klinisk merværdi vægter de kritiske højest, de vigtige næsthøjest og de mindre vigtige indgår ikke.</p> <p>Den kliniske merværdi kategoriseres først enkeltvis pr. effektmål, hvorefter der foretages en vurdering af den samlede kategori for lægemidlet på tværs af effektmålene. Kategoriseringen pr. effektmål foretages på baggrund af absolutte og relative værdier for det enkelte effektmål. Den relative effekt beskrives med et estimat og et konfidensinterval, der sammenholdes med generiske væsentlighedskriterier. Den absolutte effekt sammenholdes med den i protokollen beskrevne ”mindste klinisk relevante forskel”. Den endelige kategorisering af lægemidlets kliniske merværdi er en delvis kvalitativ proces, hvor der foretages en vurdering af det samlede datagrundlag på tværs af effektmålene.</p> <p>Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og udtrykker tiltroen til evidensgrundlaget for de enkelte effekttørrelser og den endelige kategori for klinisk merværdi. Evidensens kvalitet inddeles i fire niveauer: høj, moderat, lav og meget lav. GRADE-metoden er et internationalt anerkendt redskab til systematisk vurdering af evidens og udarbejdelse af anbefalinger. I denne vurdering er metoden anvendt til at vurdere evidensens kvalitet.</p>
--

5 Databehandling

Medicinrådets sekretariat har til brug for vurderingen i to tilfælde fundet grund til at foretage en beregning udover de beregninger, der er angivet i den endelige ansøgning:

- Til besvarelse af klinisk spørgsmål 1 har Medicinrådets sekretariat beregnet det relative effekttestimat for effektmålet viral suppression.
- Til besvarelse af klinisk spørgsmål 2 har Medicinrådets sekretariat beregnet det relative effekttestimat for effektmålet alvorlige bivirkninger samt beregnet det relative og absolutte effekttestimat for effektmålet viral suppression, da fagudvalget tager udgangspunkt i en anden opgørelse, end den ansøger har indsendt.

6 Klinisk merværdi

I vurderingen af den kliniske merværdi af doravirin finder fagudvalget, at det er underordnet, hvilke specifikke NRTI'er doravirin gives i kombination med. NRTI'erne skal dog være ligestillede i RADS' baggrundsnotat [3]. Den endelige vurdering af klinisk merværdi gælder derfor både for doravirin som enkeltstof og som kombinationstablet.

Fagudvalget ønsker at se doravirin sammenlignet med både efavirenz og darunavir/ritonavir, men bemærker, at sammenligningen med darunavir/ritonavir er mest relevant i forhold til behandling af danske patienter. Dette skyldes, at Dansk Selskab for Infektionsmedicin i deres nyeste guideline fra 2018 ikke længere inkluderer efavirenz som førstevalgspræparat til behandlingsnaive patienter [5].

Fagudvalget vurderer, at sammenligningen med komparatorerne for behandlingsnaive patienter kan ekstrapoleres til behandlingserfarne patienter, som ikke har aktuel eller tidligere påvist resistens, som beskrevet i afsnit 3.

6.1 Konklusion klinisk spørgsmål 1

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

Fagudvalget vurderer, at doravirin i kombination med to NRTI'er til patienter med hiv-1-infektion giver en **lille klinisk merværdi** sammenlignet med efavirenz i kombination med to NRTI'er (lav evidenskvalitet).

6.1.1 Gennemgang af studier

Karakteristika

DRIVE-AHEAD (NCT02403674) er et randomiseret, dobbeltblindet, kontrolleret fase 3-studie, der er udformet til at påvise klinisk sammenlignelighed (non-inferioritet med en grænse på 10 %) for det primære effektmål. Studiet inkluderer patienter fra 126 centre.

Patienterne er randomiseret 1:1 til behandling med 100 mg doravirin/300 mg lamivudin/300 mg tenofovir disoproxil som kombinationstablet eller 600 mg efavirenz/200 mg emtricitabin/300 mg tenofovir disoproxil som kombinationstablet. Behandling gives én gang i døgnet i 96 uger. Randomisering er stratificeret efter antal hiv-RNA kopier per ml plasma og kronisk hepatitis B og/eller C co-infektion. I alt blev 734 patienter inkluderet, 368 allokeret til behandling med doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil og 366 allokeret til behandling med efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxil.

Studiets primære effektmål er andelen af patienter, der opnår plasma hiv-RNA < 50 kopier/ml ved 48 uger defineret ved FDA's snapshotalgoritme [11].

Effektivitetsanalyser er udført på data fra FAS-populationen, hvilket inkluderer 728 patienter – 364 i hver studiearm. Sikkerhedsanalyser er baseret på sikkerhedspopulationen bestående af alle patienter, der har modtaget mindst én behandlingsdosis.

Population

Patienterne, som indgik i DRIVE-AHEAD, var over 18 år, behandlingsnaive, havde hiv-RNA/ml \geq 1000 og en glomerular filtrationsrate \geq 50 ml/min.

Table 2. Baselinekarakteristika af patienter i DRIVE-AHEAD

Intervention	DOR/3TC/TDF (N = 364)	EFV/ETC/TDF (N = 364)
Alder, år, median (IQR)	32 (18-70)	30 (18-69)
Kvinder, n (%)	59 (16 %)	53 (15 %)
Hvid, n (%)	177 (49 %)	170 (47 %)
Hispanic eller latino, n (%)	126 (35 %)	120 (33 %)
Hiv-RNA kopier, log ₁₀ c/ml, median (IQR)	4,4 (2,4-6,1)	4,5 (2,6-6,4)
CD4-celletal, celler/ μ l, median (IQR)	414 (19-1399)	388 (19-1452)
CD4-celletal, celler/ μ l \geq 200 n (%)	320 (88 %)	318 (87 %)
Tidligere aids diagnose, n (%)	46 (13 %)	53 (15 %)

IQR: *interquartile range* dvs. interkvartilafstanden, DOR: doravirin, 3TC: lamivudin, TDF: tenofovir disoproxil, EFV: efavirenz, ETC: emtricitabin.

Fagudvalget finder, at der ikke er nogen betydende forskelle i baselinekarakteristika mellem behandlingsarmene. Fagudvalget forventer ikke, at forskel i etnicitet mellem studiepopulationen og den danske patientpopulation påvirker behandlingsregimernes effekt. Fagudvalget vurderer derfor, at resultaterne i studiepopulationerne er overførbare til den danske population.

6.1.2 Resultater og vurdering

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

Viral suppression (kritisk)

Ved tidlig behandling med moderne effektive antiretrovirale behandlingsregimer forventes det ikke, at en patient med hiv-infektion oplever alvorlige kliniske symptomer inden for tidsrammen af et klinisk forsøg. Måling af hiv-RNA er et etableret surrogatmål for forbedring af kliniske endepunkter [11–13]. Både FDA og EMA anbefaler at benytte andelen af patienter, der opnår og fortsat har viral suppression, til at måle effekten af antiretrovirale behandlingsregimer [11,12]. Effektmålet er jævnfør FDA's snapshotalgoritme opgjort som andelen af patienter, der opnår hiv-RNA < 50 kopier/ml ved uge 48 [11].

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

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater [95 % konfidensinterval]
Absolutte forskelle	5 procentpoint		3,5 procentpoint [-2,0; 9,0]
Relative forskelle	Stor merværdi	Nedre konf.gr. > 1,33	
	Vigtig merværdi	Nedre konf.gr. > 1,11	
	Lille merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
	Ingen merværdi	Nedre konf.gr. ≤ 1,00	RR = 1,04 [0,98; 1,12]
	Negativ merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
Evidensens kvalitet	Moderat		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra den endelige ansøgning, som indgår i Medicinrådets vurdering. Medicinrådets metodehåndbog indeholder for nuværende ikke retningslinjer for merværdikategorisering af positive effektmål som dette, men ud fra vejledningen for negative effektmål kan grænserne for merværdi ved positive effektmål udregnes. (fx er 1,33 den reciprokke værdi af 0,75).

Viral suppression i henhold til FDA's snapshotalgoritme er generelt lavere end den observeret i dansk klinisk praksis, hvor omkring 90 % af patienterne opnår respons med den nuværende behandling. Dette kan muligvis delvist skyldes, at studiet har en mere skærpet definition af svigt end i dansk praksis og dårligere compliance i den pågældende population.

Ved uge 48 er andelen af patienter, der opnår hiv-RNA < 50 kopier/ml 84,3 % (307/364) i gruppen behandlet med doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil og 80,8 % (294/364) i gruppen behandlet med efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxil. Det vil sige, at flere patienter responderede på behandlingen med doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil. Den absolutte effektforskel er 3,5 procentpoint og overstiger dermed ikke den mindste klinisk relevante forskel på 5 procentpoint.

Den relative effektforskel (relativ risiko (RR): 1,04 [0,98; 1,12]) indplacerer doravirin i kategorien for ingen merværdi, da konfidensintervallets nedre grænse er ≤ 1,00.

Baseret på det tilgængelige data, vurderer fagudvalget, at doravirin i kombination med to NRTI'er har **ingen** klinisk merværdi sammenlignet med efavirenz i kombination med to NRTI'er, hvad angår viral suppression.

Viralt svigt (kritisk)

I protokollen efterspørger fagudvalget viralt svigt opgjort ved andel af patienter, der har hiv-RNA ≥ 50 kopier/ml ved uge 48. Fagudvalget ønsker effektmålet opgjort for per-protokolpopulationen, altså for de patienter, som har fået målt hiv-RNA ved uge 48, og som fortsat er i behandling. I studiet er data ikke opgjort præcist på denne måde. Fagudvalget vælger derfor i stedet at tage udgangspunkt i opgørelsen for

Protocol defined virological failure (PDVF) opgjort for FAS-populationen, da denne opgørelse kommer tættest på, hvad fagudvalget efterspørger i protokollen. PDVF inkluderer patienter, der ikke responderer på behandlingen (målt ved hiv-RNA ≥ 50 kopier/ml ved 48 uger eller hiv-RNA ≥ 200 kopier/ml ved uge 24 eller 36), og patienter, der har *rebound* (målt ved hiv-RNA ≥ 50 kopier/ml efter initialt respons med hiv-RNA < 50 kopier/ml). Fagudvalget vurderer, at den forhåndsbestemte mindste klinisk relevante forskel ikke skal justeres på baggrund af ovenstående.

Tabel 4. Vurdering af klinisk merværdi: andelen af patienter, der har hiv-RNA ≥ 50 kopier/ml ved uge 48

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater [95 % konfidensinterval]
Absolutte forskelle	3 procentpoint		2,2 procentpoint
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. $< 0,75$	
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. $< 0,90$	
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. $< 1,00$	
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. $\geq 1,00$	RR = 1,57 [0,82; 3,02]
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. $> 1,00$	
Evidensens kvalitet	Lav		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra den endelige ansøgning, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Andelen af patienter, der oplever PDVF, er 6,0 % (22/364) i gruppen behandlet med doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil og 3,8 % (14/364) i gruppen behandlet med efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxil. Det vil sige, at flere patienter svigtede på behandlingen med doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil. Den absolutte effektforskel er 2,2 procentpoint og overstiger dermed ikke den mindste klinisk relevante forskel på 3 procentpoint.

Den relative effektforskel (RR: 1,57 [0,82; 3,02]) indplacerer doravirin i kategorien for ingen klinisk merværdi, da konfidensintervallets øvre grænse er $\geq 1,00$.

Baseret på det tilgængelige data, vurderer fagudvalget, at doravirin i kombination med to NRTI'er har **ingen** klinisk merværdi sammenlignet med efavirenz i kombination med to NRTI'er, hvad angår viralt svigt.

Resistensudvikling (kritisk)

Resistens måles ved en genotypisk og fænotypisk test af viral integrase, protease og revers-transkriptase hos patienter, der oplever viralt svigt. Fagudvalget ønskede effektmålet opgjort som andelen af patienter, der har udviklet resistens ved 48 uger. Ansøger har leveret data for både genotypisk og fænotypisk resistens ved 48 uger.

Tabel 5. Vurdering af klinisk merværdi: andelen af patienter, der har udviklet resistens ved 48 uger

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater [95 % konfidensinterval]
Absolutte forskelle	2 procentpoint		-1,4 procentpoint
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,75	
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. ≥ 1,00	RR = 0,55 [0,20; 1,46]
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
Evidensens kvalitet	Lav		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra den endelige ansøgning, som indgår i Medicinrådets vurdering.

57 patienter i gruppen behandlet med doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil og 64 patienter i gruppen behandlet med efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxil opfyldte kriterierne for at blive testet for resistens. Resultater for resistens er tilgængelige for 22 patienter i doravirin-armen og 23 patienter i efavirenz-armen.

I gruppen behandlet med doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil udviklede 1,6 % (6/364) både genotypisk og fænotypisk resistens, og i gruppen behandlet med efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxil udviklede 3,0 % (11/364) både genotypisk og fænotypisk resistens. Det vil sige, at færre patienter udvikler resistens med doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil. Den absolutte forskel mellem grupperne er -1,4 procentpoint og overstiger dermed ikke den mindste klinisk relevante forskel på 2 procentpoint.

De relative effektforskelle for resistens (0,55 [0,20; 1,46]) indplacerer doravirin i kategorien for ingen klinisk merværdi, da konfidensintervallets øvre grænse er ≥ 1,00.

Baseret herpå vurderer fagudvalget, at doravirin i kombination med to NRTI'er har **ingen** klinisk merværdi sammenlignet med efavirenz i kombination med to NRTI'er, hvad angår resistensudvikling.

Alvorlige bivirkninger (kritisk)

Tabel 6. Vurdering af klinisk merværdi: andelen af patienter med alvorlige bivirkninger

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater [95 % konfidensinterval]
Absolutte forskelle	2 procentpoint		-0,8 procentpoint [-2,5; 0,5]
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,75	
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. ≥ 1,00	RR = 0,25 [0,03; 2,23]
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
Evidensens kvalitet	Lav		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra den endelige ansøgning, som indgår i Medicinrådets vurdering.

En ud af 364 patienter behandlet med doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil og fire ud af 364 patienter behandlet med efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxil oplever alvorlige bivirkninger. Det vil sige, at færre patienter oplever alvorlige bivirkninger med doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil. Den absolutte forskel mellem grupperne er -0,8 procentpoint. Den absolutte effektforskel overstiger dermed ikke den mindste klinisk relevante forskel på 2 procentpoint.

Den relative effektforskel (RR: 0,25 [0,03; 2,23]) indplacerer doravirin i kategorien for ingen merværdi, da konfidensintervallets øvre grænse er $\geq 1,00$. Det brede konfidensinterval omkring punkttestimatet er et resultat af, at der er få hændelser i begge studiearme.

Baseret på det tilgængelige data vurderer fagudvalget, at doravirin i kombination med to NRTI'er har **ingen** klinisk merværdi sammenlignet med efavirenz i kombination med to NRTI'er, hvad angår alvorlige bivirkninger.

Behandlingsophør pga. uønskede hændelser (vigtig)

Tabel 7. Vurdering af klinisk merværdi: andelen af patienter, der ophører behandling pga. uønskede hændelser ved 48 uger

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater [95 % konfidensinterval]
Absolutte forskelle	5 procentpoint		-3,6 procentpoint [-6,9; -0,5]
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,75	
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	RR = 0,46 [0,23; 0,92]
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. $\geq 1,00$	
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
Evidensens kvalitet	Lav		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra den endelige ansøgning, som indgår i Medicinrådets vurdering.

I alt ophører 35 patienter med behandling, fordi de oplever uønskede hændelser, heraf 11 ud af 364 patienter behandlet med doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil og 24 ud af 364 patienter behandlet med efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxil. Det vil sige, at færre patienter ophører behandling med doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil. Den absolutte forskel mellem grupperne er -3,6 procentpoint og overstiger dermed ikke den mindste klinisk relevante forskel på 5 procentpoint.

De hyppigste årsager til behandlingsophør var udslæt og centralnervesystem (CNS)-relaterede hændelser. 10 patienter behandlet med efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxil stoppede pga. udslæt. Ni patienter behandlet med efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxil og fire patienter behandlet med doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil stoppede pga. CNS-relaterede hændelser.

Den relative effektforskel (RR: 0,46 [0,23; 0,92]) indplacerer doravirin i kategorien lille klinisk merværdi, da konfidensintervallets øvre grænse er $< 1,00$.

Fagudvalget lægger vægt på, at punkttestimatet for den relative forskel indikerer, at dobbelt så mange patienter i efavirenz-armen ophører behandling, og at forskellen er signifikant. Fagudvalget lægger også vægt på, at der er få hændelser, hvilket betyder, at det er svært at opnå en stor absolut forskel. Af disse grunde lægger fagudvalget størst vægt på det relative effektestimat og vurderer, at doravirin i kombination med to NRTI'er har en **lille** klinisk merværdi sammenlignet med efavirenz i kombination med to NRTI'er.

Ikkealvorlige bivirkninger (vigtig)

Tabel 8. Vurdering af klinisk merværdi: andelen af patienter med ikkealvorlige bivirkninger

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater [95 % konfidensinterval]
Absolutte forskelle	10 procentpoint		-31,9 procentpoint [-38,6; -24,8]
Relative forskelle	Stor merværdi	Ikke muligt	
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,80	RR = 0,49 [0,42; 0,59]
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 0,90	
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. ≥ 0,90	
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
Evidensens kvalitet	Moderat		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra den endelige ansøgning, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Andelen af patienter, der oplever ikkealvorlige bivirkninger er 31,0 % (113/364) i gruppen behandlet med doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil og 62,9 % (229/364) i gruppen behandlet efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxil. Det vil sige, at færre patienter får ikkealvorlige bivirkninger med doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil. Den absolutte forskel mellem grupperne er -31,9 procentpoint og overstiger dermed den mindste klinisk relevante forskel på 10 procentpoint.

Den relative effektforskel (RR: 0,49 [0,42; 0,59]) indplacerer doravirin i kategorien for vigtig merværdi, da konfidensintervallets øvre grænse er < 0,80.

Det fremgår både for de absolutte og relative effektestimater, at andelen af patienter, der oplever ikkealvorlige bivirkninger halveres ved behandling med doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil sammenlignet med efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxil. Fagudvalget lægger vægt på, at den absolutte forskel er langt over den mindste klinisk relevante forskel, og det relative effektestimat indikerer vigtig merværdi. Derfor vurderer fagudvalget, at doravirin i kombination med to NRTI'er har en **vigtig** klinisk merværdi sammenlignet med efavirenz i kombination med to NRTI'er, hvad angår ikkealvorlige bivirkninger.

Kvalitativ vurdering af bivirkninger

Fagudvalget har bedt ansøger om at beskrive lægemidlernes bivirkningsprofil, og hvordan behandlingerne påvirker patienternes knogletæthed og lipidprofil. Ansøger har ikke leveret information vedrørende knogletæthed, da dette ikke er undersøgt i de inkluderede studier. Effektmålet tildeles ikke en merværdikategori.

Bivirkninger

Generelt gælder det, at størstedelen af de rapporterede bivirkninger er ikkealvorlige bivirkninger. Da behandlingen er livslang, finder fagudvalget dog, at også ikkealvorlige bivirkninger er af stor betydning for patienten.

I DRIVE-AHEAD-studiet er det angivet, at de hyppigste bivirkninger er kvalme, svimmelhed, unormale drømme og udslæt. Frekvenserne for patienter, der oplevede kvalme, var sammenlignelige (5 % vs. 7 %) mellem de to studiearme. Frekvensen i doravirin-armen var lavere for svimmelhed (7 % vs. 32 %), unormale drømme (5 % vs. 9 %) og udslæt (2 % vs. 9 %).

Produktresuméet for doravirin fremhæver kun kvalme og hovedpine som de hyppigste bivirkninger. Produktresuméet for efavirenz fremhæver udslæt, svimmelhed, kvalme, hovedpine og træthed som de hyppigste bivirkninger.

I DRIVE-AHEAD-studiet er prædefinerede neurologiske og psykiatriske uønskede hændelser også opgjort. Modsat bivirkninger er det for uønskede hændelser ikke vurderet, om det er behandlingen, som er skyld i hændelsen. Der var signifikant flere patienter i efavirenz-armen, der oplevede svimmelhed, søvnforstyrrelser og ændret sensorium. Der var derudover numerisk flere patienter i efavirenz-armen, der oplevede depression og psykoser.

De rapporterede bivirkninger i studiet stemmer overens med fagudvalgets erfaringer med efavirenz. Fagudvalget finder, at der er væsentlige forskelle på bivirkningsprofilerne, da bivirkningsdata tyder på, at der er mindsket forekomst af udslæt og neuropsykiatriske hændelser ved behandling med doravirin.

Lipidprofil

Der var statistisk signifikant forskel mellem studiearmene i den gennemsnitlige ændring af LDL og non-HDL-kolesterol. Ved uge 48 var værdierne gennemsnitligt lidt lavere end ved baseline hos patienter behandlet med doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil og gennemsnitligt højere end baseline for patienter behandlet med efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxil.

Patienter behandlet med doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil havde også gennemsnitligt numerisk lavere triglycerider og minimalt lavere total-kolesterol ved uge 48, mens patienter behandlet med efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxil gennemsnitligt havde numerisk højere triglycerider og total-kolesterol ved 48 uger end ved baseline.

Den gennemsnitlige ændring fra baseline i total-kolesterol/HDL-kolesterol ratio var -0,23 for gruppen behandlet med doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil og -0,18 for gruppen behandlet med efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxil,

Fagudvalget finder, at gruppen behandlet med doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil har en bedre lipidprofil end komparator-gruppen. Dog bemærker fagudvalget, at der ikke er væsentlig forskel i total-kolesterol/HDL-kolesterol ratio mellem grupperne.

Livskvalitet (vigtig)

Der findes ikke publiceret data for livskvalitet for doravirin i kombination med to NRTI'er. Fagudvalget vurderer derfor, at doravirin i kombination med to NRTI'er har en **ikkedokumenterbar** klinisk merværdi sammenlignet med efavirenz i kombination med to NRTI'er, hvad angår livskvalitet.

6.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for klinisk spørgsmål 1 er samlet set vurderet som værende **lav**. Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 2.

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

- På samtlige effektmål er der nedgraderet for inkonsistens, da der kun er data fra ét studie, hvorfor det er usikkert, om studiet estimerer den sande størrelsesorden af effekten.
- På samtlige effektmål, med undtagelse af effektmålene viral suppression og ikkealvorlige bivirkninger, er der nedgraderet for unøjagtighed, da konfidensintervallet krydser den kliniske beslutningsgrænse for at anbefale eller ej, eller kriteriet for *optimal information size* ikke er opfyldt

6.1.4 Konklusion for klinisk spørgsmål 1

Fagudvalget vurderer, at doravirin i kombination med to NRTI'er til patienter med hiv-1-infektion giver en **lille klinisk merværdi** sammenlignet med efavirenz i kombination med to NRTI'er (lav evidenskvalitet).

Fagudvalget finder, at den kliniske merværdi kan overføres til patienter, der skal skifte behandling, så længe de ikke har aktuel eller tidligere påvist resistens overfor NNRTI- eller NRTI-gruppen.

Nedenfor ses et overblik over den kliniske merværdi af doravirin i kombination med to NRTI'er for hvert effektmål.

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

De eksisterende behandlinger til hiv-infektion har i kliniske studier vist høj effekt og få bivirkninger, og resultaterne for de kritiske effektmål kan derfor primært bruges til at vurdere, om det nye lægemiddel er inferior. Fagudvalget lægger vægt på, at doravirin på de kritiske effektmål ikke er dårligere end efavirenz.

Fagudvalget lægger i den samlede vurdering særlig vægt på, at halvt så mange patienter behandlet med doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil får ikkealvorlige bivirkninger. Fagudvalget finder, at dette er af stor betydning for patienten, da behandlingen er livslang. Ikkealvorlige bivirkninger kan desuden føre til skift af behandling. Fagudvalget lægger også vægt på, at signifikant færre patienter ophører behandling, når de behandles med doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil.

Samlet vurderer fagudvalget derfor, at doravirin i kombination med to NRTI'er giver en lille klinisk merværdi sammenlignet med efavirenz i kombination med to NRTI'er. Fagudvalget har orienteret sig i data

med 96 ugers opfølgning og finder, at data ved uge 48 og 96 umiddelbart viser samme tendens. Fagudvalget bemærker desuden, at forskellen mellem grupperne for effektmålet resistensudvikling ved uge 96 tangerer en klinisk relevant forskel til fordel for doravirin, og at forskellen i behandlingsophør på grund af uønskede hændelser er større end den mindste kliniske relevante forskel til fordel for doravirin. Fagudvalget formoder dermed, at data med 96 ugers opfølgning vil give anledning til minimum samme merværdi.

6.2 Konklusion klinisk spørgsmål 2

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

Fagudvalget vurderer, at doravirin i kombination med to NRTI'er til patienter med hiv-1-infektion giver en **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med darunavir/ritonavir i kombination med to NRTI'er (lav evidens kvalitet).

6.2.1 Gennemgang af studier

Karakteristika

DRIVE-FORWARD (NCT02275780) er et randomiseret, dobbeltblindet, kontrolleret fase 3-studie, der er designet til at påvise klinisk sammenlignelighed (non-inferioritet med en grænse på -10 procentpoint) for det primære effektmål. Studiet inkluderer patienter fra 125 centre i 15 lande.

Patienterne er randomiseret 1:1 til behandling med 100 mg doravirin eller 800 mg darunavir plus 100 mg ritonavir i kombination med enten 300 mg tenofovir disoproxil og 200 mg emtricitabin eller 600 mg abacavir og 300 mg lamivudin. Behandling gives én gang i døgnet i op til 96 uger. Randomisering er stratificeret efter antal hiv-RNA kopier per ml plasma og NRTI-kombination. I alt blev 769 patienter inkluderet, 385 allokeret til behandling med doravirin og to NRTI'er og 384 allokeret til behandling med darunavir/ritonavir og to NRTI'er.

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

Effektivitetsanalyser er udført på data fra FAS-populationen, hvilket inkluderer 766 patienter - 383 i hver studiearm. Sikkerhedsanalyser er baseret på sikkerhedspopulationen bestående af alle patienter, der har modtaget mindst én behandlingsdosis.

Population

Patienterne, som indgik i DRIVE-FORWARD, var over 18 år, behandlingsnaive, havde hiv-RNA/ml ≥ 1000 og en glomerular filtrationsrate ≥ 50 ml/min.

Tabel 9. Baselinekarakteristika af patienter i DRIVE-FORWARD

Intervention	Doravirin regime (N = 383)	Darunavir + ritonavir regime (N = 383)
Alder, år, median (IQR)	33 (27-41)	34 (27-43)
Kvinder, n (%)	64 (17 %)	57 (15 %)
Hvid, n (%) hispanic/latino, n (%)	280 (73 %) 93 (24 %)	280 (73 %) 86 (22 %)
Hiv-RNA kopier, log ₁₀ c/ml, median (IQR)	4,4 (4,0-4,9)	4,4 (4,0-4,8)
CD4-celletal, celler/ μ l, median (IQR)	410 (299-550)	393 (257-547)
CD4-celletal, celler/ μ l \geq 200 n (%)	341 (89 %)	316 (83 %)
Tidligere aids diagnose, n (%)	36 (9 %)	37 (10 %)

IQR: *interquartile range* dvs. interkvartilafstanden

Fagudvalget finder, at der ikke er nogen betydningsfulde forskelle i baselinekarakteristika mellem behandlingsarmene. Fagudvalget forventer ikke, at forskel i etnicitet mellem patientgrupper påvirker behandlingsregimernes effekt. Jf. opgørelse fra Statens Serum Institut er der også en lidt større andel af patienter med aids-definerende symptomer ved diagnose i den danske patientpopulation sammenlignet med studiepopulationen [2,14] Der er tale om små forskelle, og fagudvalget vurderer, at resultaterne i studiepopulationerne er overførbare til den danske population.

6.2.2 Resultater og vurdering

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

Viral suppression (kritisk)

Ved tidlig behandling med moderne effektive antiretrovirale behandlingsregimer forventes det ikke, at en patient med hiv-infektion oplever alvorlige kliniske symptomer inden for tidsrammen af et klinisk forsøg. Måling af hiv-RNA er et etableret surrogatmål for forbedring af kliniske endepunkter [11–13]. Både FDA og EMA anbefaler at benytte andelen af patienter, der opnår og fortsat har viral suppression, til at måle effekten af antiretrovirale behandlingsregimer [11,12]. Effektmålet er jævnfør FDA's snapshotalgoritme opgjort som andelen af patienter, der opnår hiv-RNA < 50 kopier/ml ved uge 48 [11].

Tabel 10. Vurdering af klinisk merværdi: andelen af patienter, der opnår plasma hiv-RNA < 50 kopier/ml iht. til FDA's snapshotanalyse efter 48 uger

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater [95 % konfidensinterval]
Absolutte forskelle	5 procentpoint		3,9 procentpoint [-1,6; 9,4]
Relative forskelle	Stor merværdi	Nedre konf.gr. > 1,33	
	Vigtig merværdi	Nedre konf.gr. > 1,11	
	Lille merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
	Ingen merværdi	Nedre konf.gr. ≤ 1,00	RR = 1,05 [0,98; 1,12]
	Negativ merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
Evidensens kvalitet	Moderat		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra den endelige ansøgning, som indgår i Medicinrådets vurdering. Medicinrådets metodehåndbog indeholder for nuværende ikke retningslinjer for merværdikategorisering af positive effektmål som dette, men ud fra vejledningen for negative effektmål kan grænserne for merværdi ved positive effektmål udregnes (f.eks. er 1,33 den reciprokke værdi af 0,75).

Viral suppression i henhold til FDA's snapshotalgoritme er generelt lavere end den observeret i dansk klinisk praksis, hvor omkring 90 % af patienterne opnår respons med den nuværende behandling. Dette kan muligvis delvist skyldes, at studiet har en mere skærpet definition af svigt end i dansk praksis og dårligere compliance i den pågældende population.

Ved uge 48 er andelen af patienter, der opnår hiv-RNA < 50 kopier/ml, 84 % (321/383) i gruppen behandlet med doravirin i kombination med to NRTI'er og 80 % (306/383) i gruppen behandlet med darunavir/ritonavir i kombination to NRTI'er. Det vil sige, at flere patienter responderede på behandlingen med doravirin i kombination med to NRTI'er. Den absolutte effektforskel er 3,9 procentpoint og overstiger dermed ikke den mindste klinisk relevante forskel på 5 procentpoint.

Den relative effektforskel (relativ risiko (RR): 1,05 [0,98; 1,12]) indplacerer doravirin i kategorien for ingen merværdi, da konfidensintervallets nedre grænse er ≤ 1,00.

Baseret på det tilgængelige data vurderer fagudvalget, at doravirin i kombination med to NRTI'er har **ingen** klinisk merværdi sammenlignet med darunavir/ritonavir i kombination med to NRTI'er, hvad angår viral suppression.

Viralt svigt (kritisk)

I protokollen efterspørger fagudvalget viralt svigt opgjort ved andel af patienter, der har hiv-RNA ≥ 50 kopier/ml ved uge 48. Fagudvalget ønsker effektmålet opgjort for per-protokolpopulationen, altså for de patienter, som har fået målt hiv-RNA ved uge 48, og som fortsat er i behandling. I studiet er data ikke opgjort præcis på denne måde. I stedet tager fagudvalget udgangspunkt i opgørelsen for andelen af patienter i FAS-populationen, der har fået målt hiv-RNA ved 48 uger og har hiv-RNA ≥ 50 kopier/ml. Fagudvalget vurderer, at den forhåndsbestemte mindste klinisk relevante forskel ikke skal justeres.

Tabel 11. Vurdering af klinisk merværdi: andelen af patienter, der har hiv-RNA \geq 50 kopier/ml ved uge 48

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater [95 % konfidensinterval]
Absolutte forskelle	3 procentpoint		-0,5 procentpoint
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,75	
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. \geq 1,00	RR = 0,86 [0,40; 1,83]
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
Evidensens kvalitet	Lav		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra den endelige ansøgning, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Andelen af patienter, der oplever viralt svigt er 3,1 % (12/383) i gruppen behandlet med doravirin og to NRTI'er og 3,7 % (14/383) i gruppen behandlet med darunavir/ritonavir og to NRTI'er. Det vil sige, at færre patienter svigtede på behandlingen med doravirin i kombination med to NRTI'er. Den absolutte effektforskel er -0,5 procentpoint og overstiger dermed ikke den mindste klinisk relevante forskel på 3 procentpoint.

Den relative effektforskel (RR: 0,86 [0,40; 1,83]) indplacerer doravirin i kategorien for ingen merværdi, da konfidensintervallets øvre grænse er \geq 1,00.

Baseret på det tilgængelige data vurderer fagudvalget, at doravirin i kombination med to NRTI'er har **ingen** klinisk merværdi sammenlignet med darunavir/ritonavir i kombination med to NRTI'er, hvad angår effektmålet viralt svigt.

Resistensudvikling (kritisk)

Resistens måles ved en genotypisk og fænotypisk test af viral integrase, protease og revers-transkriptase hos patienter, der oplever viralt svigt. Fagudvalget ønskede effektmålet opgjort som andelen af patienter, der har udviklet resistens ved 48 uger.

Resultater for resistens er tilgængelig for i alt 15 patienter ud af 43 patienter med PDVF ved uge 48, heraf 7 patienter i gruppen behandlet med doravirin og to NRTI'er og 8 patienter i gruppen behandlet med darunavir/ritonavir og to NRTI'er. Ingen patienter udviklede genotypisk og fænotypisk resistens. Fagudvalget bemærker, at resultaterne for dette studie ikke stemmer overens med resultaterne fra DRIVE-AHEAD-studiet, hvor 6 patienter i doravirin-gruppen udviklede resistens. Fagudvalget finder derfor, at der er risiko for, at dette studie i mindre grad kan benyttes til at belyse risikoen for udvikling af resistens overfor doravirin.

På den baggrund vurderer fagudvalget, at doravirin i kombination med to NRTI'er har en **ikkedokumenterbar** klinisk merværdi sammenlignet med darunavir/ritonavir i kombination med to NRTI'er, hvad angår resistensudvikling. Evidensens kvalitet er lav.

Alvorlige bivirkninger (kritisk)

Tabel 12. Vurdering af klinisk merværdi: andelen af patienter med alvorlige bivirkninger

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater [95 % konfidensinterval]
Absolutte forskelle	2 procentpoint		0,0 procentpoint [-1,2; 1,2]
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,75	
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. ≥ 1,00	RR = 1,00 [0,06; 15,93]
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
Evidensens kvalitet	Lav		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra den endelige ansøgning, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Én ud af 383 patienter behandlet med doravirin og to NRTI'er og én ud af 383 patienter i gruppen behandlet med darunavir plus ritonavir og to NRTI'er oplever alvorlige bivirkninger. Det svarer til en absolut forskel på 0,0 procentpoint og overstiger dermed ikke den mindste klinisk relevante forskel på 2 procentpoint.

Den relative effektforskel (RR: 1,00 [0,06; 15,93]) indplacerer doravirin i kategorien for ingen merværdi, da konfidensintervallets øvre grænse er ≥ 1,00. Det brede konfidensinterval omkring punkttestimatet er et resultat af, at der er få hændelser i begge studiearme.

Baseret på det tilgængelige data vurderer fagudvalget, at doravirin i kombination med to NRTI'er har **ingen** klinisk merværdi sammenlignet med darunavir/ritonavir i kombination med to NRTI'er, hvad angår alvorlige bivirkninger.

Behandlingsophør pga. uønskede hændelser (vigtig)

Tabel 13. Vurdering af klinisk merværdi: andelen af patienter, der ophører behandling pga. uønskede hændelser ved 48 uger

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater [95 % konfidensinterval]
Absolutte forskelle	5 procentpoint		-1,6 procentpoint [-4; 0,6]
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,75	
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. ≥ 1,00	RR = 0,50 [0,19; 1,32]
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
Evidensens kvalitet	Lav		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra den endelige ansøgning, som indgår i Medicinrådets vurdering.

I alt ophører 18 patienter med behandling, fordi de oplever uønskede hændelser, heraf 6 ud af 383 patienter behandlet med doravirin og to NRTI'er og 12 ud af 383 patienter behandlet med darunavir/ritonavir og to NRTI'er. Det svarer til en absolut forskel på -1,6 procentpoint til fordel for doravirin og to NRTI'er. Den absolutte effektforskel overstiger ikke den mindste klinisk relevante forskel på 5 procentpoint.

Den relative effektforskel (RR: 0,50 [0,19; 1,32]) indplacerer doravirin i kategorien for ingen merværdi, da konfidensintervallets øvre grænse er $\geq 1,00$.

Baseret på det tilgængelige data vurderer fagudvalget, at doravirin i kombination med to NRTI'er har **ingen** klinisk merværdi sammenlignet med darunavir/ritonavir i kombination med to NRTI'er, hvad angår behandlingsophør på grund af uønskede hændelser.

Ikkealvorlige bivirkninger (vigtig)

Tabel 14. Vurdering af klinisk merværdi: andelen af patienter med ikkealvorlige bivirkninger

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater [95 % konfidensinterval]
Absolutte forskelle	10 procentpoint		-1,6 procentpoint [-8,1; 5,0]
Relative forskelle	Stor merværdi	Ikke muligt	
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,80	
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 0,90	
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. $\geq 0,90$	RR = 0,95 [0,77; 1,17]
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
Evidensens kvalitet	Lav		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra den endelige ansøgning, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Andelen af patienter, der oplever ikkealvorlige bivirkninger er 30,5 % (117/383) i gruppen behandlet med doravirin og to NRTI'er og 32,1 % (123/383) i gruppen behandlet darunavir/ritonavir og to NRTI'er. Det svarer til en absolut forskel på -1,6 procentpoint til fordel for darunavir plus ritonavir og to NRTI'er. Den absolutte effektforskel overstiger ikke den mindste klinisk relevante forskel på 10 procentpoint.

Den relative effektforskel (RR: 0,95 [0,77; 1,17]) indplacerer doravirin i kategorien for ingen merværdi, da konfidensintervallets øvre grænse er $\geq 1,00$.

Baseret på det tilgængelige data vurderer fagudvalget, at doravirin i kombination med to NRTI'er har **ingen** klinisk merværdi sammenlignet med darunavir/ritonavir i kombination med to NRTI'er, hvad angår ikkealvorlige bivirkninger.

Kvalitativ vurdering af bivirkninger

Fagudvalget har bedt ansøger om at beskrive lægemidlernes bivirkningsprofil, og hvordan behandlingerne påvirker patienternes knogletæthed og lipidprofil. Ansøger har ikke leveret information vedrørende knogletæthed, da dette ikke er undersøgt i de inkluderede studier. Effektmålet tildeles derfor ikke en merværdikategori.

Bivirkninger

Generelt gælder det, at størstedelen af de rapporterede bivirkninger er ikkealvorlige bivirkninger. Da behandlingen er livslang, finder fagudvalget dog, at også ikkealvorlige bivirkninger er af stor betydning for patienten.

I studiet var de hyppigste bivirkninger diarré, kvalme og hovedpine. Frekvenserne var sammenlignelige for patienter, der oplevede kvalme (7 % vs. 8 %) og hovedpine (6 % vs. 3 %). I doravirin-armen var der færre der oplevede diarré (5 % vs. 13 %) sammenlignet med darunavir/ritonavir.

Andelen af patienter, der fik udslæt eller neuropsykiatriske bivirkninger var 6 % eller derunder og sammenlignelig mellem de to studiearme.

Bivirkningsdata fra studiet stemmer overens med produktresuméerne for doravirin og darunavir. For doravirin er de hyppigste bivirkninger kvalme og hovedpine. For darunavir er de hyppigste bivirkninger diarré, kvalme, hovedpine og udslæt.

Overordnet vurderer fagudvalget, at bivirkningsprofilerne er sammenlignelige bortset fra frekvensen af kvalme.

Fagudvalget fremhæver, at der ikke var forskel mellem de to behandlingsarme i forhold til andelen af patienter, der oplever ikkealvorlige bivirkninger. Data tyder dog på, at diarré udgør en større andel af bivirkningerne hos patienter behandlet med darunavir, hvilket må betyde, at der generelt er en lidt højere forekomst af andre bivirkninger hos patienter behandlet med doravirin. På baggrund af data fra studiet er det ikke tydeligt, hvorvidt behandling med doravirin er forbundet med en bestemt type bivirkning.

Lipidprofil

Der var statistisk signifikant forskel mellem studiearmene i den gennemsnitlige ændring af LDL og non-HDL-kolesterol. Ved uge 48 var værdierne gennemsnitligt lavere end ved baseline hos patienter behandlet med doravirin og to NRTI'er og gennemsnitligt højere end baseline for patienter behandlet med darunavir/ritonavir og to NRTI'er.

Patienter behandlet med doravirin og to NRTI'er havde også gennemsnitligt numerisk lidt lavere triglycerider og total-kolesterol ved uge 48, mens patienter behandlet med darunavir/ritonavir og to NRTI'er gennemsnitligt havde numerisk højere triglycerider og total-kolesterol ved 48 uger end ved baseline.

Samlet set finder fagudvalget, at doravirin har en bedre lipidprofil end darunavir/ritonavir.

Livskvalitet (vigtig)

Der findes ikke publiceret data for livskvalitet for doravirin. Fagudvalget vurderer derfor, at doravirin i kombination med to NRTI'er har en **ikkedokumenterbar** klinisk merværdi sammenlignet med darunavir/ritonavir i kombination med to NRTI'er, hvad angår livskvalitet.

6.2.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for klinisk spørgsmål 2 er samlet set vurderet som værende lav. Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 2.

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

- På samtlige effektmål er der nedgraderet for inkonsistens, da der kun er data fra et studie, hvorfor det er usikkert, om studiet estimerer den sande størrelsesorden af effekten.
- På samtlige effektmål, med undtagelse af effektmålet viral suppression, er der nedgraderet for unøjagtighed, da konfidensintervallet krydser den kliniske beslutningsgrænse for at anbefale eller ej, eller kriteriet for *optimal information size* ikke er opfyldt.

6.2.4 Konklusion for klinisk spørgsmål 2

Fagudvalget vurderer, at doravirin i kombination med to NRTI'er til patienter med hiv-1-infektion giver en **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med darunavir/ritonavir i kombination med to NRTI'er (lav evidenskvalitet).

Fagudvalget finder, at den kliniske merværdi kan overføres til patienter, der skal skifte behandling, så længe de ikke har aktuel eller tidligere påvist resistens overfor NNRTI- eller NRTI-gruppen.

Nedenfor ses et overblik over den kliniske merværdi af doravirin i kombination med to NRTI'er for hvert effektmål.

Effektmål	Vigtighed	Klinisk merværdi	Evidensens kvalitet
Viral suppression	Kritisk	Ingen	Moderat
Viralt svigt	Kritisk	Ingen	Lav
Resistensudvikling	Kritisk	Ikkedokumenterbar	Lav
Alvorlige bivirkninger	Kritisk	Ingen	lav
Behandlingsophør pga. AE	Vigtig	Ingen	Lav
Ikkealvorlige bivirkninger	Vigtig	Ingen	Lav
Kvalitativ vurdering af bivirkninger	Vigtig	Ingen	Lav
Livskvalitet	Vigtig	Ikkedokumenterbar	-
Samlet vurdering		Ingen	Lav

De eksisterende behandlinger til hiv-infektion har i kliniske studier vist høj effekt og få bivirkninger, og resultaterne for de kritiske effektmål kan derfor primært bruges til at vurdere, om det nye lægemiddel er inferiørt. Fagudvalget lægger vægt på, at doravirin på de kritiske effektmål ikke er dårligere end darunavir/ritonavir.

Fagudvalget lægger derudover vægt på, at doravirin har ingen klinisk merværdi sammenlignet med darunavir/ritonavir, hvad angår sikkerhed, og at bivirkningsprofilen for de to lægemidler er sammenlignelig.

Samlet vurderer fagudvalget derfor, at doravirin i kombination med to NRTI'er giver en ingen klinisk merværdi sammenlignet med darunavir/ritonavir i kombination med to NRTI'er. Fagudvalget har orienteret sig i data med 96 ugers opfølgning og finder, at data ved uge 48 og 96 umiddelbart viser samme tendens.

Fagudvalget formoder dermed ikke, at data med 96 ugers opfølgning vil give anledning til en anden konklusion.

7 Andre overvejelser

Nemhed for patienten

Doravirin kan både tages som en kombinationstablet eller som enkeltstof. Dette er også tilfældet for komparatorerne. For behandlingsnaive patienter skal alle regimerne tages én gang dagligt.

Efavirenz bør tages uden mad og før sengetid. Dette kan påvirke nemhed for patienten. Doravirin kan tages med eller uden mad.

Tabletten er relativt stor ligesom de allerstørste af andre kombinationstabletter (Pifeltro er 19,00 mm x 9,50 mm, Delstrigo er 21,59 mm x 11,30 mm, Atripla er anført i medicin.dk som 10 x 20 mm, Efavirenz Teva 600 mg som 10,8 x 21,7, Rezolsta som 11,5 x 23 og Prezista 800 mg som 10,2 x 20,1). Nogle patienter vil således på den baggrund forventes at foretrække en anden behandling.

Darunavir skal tages sammen med en booster, hvilket giver anledning til interaktioner med andre lægemidler. Efavirenz inducerer CYP3A4- og CYP2B6-enzymet og har flere interaktioner end doravirin.

Praktiske forhold

Det er til fordel for darunavir, at der ikke skal tages højde for risikoen for transmitteret resistens, og risikoen for udvikling af krydsresistens, som kan være et problem for både efavirenz og doravirin.

Længden og mængden af observationstid

Da der er tale om livslang behandling, kan det kræve lang opfølgningstid at få afdækket den fulde bivirkningsprofil inklusive potentielle langtidsbivirkninger eller sjældne, men alvorlige bivirkninger. Fagudvalget har orienteret sig i data, hvor patienterne har været i behandling i 96 uger og finder overordnet, at disse data ikke viser uventede eller nye bivirkninger ved behandling med doravirin.

8 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget vurderer, at doravirin i kombination med to nukleosid- eller nukleotid-revers-transkriptasehæmmere til patienter med hiv-1-infektion giver en **lille klinisk merværdi** sammenlignet med efavirenz i kombination med to nukleosid- eller nukleotid-revers-transkriptasehæmmere (lav evidens kvalitet).

Fagudvalget vurderer, at doravirin i kombination med to nukleosid- eller nukleotid-revers-transkriptasehæmmere til patienter med hiv-1-infektion giver en **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med darunavir/ritonavir i kombination med to nukleosid- eller nukleotid-revers-transkriptasehæmmere (lav evidens kvalitet).

9 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Medicinrådet vurderer, at doravirin i kombination med to nukleosid- eller nukleotid-revers-transkriptasehæmmere til patienter med hiv-1-infektion giver en **lille klinisk merværdi** sammenlignet med efavirenz i kombination med to nukleosid- eller nukleotid-revers-transkriptasehæmmere (lav evidens kvalitet).

Medicinrådet vurderer, at doravirin i kombination med to nukleosid- eller nukleotid-revers-transkriptasehæmmere til patienter med hiv-1-infektion giver en **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med darunavir/ritonavir i kombination med to nukleosid- eller nukleotid-revers-transkriptasehæmmere (lav evidens kvalitet).

10 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

RADS har senest oktober 2016 udarbejdet en behandlingsvejledning for behandling af patienter med hiv-1-infektion (Baggrundsnotat for terapiområde HIV/AIDS, oktober 2016).

Medicinrådet har den 12. december 2018 besluttet, at der i 2019 skal udarbejdes en opdateret/ny behandlingsvejledning for området. Fagudvalget ønsker at forholde sig til spørgsmålet om, hvorvidt doravirin kan ligestilles med andre lægemidler i forbindelse med udarbejdelse af den kommende behandlingsvejledning, og det uanset om doravirin bliver anbefalet som mulig standardbehandling eller ej.

11 Referencer

1. Hansen A-BE, Hansen BL, Lindhardt BØ, Kjeldsen HC. HIV-AIDS [internet]. sundhed.dk. 2017. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/infektioner/tilstande-og-sygdomme/virusinfektioner/hiv-aids/>
2. Statens Serum Institut. EPI-NYT. Overvågning og forebyggelse af smitsomme sygdomme. Hiv 2016 [internet]. ssi.dk. 2017. Tilgængelig fra: [https://www.ssi.dk/Aktuelt/Nyhedsbreve/EPI-NYT/2017/Uge 36 - 2017.aspx](https://www.ssi.dk/Aktuelt/Nyhedsbreve/EPI-NYT/2017/Uge%2036%20-%202017.aspx)
3. RADS. Baggrundsnotat for terapiområde HIV / AIDS [internet]. 2016. Tilgængelig fra: <http://rads.dk/media/3893/bgn-hiv-aids-vers-5-2-inkl-bilag-1-og-2-okt-2016.pdf>
4. DANHIV. Dansk HIV database National Årsrapport 2016 [internet]. 2017. Tilgængelig fra: <https://www.rigshospitalet.dk/afdelinger-og-klinikker/finsen/infektionsmedicinsk-klinik/forskning/Documents/det-danske-hiv-kohorte-studie-aarsrapport-2016.pdf>
5. Dansk Selskab for Infektionsmedicin. Antiretroviral behandling af HIV smittede personer [internet]. 2018. Tilgængelig fra: http://www.infmed.dk/guidelines#antiviral_behandling_af_hiv_smittede_personer_2015.pdf
6. Arts EJ, Hazuda DJ. HIV-1 antiretroviral drug therapy. Cold Spring Harb Perspect Med. 2012;2(4).
7. Pau AK, George JM. Antiretroviral therapy: Current drugs. Infect Dis Clin North Am [internet]. 2014;28(3):371–402. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4143801/pdf/nihms-603290.pdf>
8. Harris M. What did we learn from the bictegravir switch studies? Lancet HIV. 2018;5(7):e336–7.
9. 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 [internet]. 2018;(Xx Xxxx):1–10. Tilgængelig fra: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciy540/5088828>
10. Molina JM, 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.
11. US. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Research C for DE and. Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Developing Antiretroviral Drugs for Treatment, Guidance for Industry [internet]. 2015. Tilgængelig fra: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm355128.pdf>
12. European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection. Bd. 44. 2016.
13. Marschner IC, Collier AC, Coombs RW, RT DA, DeGruttola V, Fischl MA, et al. Use of changes in plasma levels of human immunodeficiency virus type 1 RNA to assess the clinical benefit of antiretroviral therapy. J Infect Dis. 1998;177(1):40–7.
14. Statens Serum Institut. Årsopørelse HIV 2017 [internet]. Tilgængelig fra: <https://www.ssi.dk/sygdomme-beredskab-og-forskning/sygdomsovervaagning/h/hiv-2017>

12 Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende hiv/aids

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

Medicinrådets sekretariat

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

13 Bilag 2: GRADE-evidensprofiler

13.1 Cochrane Risk of Bias

DRIVE-AHEAD

Bias	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (Selection bias)	Lav risiko for bias	Randomisering blev udført ved anvendelse af interaktivt stemmeresponssystem / integreret webresponssystem (IVRS / IWRS). Randomisering blev stratificeret efter antal hiv-RNA kopier per ml plasma ($\leq 100,000$ eller $> 100,000$ kopier/mL) og kronisk hepatitis B og/eller C co-infektion (ja/nej).
Allocation concealment (Selection bias)	Lav risiko for bias	Allokering blev udført ved hjælp af IVRS / IWRS.
Blinding of participants and personnel (Performance bias)	Lav risiko for bias	Blinding af patienter, investigator, sundhedspersonale i studiet og studiesponsor er sikret. Blindingen er forsøgt holdt, ved at patienter i begge behandlingsarme har fået aktiv behandling og matchende placebobehandling.
Blinding of outcome assessment (Detection bias)	Lav risiko for bias	Blinding af patienter, investigator, sundhedspersonale i studiet og studiesponsor er sikret. Blindingen er forsøgt holdt, ved at patienter har fået aktiv behandling og matchende placebobehandling i begge behandlingsarme.
Incomplete outcome data (Attrition bias)	Lav risiko for bias	Effektivitetsanalyser er udført på data <i>fra Full Analysis Set (FAS)</i> -populationen. Sikkerhedsanalyser er baseret på sikkerhedspopulationen bestående af alle patienter, der har modtaget mindst en dosis. Antal deltagere med manglende data er balanceret på tværs af grupper og med lignende årsager til manglende data.
Selective reporting (Reporting bias)	Lav risiko for bias	Protokol er tilgængelig, og alle studiets præspecificerede effektmål af interesse.
Other bias	Lav risiko for bias	

DRIVE-FORWARD

Bias	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (Selection bias)	Lav risiko for bias	Randomisering blev udført ved anvendelse af interaktivt stemmeresponssystem / integreret webresponssystem (IVRS / IWRS). Randomisering blev stratificeret efter antal hiv-RNA kopier per ml plasma ($\leq 100,000$ eller $> 100,000$ kopier/mL) og NRTI-kombination.
Allocation concealment (Selection bias)	Lav risiko for bias	Allokering blev udført ved hjælp af IVRS / IWRS.
Blinding of participants and personnel (Performance bias)	Lav risiko for bias	Blinding af patienter, investigator, sundhedspersonale i studiet og studiesponsor er sikret. Blindingen er forsøgt holdt, ved at patienter i begge behandlingsarme har fået aktiv behandling og matchende placebobehandling.
Blinding of outcome assessment (Detection bias)	Lav risiko for bias	Blinding af patienter, investigator, sundhedspersonale i studiet og studiesponsor er sikret. Blindingen er forsøgt holdt, ved at patienter i begge behandlingsarme har fået aktiv behandling og matchende placebobehandling.
Incomplete outcome data (Attrition bias)	Lav risiko for bias	Effektivitetsanalyser blev udført på data <i>fra Full Analysis Set</i> (FAS)-populationen. Sikkerhedsanalyser er baseret på sikkerhedspopulationen bestående af alle patienter, der har modtaget mindst en dosis. Antal deltagere med manglende data er balanceret på tværs af grupper og med lignende årsager til manglende data.
Selective reporting (Reporting bias)	Lav risiko for bias	Protokol er tilgængelig, og alle studiets præspecificerede effektmål af interesse.
Other bias	Lav risiko for bias	

13.2 GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af doravirin

Klinisk spørgsmål 1

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	doravirin and two NRTI's	efavirenz and two NRTI's	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Viral suppression (follow up: 48 weeks)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	307/364 (84.3%)	294/364 (80.8%)	RR 1.04 (0.98 to 1.12)	32 more per 1.000 (from 16 fewer to 97 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Viralt svigt (PDVF) (follow up: 48 weeks)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	22/363 (6.1%)	14/364 (3.8%)	RR 1.57 (0.82 to 3.02)	22 more per 1.000 (from 7 fewer to 78 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Resistensudvikling (follow up: 48 weeks)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	6/364 (1.6%)	11/364 (3.0%)	RR 0.55 (0.20 to 1.46)	14 fewer per 1.000 (from 14 more to 24 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Alvortlige bivirkninger (follow up: 48 weeks)												

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	doravirin and two NRTI's	efavirenz and two NRTI's	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	1/364 (0.3%)	4/364 (1.1%)	RR 0.25 (0.03 to 2.23)	8 fewer per 1.000 (from 11 fewer to 14 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Behandlingsophør pga. uønskede hændelser (follow up: 48 weeks)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^c	none	11/364 (3.0%)	24/364 (6.6%)	RR 0.46 (0.23 to 0.92)	36 fewer per 1.000 (from 5 fewer to 51 fewer)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Ikkealvorlige bivirkninger (follow up: 48 weeks)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	113/364 (31.0%)	229/364 (62.9%)	RR 0.49 (0.42 to 0.59)	321 fewer per 1.000 (from 258 fewer to 365 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

- Der nedgraderes, da der kun er et studie, og det derfor er usikkert, om dette estimerer størrelsesordenen på effekten korrekt.
- Der nedgraderes, da CI krydser den kliniske beslutningsgrænse for at anbefale eller ej.
- CI krydser ikke den kliniske beslutningsgrænse for at anbefale eller ej, men der nedgraderes, da kriteriet for OIS ikke er opfyldt.

Klinisk spørgsmål 2

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	doravirin and two NRTI's	darunavir/ritonavir and two NRTI's	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Viral suppression (follow up: 48 weeks)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	321/383 (83.8%)	306/383 (79.9%)	RR 1.05 (0.98 to 1.12)	40 more per 1.000 (from 16 fewer to 96 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Viralt svigt (follow up: 48 weeks)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	12/383 (3.1%)	14/383 (3.7%)	RR 0.86 (0.40 to 1.83)	5 fewer per 1.000 (from 22 fewer to 30 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Resistensudvikling (follow up: 48 weeks)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	0/383 (0.0%)	0/383 (0.0%)	OR 1.0000 (0.0198 to 50.5300)	0 fewer per 1.000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Alvorlige bivirkninger (follow up: 48 weeks)												

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	doravirin and two NRTI's	darunavir/ritonavir and two NRTI's	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	1/383 (0.3%)	1/383 (0.3%)	RR 1.00 (0.06 to 15.93)	0 fewer per 1.000 (from 2 fewer to 39 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Behandlingsophør pga. uønskede hændelser (follow up: 48 weeks)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	6/383 (1.6%)	12/383 (3.1%)	RR 0.50 (0.19 to 1.32)	16 fewer per 1.000 (from 10 more to 25 fewer)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Ikkealvorlige bivirkninger (follow up: 48 weeks)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	117/383 (30.5%)	123/383 (32.1%)	RR 0.95 (0.77 to 1.17)	16 fewer per 1.000 (from 55 more to 74 fewer)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT

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

Explanations

- a. Der nedgraderes, da der kun er et studie, og det derfor er usikkert, om dette estimerer størrelsesordenen på effekten korrekt.
- b. Der nedgraderes, da CI krydser den kliniske beslutningsgrænse for at anbefale eller ej

Ansøgning for vurdering af den kliniske merværdi af Delstrigo (doravirine/lamivudin/tenofovir disoproxil fumarate) og Pifeltro (doravirine) (i kombination med andre antiretrovirale lægemidler) til HIV-1 inficerede patienter

Indholdsfortegnelse

1	Basic information.....	3
2	Abbreviations.....	5
3	Summary.....	6
4	Literature search.....	7
1.1	Identification	9
1.2	Eligibility	9
1.3	Included	9
1.4	Screening	9
4.1	Relevant studies	10
4.2	Main characteristics of included studies	11
5	Kliniske spørgsmål	12
5.1	Klinisk spørgsmål 1	12
5.1.1	Præsentation af relevante studier	12
5.1.2	Resultater pr. studie	12
5.1.2.1	Viral suppression	12
5.1.2.2	Viral svigt	14
5.1.2.3	Resistensudvikling	15
5.1.2.4	Bivirkninger	17
5.1.2.5	Livskvalitet	20
5.1.2.6	Lipidprofil.....	20
5.1.3	Comparative analyses.....	21
5.2	Klinisk spørgsmål 2	22
5.2.1	Præsentation af relevante studier.....	22
5.2.2	Resultater pr. studie	22
5.2.2.1	Viral suppression	22
5.2.2.2	Viral svigt	24
5.2.2.3	Resistensudvikling	25
5.2.2.4	Bivirkninger.....	27
5.2.2.5	Livskvalitet	29
5.2.2.6	Lipidprofil.....	30
5.2.3	Comparative analyses.....	31
6	References	32
7	Appendices	33

1 Basic information

Table 1 Contact information

Name	Janne Dahl-Hesselkilde
Title	Medical Advisor
Area of responsibility	HIV og HCV
Phone	+4551781593
E-mail	Janne.hesselkilde@merck.com
Name	Jeppe Berger
Title	Sundhedsøkonom
Area of responsibility	HIV og HCV
Phone	+4561146332
E-mail	Jeppe.berger@merck.com
Name	Simon Leth
Title	Director Market Access
Area of responsibility	Market Access
Phone	+4529423802
E-mail	Simon.leth@merck.com

Table 2 Overview of the pharmaceutical

Proprietary name	Delstrigo og Pifeltro
Generic name	Doravirine
Marketing authorization holder in Denmark	MSD Danmark
ATC code	Delstrigo J05AR Pifeltro J05AG
Pharmacotherapeutic group	Non-nucleosid reverse transcriptase inhibitor (NNRTI)
Active substance(s)	Delstrigo (doravirine/lamivudin/tenofovir disoproxil fumarat) Pifeltro (doravirine)
Pharmaceutical form(s)	Tablet
Mechanism of action	Doravirine er en pyridinone non-nucleosid reverse transcriptase inhibitor af HIV-1 og hæmmer HIV-1 replikation ved non-competitive inhibering af HIV-1 reverse transcriptase (RT).
Dosage regimen	Én tablet, én gang daglig
Therapeutic indication relevant for assessment (as defined by the European Medicines Agency, EMA)	Doravirine er indikeret, i kombination med andre antiretrovirale produkter, til behandling af voksne inficeret med HIV-1 uden tidligere eller aktuel viral resistens til doravirine.
Other approved therapeutic indications	n/a
Will dispensing be restricted to hospitals?	Ja.
Combination therapy and/or co-medication	Doravirine administreres med en kombination af to nukleos(t)id-RT-hæmmere. Doravirine kommer som enkelt tablet (100mg doravirine) samt som en kombinationstablet indeholdende doravirine (100 mg), lamivudin (300 mg) og tenofovir disoproxil fumarat (300 mg).
Packaging – types, sizes/number of units, and concentrations	<ul style="list-style-type: none"> • 1 flaske med 30 fillovertrukne tabletter • 90 fillovertrukne tabletter (3 flasker a 30 fillovertrukne tabletter).
Orphan drug designation	

2 Abbreviations

AE	Adverse events / Bivirkninger
AR	Assessment report
ART	Antiretroviral treatment
DOR	Doravirine
DRV/r	Darunavir + ritonavir
EMA	European Medicine Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FAS	Fuldt analyse set
InSTI	Integrase inhibitor
3TC	Lamivudin
NNRTI	Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor
PDVF	Protocol-defined Virologic Failure
PI	Protease inhibitor
TDF	Tenofovir disoproxil fumerate
SAE	Serious Adverse Events /Alvorlige bivirkninger
SmPC	Summary of Product / Produktresumé

3 Summary

Doravirine (DOR) er en pyridinone non-nucleosid reverse transcriptase inhibitor af HIV-1 og hæmmer HIV-1 replikation ved non-kompetitiv inhibering af HIV-1 reverse transcriptase (RT). I denne ansøgning præsenteres data, som dokumenterer en klinisk merværdi for DOR målt på effekt og bivirkningsprofil sammenlignet med nuværende standardbehandling med NNRTI i 1. linje (DRIVE-AHEAD) samt med en boosted proteasehæmmer (DRIVE-FORWARD), der er placeret i 2. og 3. linje jf. gældende rekommandation for HIV-behandling.

DRIVE-AHEAD er et non-inferioritets fase III-studie i behandlingsnaive voksne med HIV-1 virus. Danmark har bidraget med indrulling af patienter på to kliniske centre; Aalborg og Rigshospitalet. Patienterne blev randomiseret til en co-formulering af DOR/3TC/TDF eller co-formulering af efavirenz(EFV)/FTC/TDF en gang dagligt i 96 uger.

Studiets primære endepunkt blev mødt og nedenfor fremgår de vigtigste overordnede resultater:

- Effekten af DOR/3TC/TDF var sammenlignelig med EFV/FTC/TDF hos behandlingsnaive voksne med HIV-1.
- Kombinationen af DOR/3TC/TDF var generelt veltolereret på tværs af alle subgrupper.
- Der blev registreret signifikant færre antal af bivirkninger, lægemiddelrelaterede bivirkning og ophør grundet lægemiddelrelaterede bivirkninger for DOR-regimet sammenlignet med efavirenz-regimet.
- Der var signifikant færre tilfælde af udslæt og CNS-relaterede bivirkninger, særligt svimmelhed, søvnforstyrrelser, abnormale drømme, ændret sensorium for patienter behandlet med DOR-regimet sammenlignet med EFV-regimet.

DRIVE-FORWARD er et non-inferioritets fase III-studie i behandlingsnaive voksne med HIV-1 virus. Danmark har bidraget med indrulling af patienter på tre kliniske centre; Skejby, Hvidovre og Rigshospitalet. Patienterne modtog DOR eller darunavir+ritonavir (DRV/r), i kombination med enten TDF og emtricitabin eller abacavir og 3TC, en gang dagligt i op til 96 uger.

Studiets primære endepunkt blev mødt, og nedenfor fremgår de vigtigste overordnede resultater:

- Effekten af DOR var sammenlignelig med DRV/r hos behandlingsnaive voksne med HIV-1.
- DOR-regimerne var generelt veltolereret.
- Der var færre patienter, der rapporterede diarre i DOR-regimet sammenlignet med DRV/r-regimet.

På den baggrund er det MSD Danmarks vurdering, at DOR er en behandling med stor klinisk merværdi overfor EFV samt en lille klinisk merværdi overfor DRV/r og bør anbefales som standardbehandling til danske HIV patienter.

MSD vil opfordre Medicinrådet til allerede i sin anbefaling vedrørende standardbehandling at indplacere doravirine i den eksisterende behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation for terapiområdet HIV/AIDS – gældende fra 1. januar 2018.

MSD mener, at der på baggrund af både den kliniske merværdi og analysen af budgetkonsekvenser er presserende grunde til allerede på nuværende tidspunkt at indplacere doravirine som alternativ til de nuværende NNRTI'er og proteasehæmmere. På baggrund af den gældende rekommandation, vil doravirine være særlig relevant til naive patienter (evt. naive patienter der ikke behandles med efavirenz), samt til skiftepatienter.

Denne opfordring om indplacering af doravirine i lægemiddelrekommandation for terapiområdet HIV/AIDS skal ses i lyset af, at en ny behandlingsvejledning på HIV først vil kunne blive opdateret om 1-3 år, grundet rådets beslutning om i første omgang ikke at lave en terapigennemgang på HIV/AIDS.

4 Literature search

Litteratursøgningen blev udført d.05-12-2018, uden nogen former for tids- eller søge-restriktioner.

Der blev søgt på følgende i Pubmed:

#MK-1439

#MK-1439A

#doravirine

#delstrigo

#pifeltro

Kombinationer

#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5

Doravirine AND HIV

Doravirine AND Human Immunodeficiency Virus

Doravirine AND HIV infection

Søgningen med ovenstående kombinationer, #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5, resulterede i 45 resultater via Pubmed. Kombination med indikation indsnævrede resultaterne. Der blev ikke identificeret nogle duplikationer.

Baseret på de 45 resultater er der brugt følgende eksklusion-kriterier:

- Review/'letters'/teknologiske vurderinger
- Mono-terapi
- Ikke-kliniske endepunkter; PK/PD og sikkerhedsvurderinger
- Basal videnskab/in vitro studier
- Doseringsstudier
- Resistensstudier

Der blev via Pubmed identificeret 3 kliniske relevante studier. De tre kliniske relevante studier er:

- Orkin C. 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. *Clinical Inf. Diseases* (2018).
- Molina J.M et al., Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 (DRIVE-FORWARD): 48-week results of a randomized, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV* (2018).

- Gatell, J.M et al., Forty-eight-week efficacy and safety and early CNS tolerability of doravirine (MK-1439), a novel NNRTI, with TDF/FTC in ART-naïve HIV-positive patients. J Int AIDS Soc. 2014 Nov 2;17(4 Suppl 3):19532. doi: 10.7448/IAS.17.4.19532. eCollection 2014.

Gatell et al. studiet ekskluderes på baggrund af manglende fuldtekst.

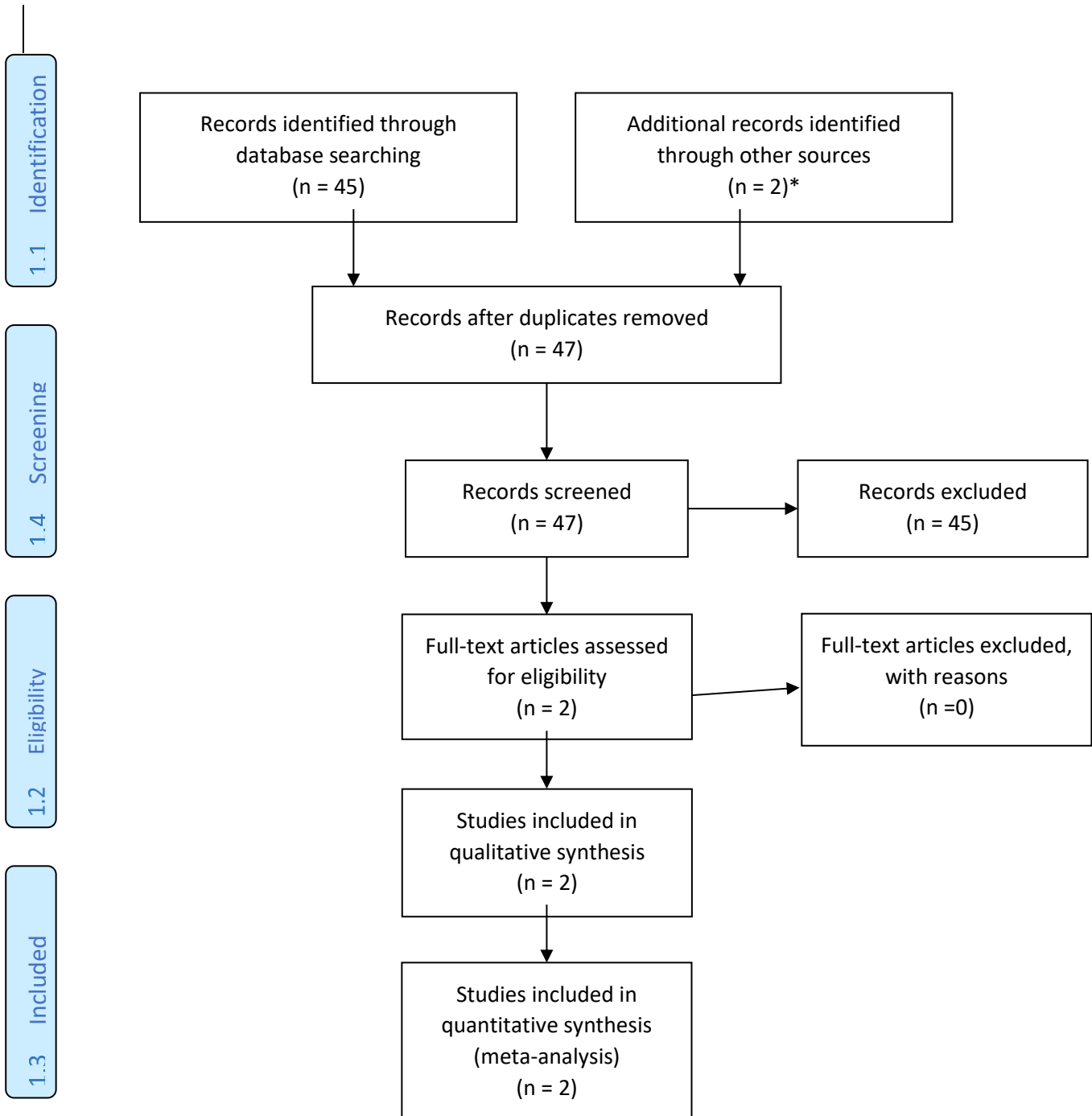
Det er derudover fundet relevant at inkludere følgende abstracts, jf. Medicin rådets ønske om 96 ugers data, præsenteret på hhv. IDWeek 2018 og IAS 2018:

Doravirine/Lamivudine/Tenofovir DF continues to be non-inferior to Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir DF in treatment-naïve adults with HIV-1 infection: Week 96 results of the DRIVE-AHEAD trial. Orkin C. et al. IDWeek 2018, October 3-7, 2018, San Francisco.

Doravirine (DOR) versus Ritonavir-boosted Darunavir (DRV+r): 96-week results of the randomized, double-blind, phase 3 DRIVE-FORWARD noninferiority trial. Molina J.M et al. IAS 2018, Amsterdam, Abstract #LBPEB017.



PRISMA 2009 Flow Diagram – Doravirine, HIV



*De to abstracts vedr. 96 ugers data fra hhv. DRIVE-AHEAD og DRIVE-FORWARD er præsenteret på to kongresser i år, 2018. Data er medtaget i ansøgningen, jf. fagudvalgets ønske som angivet i protokollen, men medtages ikke videre i PRISMA-flowet, da der ikke er fuldtekst tilgængelig.

4.1 Relevant studies

Table 3 Relevant studies included in the assessment

Reference (title, author, journal, year)	Trial name	NCT number	Dates of study (start and expected completion date)	Relevant for clinical question <x>*
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. Orkin C. et al., Cli. Inf. Dis. 2018; XX(X):1-10	Comparison of MK-1439A and ATRIPLA™ in Treatment-Naïve Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1)-Infected Participants (MK-1439A-021)	NCT02403674	Actual Study start date: 5. June 2015 Study completion date: 5. November 2021	#1
Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 (DRIVE-FORWARD): 48-week results of a randomized, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. Molina J.M. et al. Lancet HIV 2018.	Safety and Efficacy of Doravirine (MK-1439) in Participants with Human Immunodeficiency Virus 1 (HIV-1) (MK-1439-018)	NCT02275780	Actual Study start date: 1. December 2014 Study completion date: 23. June 2021	#2
Doravirine/Lamivudine/Tenofovir DF continues to be non-inferior to Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir DF in treatment-naïve adults with HIV-1 infection: Week 96 results of the DRIVE-AHEAD trial. Orkin C. et al. IDWeek 2018, October 3-7, 2018, San Francisco	Comparison of MK-1439A and ATRIPLA™ in Treatment-Naïve Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1)-Infected Participants (MK-1439A-021)	NCT02403674	Actual Study start date: 5. June 2015 Study completion date: 5. November 2021	Support to #1
Doravirine (DOR) versus Ritonavir-boosted Darunavir (DRV+r): 96-week results of the randomized, double-blind, phase 3 DRIVE-FORWARD noninferiority trial. Molina J.M et al. IAS 2018, Amsterdam, Abstract #LBPEB017	Safety and Efficacy of Doravirine (MK-1439) in Participants with Human Immunodeficiency Virus 1 (HIV-1) (MK-1439-018)	NCT02275780	Actual Study start date: 1. December 2014 Study completion date:	Support #2

			23. June 2021	
<i>*when multiple clinical questions are defined in the protocol</i>				

4.2 Main characteristics of included studies

Orkin C. 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. *Clinical Inf. Diseases* (2018). Se Tabel A2, afsnit 5.1.1 samt Tabel A3a.¹

Doravirine/Lamivudine/Tenofovir DF continues to be non-inferior to Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir DF in treatment-naïve adults with HIV-1 infection: Week 96 results of the DRIVE-AHEAD trial. Orkin C. et al. IDWeek 2018, October 3-7, 2018, San Francisco. Se Tabel A2 samt afsnit 5.1.1.²

Molina J.M et al., Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 (DRIVE-FORWARD): 48-week results of a randomized, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV* (2018). Se Tabel A3, afsnit 5.2.1 samt Tabel A3b.⁴

Doravirine (DOR) versus Ritonavir-boosted Darunavir (DRV+r): 96-week results of the randomized, double-blind, phase 3 DRIVE-FORWARD noninferiority trial. Molina J.M et al. IAS 2018, Amsterdam, Abstract #LBPEB017. Se Tabel A3 samt afsnit 5.2.1.⁵

5 Kliniske spørgsmål

5.1 Klinisk spørgsmål 1

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

5.1.1 Præsentation af relevante studier

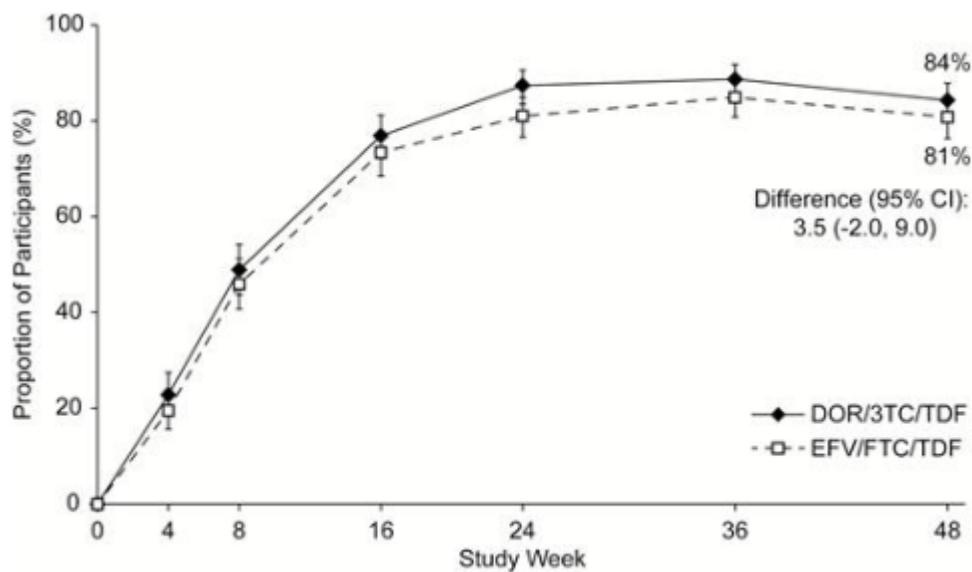
DRIVE-AHEAD¹ er et randomiseret, kontrolleret, dobbeltblindet, multicenter, non-inferioritets fase III-studie i behandlingsnaive voksne med HIV-1 virus. Patienterne blev randomiseret til en co-formulering af doravirine (100 mg), lamivudin (300 mg) og tenofovir disoproxil fumerat (300 mg) (DOR/3TC/TDF) eller co-formulering af efavirenz (600 mg), emtricitabin (200 mg) og tenofovir disoproxil fumerat (300 mg) (EFV/FTC/TDF) en gang dagligt i 96 uger. Primært endepunkt var andelen af patienter med plasma HIV-1 RNA mindre end 50 kopier/ml ved uge 48 defineret ud fra US Food and Drug Administration (FDA) snapshot algoritme.

Til at imødekomme fagudvalgets ønske om at få tilgængelige data fra uge 96 præsenteret, er data fra DRIVE-AHEAD studiets 96 ugers data præsenteret under hvert af nedenstående punkter i forlængelse af data fra uge 48². Data er på nuværende tidspunkt præsenteret som en oral på ID Week 2018, men foreligger ikke som peer-reviewed artikel endnu. Studiet er en planlagt forlængelse af DRIVE-AHEAD med forsat dobbeltblinding af deltagerne. DRIVE-AHEADs sekundære endepunkt indeholder andelen af deltagere med HIV-1 RNA <50 kopier pr. ml ved uge 96 (Se yderligere i tabel A2)

5.1.2 Resultater pr. studie

5.1.2.1 Viral suppression

DOR/3TC/TDF var non-inferior overfor EFV/FTC/TDF på det primære effekt endepunkt med hhv. 84,3% (307/364) og 80,8% (294/364) af deltagerene, der opnåede HIV-1 RNA på <50 kopier/mL ved uge 48 (forskel, 3,5%; 95% CI, -2,0, 9,0). Virologisk respons rater var tilsvarende mellem de to behandlingsgrupper ved hvert målepunkt (Figur 1) samt på tværs af alle baseline prognostiske og demografiske faktorer, bortset fra alder, (see 'Supplementary Appendix', [Orkin et al., 1]), med respons rater favoriserende EFV/FTC/TDF for patienter/deltagere ≤31 år og DOR/3TC/TDF for dem ældre end 31. For deltagere med høj baseline HIV -1 RNA (>100 000 kopier/mL), opnåede 56/69 (81,2%) i DOR/3TC/TDF gruppen og 59/73 (80,8%) i EFV/FTC/TDF gruppen HIV-1 RNA på <50 kopier/ml ved uge 48. Tilsvarende resultater blev observeret for det virologiske endepunkt HIV-1 RNA på <40 kopier/ml (83,8% for DOR/3TC/TDF vs 79,7% for EFV/FTC/TDF; forskel, 4,1%; 95% CI, -1,5, 9,7) og HIV-1 RNA på <200 kopier/mL (Tabel B).



Figur 1: Andelen af patienter med HIV-1 RNA <50 kopier/ml over tid (FDA snapshot approach).

Primary Analysis (FDA Snapshot Approach)	DOR/3TC/TDF (N = 364)		EFV/FTC/TDF (N = 364)	
	n	(%)	n	(%)
HIV-1 RNA <50 copies/mL	307	(84.3)	294	(80.8)
HIV-1 RNA ≥50 copies/mL ^a	39	(10.7)	37	(10.2)
No virologic data in week 48 window	18	(4.9)	33	(9.1)
Discontinued study due to AE or death ^b	9	(2.5)	24	(6.6)
Discontinued study for other reasons ^c	9	(2.5)	8	(2.2)
On study but missing data in window	0	(0.0)	1	(0.3)
Secondary and exploratory endpoints	n/N	(%)	n/N	(%)
HIV-1 RNA <50 copies/mL (observed failure)	307/346	(88.7)	294/331	(88.8)
HIV-1 RNA <40 copies/mL (FDA snapshot)	305/364	(83.8)	290/364	(79.7)
HIV-1 RNA <200 copies/mL (FDA snapshot)	313/364	(86.0)	301/364	(82.7)

Abbreviations: AE, adverse event; DOR/3TC/TDF, doravirine at 100 mg, lamivudine at 300 mg, and tenofovir disoproxil fumarate at 300 mg; EFV/FTC/TDF, efavirenz at 600 mg, emtricitabine at 200 mg, and tenofovir disoproxil fumarate at 300 mg; HIV, human immunodeficiency virus; FDA, Food and Drug Administration.

^aIncludes participants who changed any component of background therapy before week 48, participants who discontinued study drug before week 48 for lack or loss of efficacy, and participants with HIV-1 RNA of ≥50 copies/mL in the week 48 window (relative day 295–378).

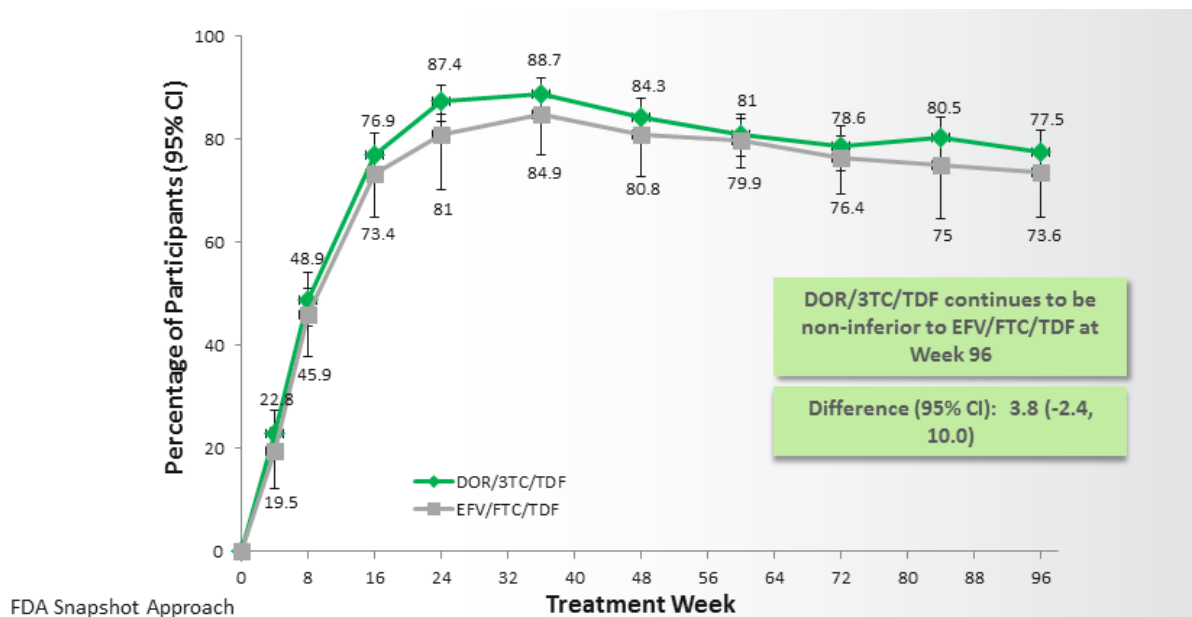
^bIncludes participants who discontinued because of adverse event (AE) or death at any time point from day 1 through the time window if this resulted in no virologic data on treatment during the specified window.

^cOther reasons include: lost to follow-up, non-compliance with study drug, physician decision, pregnancy, protocol deviation, screen failure, withdrawal by participant.

Tabel B: Virologiske resultater ved uge 48.

Data for uge 96²

Der var 291 (79%) deltagere i DOR/3TC/TDF gruppen vs. 269 (74%) i EFV/FTC/TDF gruppen, der valgte at fortsætte efter uge 48. For deltagere i DOR/3TC/TDF gruppen opnåede 77,5 % HIV-1 RNA <50 kopier/ml vs. 73,6 % i EFV/FTC/TDF gruppen (forskel 3,8, 95% CL, -2,4 – 10,0) (Figur 2). De to regimer er forsat non-inferiøre.



Figur 2: Andel af deltagere med HIV-1 RNA <50 kopier pr. ml ved uge 96.

5.1.2.2 Viral svigt

Protokollen fra Medicinrådet angiver 'viralt svigt' som HIV-RNA ≥ 50 kopier/ml ved uge 48.

PDVF-definitionen som er anvendt i DRIVE-AHEAD er mere striks end den fra Medicinrådet anvendte, idet den indeholder, at deltagere med HIV-RNA ≥ 50 kopier/ml målinger undervejs i studiet, og ikke blot ved uge 48, blev udtaget fra studiet. Viralt svigt er i nedenstående derfor både angivet som andelen af deltagere med HIV-1 RNA ≥ 50 kopier/ml (FDA Snapshot Approach) og som PDVF anført i artiklen.

Andelen af deltagere med HIV-1 RNA ≥ 50 kopier/ml (FDA Snapshot Approach) var hhv. 10,7 (39/364) og 10,2 (37/364) for DOR/3TC/TDF og EFV/FTC/TDF. I disse data er følgende deltagere indregnet: deltagere der ændrede komponent i baggrundsbehandlingen før uge 48, deltagere der stoppede behandlingen før uge 48 på grund af manglende eller tabt effekt, samt deltagere med HIV-1 RNA ≥ 50 kopier/ml i uge 48-vinduet (dag 295-378).

Virologisk svigt, defineret ved 'Protocol defined virological failure' (PDVF), er anført i assessment-rapporten. PDVF er i artiklen Molina et al defineret som følgende:

"Protocol defined virologic failure (PDVF) consisted of virologic rebound (confirmed HIV-1 RNA of ≥ 50 copies/mL after initial response of HIV-1 RNA of < 50 copies/mL at any time during the study) or non-response (either confirmed HIV-1 RNA of ≥ 200 copies/mL at week 24 or 36 or confirmed HIV-1 RNA of ≥ 50 copies/mL at week 48). In all cases, confirmation required 2 consecutive measures of HIV-1 RNA at least 1 week apart. Participants who met PDVF criteria were discontinued from the study, regardless of their adherence to the study therapy."

22 deltagere (6,0%) i DOR/3TC/TDF gruppen og 14 (3,8%) i EFV/FTC/TDF gruppen mødte kriterierne for konfirmeret PDVF, hvilket var 'viral rebound' i de fleste tilfælde (16/22 og 10/14, respektivt). Deltagere med PDVF have generelt lav virusmængde (low-level viremia) på tidspunktet for svigt. Blandt dem med 'viral

rebound', 10/16 i DOR/3TC/TDF gruppen og 4/10 i EFV/FTC/TDF gruppen, var HIV-1 RNA mellem 50 og 200 kopier/mL på tidspunktet for bekræftelse af viral svigt.

Andelen af patienter med HIV-1 RNA <50 kopier/ml var højere i DOR/3TC/TDF gruppen, mens andelen af deltagere med PDVF også var højere for denne gruppe. Forskellen i de to behandlingsregimer med lamivudin (3TC) vs. emtricitabin (FTC) blev af CHMP nævnt som en mulig årsag til den højere andel med PDVF, dog uden entydige resultater.

	DOR/3TC/TDF (N=364)	EFV/FTC/TDF (N=364)
HIV-1 RNA <50 copies/mL	307 (84.3)	294 (80.8)
HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL	39 (10.7)	37 (10.2)
PDVF *	22 (6.0)	14/364 (3.0)
No Virologic Data at Week 48 Window	18 (4.9)	33 (9.1)
D/C due to AE or Death	9(2.5)	24(6.6)
D/C for Other Reasons	9 (2.5)	8 (2.2)
On study, missing data	0	1 (0.3)

Tabel C: Virologisk outcome ved uge 48, FDA Snapshot (<50 kopier/ml)³

Data for uge 96²

Andelen af deltagere der stoppede behandling tidligere af årsager ikke relateret til PDVF i uge 0-96 var 39 (11%) doravirine/lamivudin/tenofovir disoproxil (DOR/3TC/TDF) gruppen vs. 62 (17%) i efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxil (EFV/FTC/TDF) gruppen. I uge 0-96 var andelen af deltagere med PDVF 34 (9%) i doravirine/lamivudin/tenofovir disoproxil (DOR/3TC/TDF) gruppen vs. 28 (8%) i efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxil (EFV/FTC/TDF) gruppen.

5.1.2.3 Resistensudvikling

Resultater fra viral lægemiddelresistens test var tilgængelige for hhv. 13 DOR/3TC/TDF og 10 EFV/FTC/TDF deltagere, der mødte PDVF kriterierne, og hhv. 9 og 13 for de der stoppede tidligere uden PDVF (Tabel D). I DOR/3TC/TDF gruppen blev der fundet mutationer associeret med doravirine-resistens hos isolater fra 7 deltager (6 med 'non-response' og én 'rebound': 6 af isolaterne havde både genotypisk og fænotypisk resistens overfor doravirine (overdraget via V106 i 4 af tilfældene, i kombination med andre mutationer så som F227C) og efavirenz; ét af isolaterne havde doravirine-associeret resistens-mutation (Y318Y/F), men ingen fænotypisk resistens overfor doravirine eller efavirenz. Fem af de 7 isolater havde ligeledes genotypisk resistens overfor 3TC.

I EFV/FTC/TDF gruppen blev der fundet mutationer associeret til efavirenz-resistens hos isolater fra 12 deltagere (4 med 'non-response', 5 'rebound' og tre 'early discontinuation'): 11 isolater havde både genotypisk og fænotypisk resistens overfor efavirenz (overdraget gennem K103N hos 10 og G190E hos én); ét isolat havde genotypisk resistens overfor efavirenz (G190E), men ingen fænotypisk test ('phenotypic testing failed').

To isolater med resistens overfor efavirenz fastholdt ikke fænotypisk sensitivitet overfor doravirine: én havde G190E og én havde K103N/M230L. Fem af de 12 isolater havde genotypisk resistens overfor FTC.

	DOR/3TC/TDF (N = 364)			EFV/FTC/TDF (N = 364)		
	PDVF ^a	Discontinued Without PDVF	Total	PDVF ^a	Discontinued Without PDVF	Total
Number (%) of participants, n (%)	22 (6.0)	35 (9.6)	57 (15.7)	14 (3.8)	50 (13.7)	64 (17.6)
Genotype test reported, n (%)	13 (3.4)	9 (2.5)	22 (6.0)	10 (2.5)	13 (3.4)	23 (6.3)
Phenotype test reported, n (%)	13 (3.4)	9 (2.5)	22 (6.0)	9 (2.5)	12 (3.3)	21 (5.8)
Genotypic NNRTI resistance, n (%)	7 (1.9)	0	7 (1.9)	9 (2.5)	3 (0.8)	12 (3.3)
Phenotypic NNRTI resistance, n (%)	6 (1.6)	0	6 (1.6)	8 (2.2)	3 (0.8)	11 (3.0)
Genotypic NRTI resistance, n (%)	5 (1.4)	0	5 (1.4)	5 (1.4)	0	5 (1.4)
Phenotypic NRTI resistance, n (%)	5 (1.4)	0	5 (1.4)	4 (1.1)	0	4 (1.1)
Specific NNRTI resistance mutations detected	Y188L; Y318Y/F; V106I, F227C; V106V/I, H221H/Y, F227C; F227C; V106A, P225H, Y318Y/F; V106M/T, F227C/R			K103N; K103N, E138E/G; K103N; K103N; G190E; K103N; K103N, M230L; G190E; K103N, V108M, T369T/AW; K103N; K103N; K101K/N, K103N, P225P/H		
Specific NRTI resistance mutations detected	M41L, M184V; M184V; M184V; K65R; K65K/R, M184V			V118I, M184V; M184V; M184V; M184V, K219K/E; K65K/R, M184M/I		

Abbreviations: DOR/3TC/TDF, doravirine at 100 mg, lamivudine at 300 mg, and tenofovir disoproxil fumarate at 300 mg; EFV/FTC/TDF, efavirenz at 600 mg, emtricitabine at 200 mg, and tenofovir disoproxil fumarate at 300 mg; NNRTI, non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitor; NRTI, nucleoside reverse-transcriptase inhibitor; PDVF, protocol-defined virologic failure.
^aPDVF was defined as either confirmed HIV-1 RNA of >50 copies/mL after initial response of HIV-1 RNA of <50 copies/mL at any time during the study; confirmed HIV-1 RNA of >200 copies/mL at week 24 or week 36; or confirmed HIV-1 RNA of >50 copies/mL at week 48.

Tabel D: Behandlingsrelateret lægemiddelresistens, uge 48

Data for uge 96²

Resistensanalyse for uge 96 viser ikke yderligere viral resistens overfor doravirine mellem uge 48 og 96 (Tabel E). Andelen af deltagere med PDVF var hhv. 34 (9%) vs. 28 (8%) for DOR/3TC/TDF og EFV/FTC/TDF regimerne. Fordelingen mellem 'non-responder' og 'rebounder' er anført i nedenstående tabel.

	DOR/3TC/TDF (N=364) Week 0-96		EFV/FTC/TDF (N=364) Week 0-96	
	Non-responder	Rebounder	Non-responder	Rebounder
Resistance Analysis Population				
Participants discontinued early without PDVF, n (%)	39 (11%)		62 (17%)	
Participants with PDVF, n (%)	34 (9%)		28 (8%)	
	6	28	4	24
Resistance Analysis Results				
Resistance test successfully performed ¹ , n	34		33	
DOR resistance ²	6 (1.6%)		–	
NRTI resistance ²	5 (1.4%)		5 (1.6%)	
EFV resistance ²	–		13 (3.8%)	

Tabel E: Resistensanalyse ved uge 96.

¹ Analysen blev udført for at identificere både genotypisk og fænotypisk resistens.

² Repræsenterer deltagere med HIV-1 der havde både genotypisk og fænotypisk resistens for det respektive lægemiddel.

5.1.2.4 Bivirkninger

Andelen af 'enhver bivirkning' (any adverse events), 'lægemiddelrelaterede bivirkninger' (drug-related adverse events) og 'endt behandling/discontinuation grundet en bivirkning (discontinuation due to drug-related adverse event) var lavere i DOR/3TC/TDF gruppen sammenlignet med EFV/FTC/TDF gruppen (Tabel F). De mest almindelige årsager for at stoppe behandling var udslæt (10 EFV/FTC/TDF, 0 DOR/3TC/TDF) og CNS-relaterede events (9 EFV/FTC/TDF, 4 DOR/3TC/TDF). De mest almindelige lægemiddelrelaterede bivirkninger for hhv. DOR/3TC/TDF og EFV/FTC/TDF var svimmelhed (7% vs 32%), abnormale drømme (5% vs 9%), kvalme (5% vs 7%) og udslæt (2% vs 9%). For det primære safety endepunkt var andelen af deltagere med pre-specificerede neuropsykiatriske tilfælde ved uge 48 signifikant lavere i DOR/3TC/TDF gruppen sammenlignet med EFV/FTC/TDF gruppen i kategorierne svimmelhed (8,8% vs 37,1%; $P \leq 0,001$), søvnforstyrrelser ('sleep disorders/disturbances') (12,1% vs 25,2%; $P \leq 0,001$) samt ændret sensorium (4,4% vs 8,2%; $P = 0,033$) (Figur 3).

Andelen af deltagere der udgik af studiet grundet bivirkninger (all cause) var hhv. 3% (11/364) og 7% (24/364) for DOR/3TC/TDF og EFV/FTC/TDF. For de lægemiddelrelaterede bivirkninger var andelen 2% (8/364) og 6% (21/364).

	DOR/3TC/TDF QD		EFV/FTC/TDF QD		Treatment Difference
	(N = 364)		(N = 364)		% (95% CI)
Any AE	301	(83%)	330	(91%)	-8.0 (-13.0, -3.1)
Drug-related ^a AE	113	(31%)	229	(63%)	-31.9 (-38.6, -24.8)
Serious AE	13	(4%)	21	(6%)	-2.2 (-5.5, 0.9)
Drug-related serious AE	1	(<1%)	4	(1%)	-0.8 (-2.5, 0.5)
Deaths ^b	1	(<1%)	3	(1%)	-0.5 (-2.2, 0.8)
Discontinued due to AE	11	(3%)	24	(7%)	-3.6 (-6.9, -0.5)
Discontinued due to drug-related AE	8	(2%)	21	(6%)	-3.6 (-6.7, -0.8)
Neuropsychiatric AE (pre-specified)	86	(24%)	207	(57%)	-33.2 (-39.8, -26.4)
Most common adverse events (incidence $\geq 5\%$ in either treatment group) ^c					
Gastrointestinal disorders	120	(33%)	136	(37%)	-4.4 (-11.3, 2.5)
Diarrhea	39	(11%)	49	(13%)	-2.7 (-7.6, 2.0)
Nausea	28	(8%)	39	(11%)	-3.0 (-7.3, 1.2)
Vomiting	15	(4%)	27	(7%)	-3.3 (-6.9, 0.1)
General disorders	56	(15%)	53	(15%)	0.8 (-4.4, 6.1)
Fatigue	21	(6%)	22	(6%)	-0.3 (-3.8, 3.3)
Infections and infestations	183	(50%)	174	(48%)	2.5 (-4.8, 9.7)
Nasopharyngitis	39	(11%)	31	(9%)	2.2 (-2.1, 6.6)
Pharyngitis	20	(5%)	15	(4%)	1.4 (-1.8, 4.7)
Upper respiratory tract infection	33	(9%)	23	(6%)	2.7 (-1.2, 6.8)
Nervous system disorders	95	(26%)	177	(49%)	-22.5 (-29.3, -15.6)
Dizziness	32	(9%)	135	(37%)	-28.3 (-34.0, -22.5)
Headache	47	(13%)	45	(12%)	0.5 (-4.3, 5.4)
Somnolence	12	(3%)	27	(7%)	-4.1 (-7.6, -0.9)
Psychiatric disorders	62	(17%)	122	(34%)	-16.5 (-22.7, -10.2)
Abnormal dreams	17	(5%)	42	(12%)	-6.9 (-11.0, -3.0)
Insomnia	19	(5%)	32	(9%)	-3.6 (-7.4, 0.1)
Skin/subcutaneous tissue disorders	61	(17%)	95	(26%)	-9.3 (-15.3, -3.4)
Rash	17	(5%)	44	(12%)	-7.4 (-11.6, -3.5)

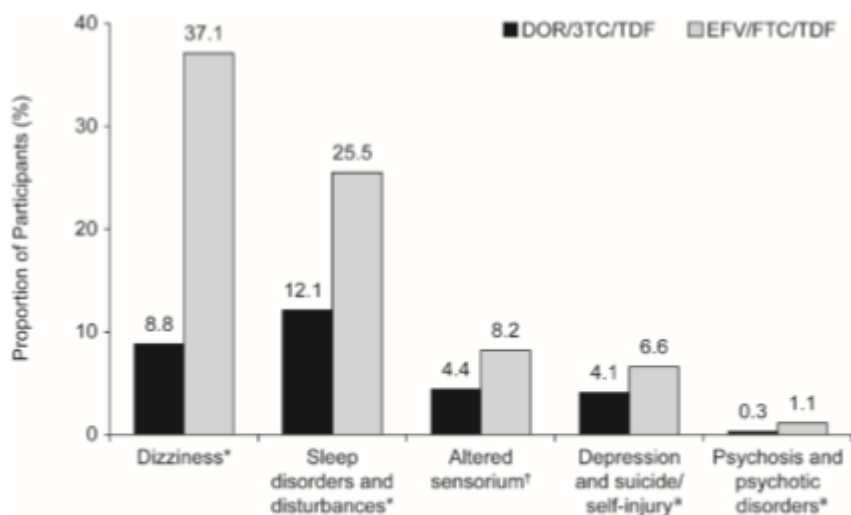
Abbreviations: AE, adverse event; CI, confidence interval; DOR/3TC/TDF, doravirine at 100 mg, lamivudine at 300 mg, and tenofovir disoproxil fumarate at 300 mg; EFV/FTC/TDF, efavirenz at 600 mg, emtricitabine at 200 mg, and tenofovir disoproxil fumarate at 300 mg; QD, once daily.

^aDetermined by the investigator to be related to study therapy.

^bNone of the deaths were considered related to study therapy.

^cCategory totals included all adverse events in the category, regardless of incidence.

Tabel F: Oversigt over rapporterede bivirkninger ved uge 48



Figur 3: Andelen af deltagere med neuropsykiatriske bivirkninger i de præ-specificerede kategorier ved uge 48.

Data fra 96 uger²

Resultaterne fra uge 96 viser hhv. 32% og 65% lægemiddelrelaterede bivirkninger (95% CL -33,0 (-39,6, -26,0)) for DOR/3TC/TDF vs. EFV/FTC/TDF. Ved uge 96 var der forsat signifikant forskel på de to regimer for følgende: 'Antal af bivirkninger', 'Lægemiddelrelaterede bivirkninger', 'Endt behandling grundet bivirkninger (lægemiddelrelateret)' (Tabel G).

	DOR/3TC/TDF (N=364)		EFV/FTC/TDF (N=364)		Difference in % estimate (95% CI)
	n	(%)	n	(%)	
≥1 AEs	321	(88%)	339	(93%)	-4.9(-9.3, -0.7)
Drug-related AEs	116	(32%)	236	(65%)	-33.0 (-39.6, -26.0)
Serious AEs	21	(6%)	30	(8%)	-2.5 (-6.3, 1.3)
Drug-related	1	(<1%)	4	(1%)	-0.8 (-2.5, 0.5)
Discontinued due to AE	11	(3%)	27	(7%)	-4.4 (-7.9, -1.2)
Drug-related	8	(2%)	24	(7%)	-4.4 (-7.7, -1.5)
Serious	2	(1%)	4	(1%)	-0.5 (-2.3, 1.0)
Serious drug-related	1	(<1%)	3	(1%)	-0.5 (-2.2, 0.8)
Deaths	0	(0%)	2	(1%)	-0.5 (-2.0, 0.5)

Tabel G: Oversigt over kliniske bivirkninger ved uge 96

De mest almindelig bivirkninger ved uge 96 er anført i nedenstående tabel (Tabel H).

	DOR/3TC/TDF (N=364)		EFV/FTC/TDF (N=364)		Difference in % estimate (95% CI)
	n	(%)	n	(%)	
Headache	57	(16%)	56	(15.4%)	0.3 (-5.0, 5.6)
Nasopharyngitis	50	(14%)	43	(12%)	1.9 (-3.0, 6.8)
Diarrhea	48	(13%)	58	(16%)	-2.7 (-7.9, 2.4)
Upper respiratory tract infection	41	(11%)	29	(8%)	3.3 (-1.0, 7.7)
Dizziness	37	(10%)	139	(38%)	-28.0 (-33.9, -22.1)
Nausea	31	(9%)	42	(12%)	-3.0 (-7.5, 1.4)
Insomnia	25	(7%)	38	(10%)	-3.6 (-7.8, 0.5)
Rash	20	(6%)	45	(12%)	-6.9 (-11.2, -2.8)
Abnormal dreams	18	(5%)	44	(12%)	-7.1 (-11.4, -3.2)

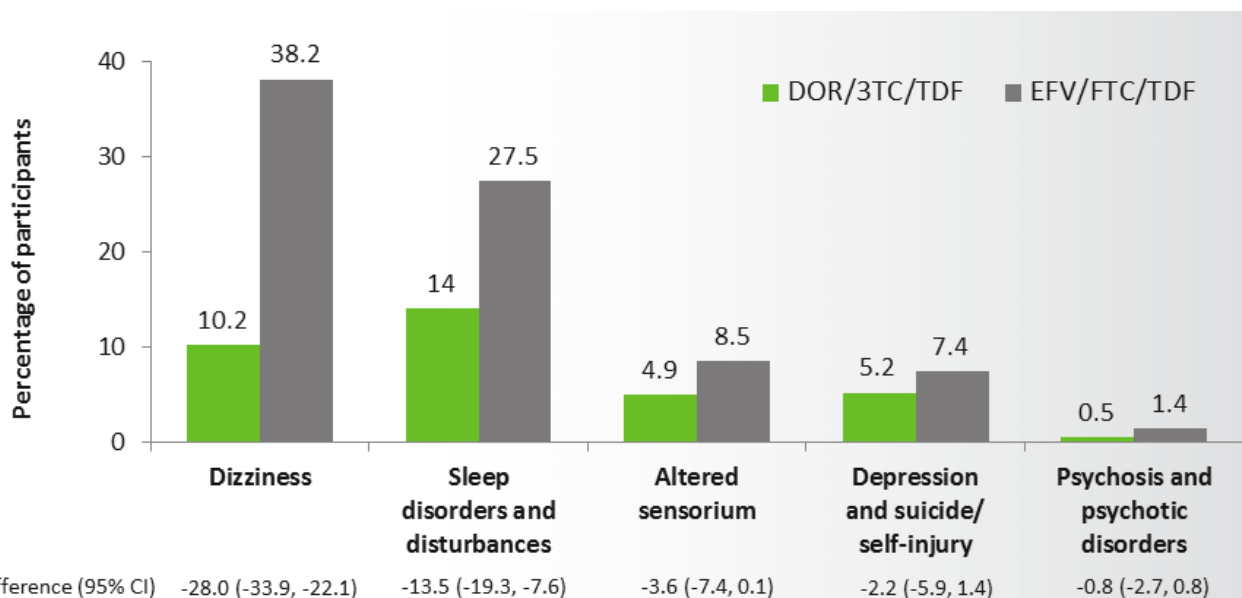
Tabel H: Oversigt over de mest almindelig bivirkninger ($\geq 10\%$ i én af grupperne) ved uge 96

I Tabel I fremgår de mest almindelig lægemiddelrelaterede bivirkninger ($\geq 2\%$ i én af grupperne) ved uge 96.

	DOR/3TC/TDF (N=364)		EFV/FTC/TDF (N=364)	
	n	(%)	n	(%)
Dizziness	25	(7%)	117	(32%)
Nausea	18	(5%)	25	(7%)
Abnormal dreams	18	(5%)	37	(10%)
Insomnia	16	(4%)	19	(5%)
Headache	14	(4%)	17	(5%)
Diarrhea	13	(4%)	21	(6%)
Fatigue	13	(4%)	11	(3%)
Somnolence	11	(3%)	25	(7%)
Nightmare	9	(3%)	15	(4%)
Vomiting	6	(2%)	11	(3%)
Rash	6	(2%)	31	(9%)
Sleep disorder	2	(1%)	9	(3%)

Tabel I: Oversigt over mest almindelig lægemiddelrelaterede bivirkninger ($\geq 2\%$ i én af grupperne) ved uge 96

Andelen af neuropsykiatriske bivirkninger er ligeledes opgjort ved uge 96 (Figur 4). Der var forsat signifikant forskel mellem de to behandlingsregimer for svimmelhed (95% CL -28,0 (-33,9, -22,1) og søvnforstyrrelser (95% CL -13,5 (-19,3, -7,6) for hhv. DOR/3TC/TDF vs. EFV/FTC/TDF.



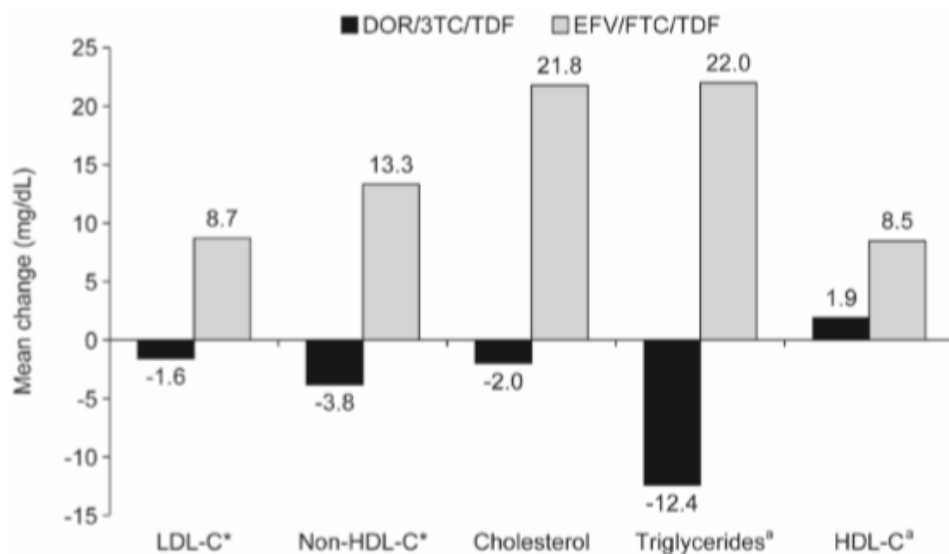
Figur 4: Prædefinerede neuropsykiatriske bivirkninger ved uge 96.

5.1.2.5 Livskvalitet

Der er ikke publiceret data indeholdende livskvalitet for doravirine.

5.1.2.6 Lipidprofil

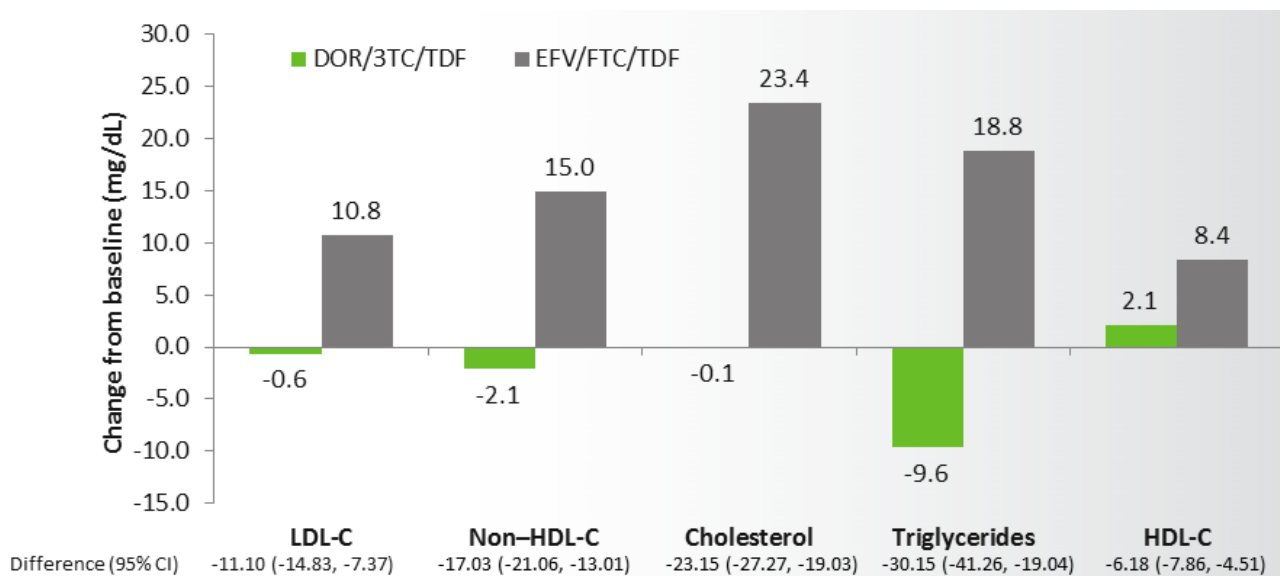
Resultaterne for LDL-C and non-HDL-C viste statistisk signifikant forskel (1-sidet $P < 0,0001$), med minimal ændringer (-1,6 og -3,8 mg/dL, respektivt) i DOR/3TC/TDF gruppen versus gennemsnitlig øgning (8,7 og 13,3 mg/dL, respektivt) i EFV/FTC/TDF gruppen (Figur 5). Den gennemsnitlige ændring fra baseline i total kolesterol/HDL-C ratio var -0,23 for DOR/3TC/TDF og -0,18 for EFV/FTC/TDF (forskel, -0,07; 95% CI, -0,21, 0,07). Lipid-sænkende behandling blev modificeret henover studiets 48 uger hos 2,2% (8/364) af DOR/3TC/TDF deltagerne og 2,5% (9/364) af EFV/FTC/TDF deltagerne (forskel, 0,3%; 95% CI, -2,7, 2,1).



Figur 5: Gennemsnitsændring i fastende lipid-niveauer fra baseline til uge 48.

Data fra 96 uger

Lipid-profilen ved uge 96 for de to regimer var tilsvarende data fra uge 48. Data fremgår af Figur 6.



Figur 6: Ændringer fra baseline af fastende lipider ved uge 96.

5.1.3 Comparative analyses

Se gennemgangen af den direkte sammenligning i DRIVE-AHEAD-studiet ovenfor samt Tabel A3a.

5.2 Klinisk spørgsmål 2

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

5.2.1 Præsentation af relevante studier

DRIVE-FORWARD⁴ er et randomiseret, kontrolleret, dobbeltblindet, multicenter, non-inferioritets fase III-studie. Patienterne modtog oral doravirine (100mg) eller darunavir (800mg) og ritonavir (100mg), i kombination med enten tenofovir (300mg) og emtricitabin (200mg) eller abacavir (600mg) og lamivudin (300mg), en gang dagligt i op til 96 uger. Primært endepunkt var andelen af patienter med plasma HIV-1 RNA mindre end 50 kopier/ml ved uge 48 defineret ud fra US Food and Drug Administration (FDA) snapshot algoritme. Studiets primære endepunkt blev mødt, idet andelen af behandlingsnaive HIV-1 inficerede patienter, der opnåede en non-inferiørt virologisk og immunologisk effekt ved behandling med DOR-regimet var sammenlignelig med DRV/r-regimet.

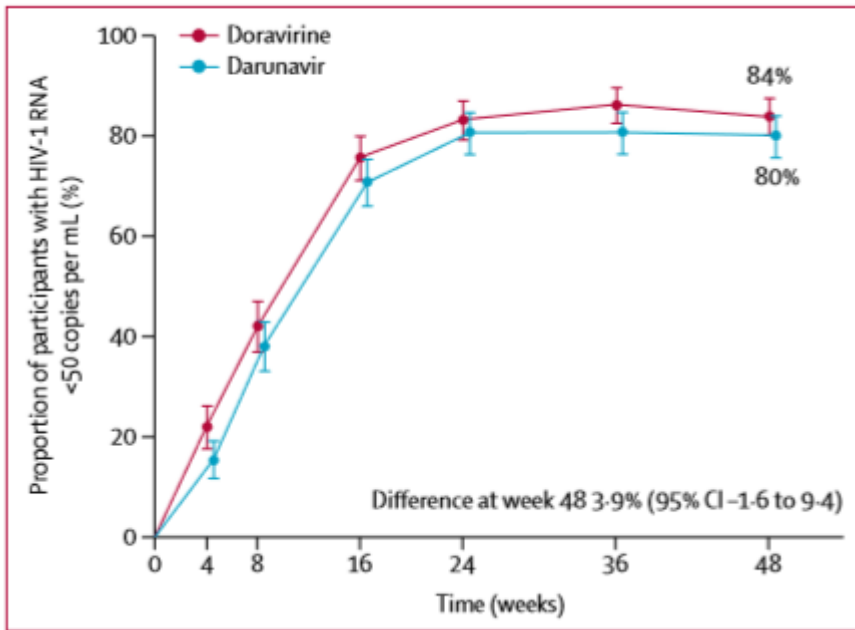
Til at imødekomme fagudvalgets ønske om at få tilgængelige data fra uge 96 præsenteret, er data fra DRIVE-FORWARD studiets 96 ugers data præsenteret under hvert af nedenstående punkter i forlængelse af data fra uge 48⁵. Data er på nuværende tidspunkt præsenteret som en oral på IAC (AIDS) 2018 kongressen men foreligger ikke som peer-reviewed artikel endnu. Studiet er en planlagt forlængelse af DRIVE-FORWARD med forsat dobbeltblinding af deltagerne. DRIVE-FORWARDS sekundære endepunkt indeholder andelen af deltagere med HIV-1 RNA <50 kopier pr. ml ved uge 96 (Se yderligere i Tabel A3).

5.2.2 Resultater pr. studie

5.2.2.1 Viral suppression

Ved uge 48 opnåede 321 (84%) ud af 383 deltagere i doravirine gruppen og 306 (80%) ud af 383 deltagere i Darunavir+ritonavir gruppen plasma HIV-1 RNA værdier på mindre end 50 kopier pr mL (forskel 3,9%, 95% CI -1,6 til 9,4, Figur 7). Resultaterne viste non-inferioritet af doravirine overfor darunavir+ritonavir. Tilsvarende resultater blev opnået i per-protokol analysen. Tabel J viser tilsvarende resultater de to behandlingsgrupper imellem for de virologiske resultater ved uge 48, defineret ved FDA snapshot.

Resultaterne for det sekundære virologiske endepunkt var konsistente med de primære endepunkter. Ved brug af 'observed failure approach' opnåede 321 (88%) ud af 364 deltagere i doravirine gruppen og 306 (86%) ud af 355 deltager i darunavir gruppen HIV-1 RNA på mindre end 50 kopier pr mL ved uge 48 (Appendix 4).



Figur 7: Andelen af deltagere med HIV-1 RNA mindre end 50 kopier/ml over tid.

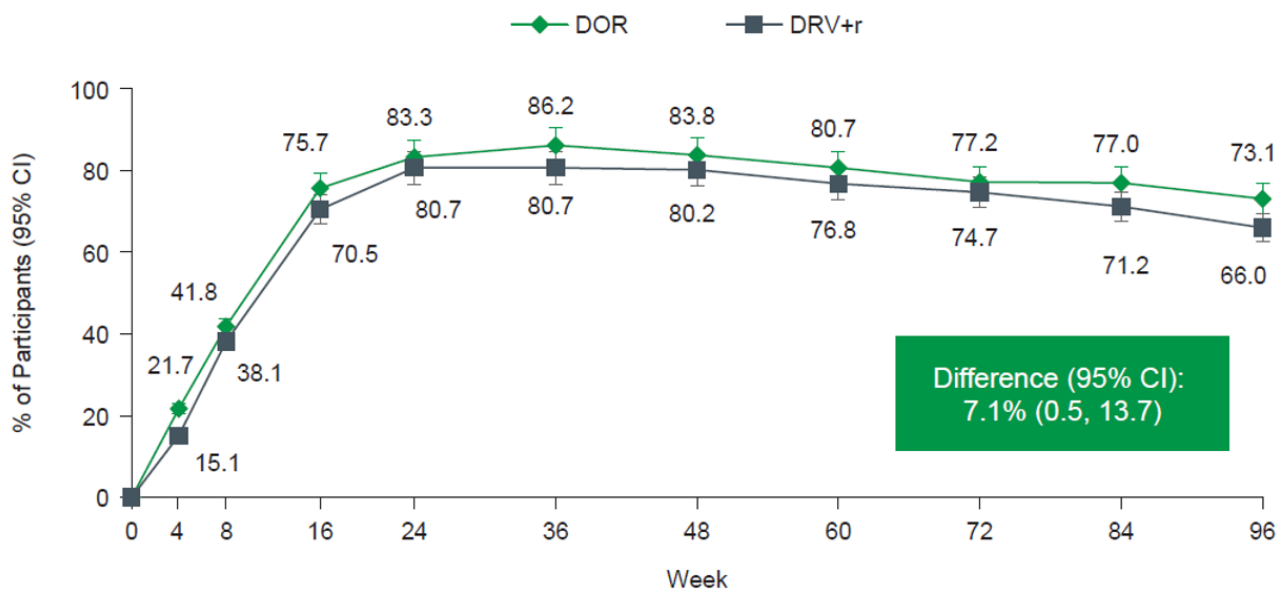
	Doravirine regimen (n=383)	Darunavir and ritonavir regimen (n=383)
HIV-1 RNA <50 copies per mL	321 (84%)	306 (80%)
HIV-1 RNA ≥50 copies per mL	43 (11%)	50 (13%)
HIV-1 RNA ≥50 copies per mL in week 48 window	12 (3%)	14 (4%)
Changed background therapy	0	1 (<1%)
Treatment discontinued before week 48 due to lack of efficacy	8 (2%)	11 (3%)
Treatment discontinued before week 48 for other reasons with last available HIV-1 RNA ≥50 copies per mL	23 (6%)	24 (6%)
No virological data available in the week 48 window	19 (5%)	27 (7%)
Discontinued study because of adverse event or death*	5 (1%)	11 (3%)
Discontinued study for other reasons†	11 (3%)	15 (4%)
On study but missing data in the week 48 window	3 (1%)	1 (<1%)

Data are n (%). Doravirine and ritonavir-boosted darunavir regimens were given with fixed-dose combinations of tenofovir and emtricitabine or abacavir and lamivudine. *Participants who discontinued treatment because of adverse event or death at any timepoint between day 1 and the end of the week 48 window if this resulted in no virological data on treatment during the specified window. †Other reasons include loss to follow-up, non-compliance with study drug, physician decision, pregnancy, protocol violation, and participant decision.

Tabel J: Virologiske resultater ved uge 48 (dag 295-378)

Data for uge 96⁵

Der var 383 deltagere i hvert af de to behandlingsregimer DOR + 2 NRTI vs. DRV+r + 2 NRTI, der valgte at fortsætte efter uge 48. For deltagere i DOR-gruppen opnåede 73,1 % HIV-1 RNA <50 kopier/ml vs. 66,0 % i DRV/r-gruppen (forskel 7,1 95% CL, 0,5, 13,7) (Figur 8). De to regimer er forsat non-inferiøre. Der blev ikke observeret signifikant forskel på tværs af subgruppernes baseline HIV-1 RNA, Baseline CKD4+ celletal eller de to NRTI-komponenter (TDF/FTC vs. ABC/3TC).



Figur 8: Andelen af deltagere med HIV-1 <50 kopier/ml (FDA Snapshot approach).

5.2.2.2 Viral svigt

Protokollen fra Medicinrådet angiver 'viralt svigt' som HIV-RNA ≥ 50 kopier/ml ved uge 48.

PDVF-definitionen som er anvendt i DRIVE-FORWARD er mere striks end den fra Medicinrådet anvendte, idet den indeholder, at deltagere med HIV-RNA ≥ 50 kopier/ml målinger undervejs i studiet, og ikke blot ved uge 48, blev udtaget fra studiet. Viralt svigt er i nedenstående derfor både angivet som andelen af deltagere med HIV-1 RNA ≥ 50 kopier/ml (FDA Snapshot Approach) og som PDVF anført i artiklen.

Andelen af deltagere med HIV-1 RNA ≥ 50 kopier/ml i uge 48 vinduet var hhv. 11 (43/383) og 13 (50/383) for DOR-regimet og DRV/r-regimet (Tabel K).

Virologisk svigt, defineret ved 'Protocol defined virological failure' (PDVF), er anført i assessment-rapporten. PDVF er i artiklen Molina et al defineret som følgende:

"Virological failure was defined as non-response (confirmed HIV-1 RNA of ≥ 200 copies per mL at week 24 or week 36, or confirmed HIV-1 RNA of ≥ 50 copies per mL at week 48) or rebound (confirmed HIV-1 RNA of ≥ 50 copies per mL after initial response [ie, <50 copies per mL] at any time during the study)".

Der blev registreret 19 (5,0%) i DOR gruppen vs. 24 (6,3%) i DRV/r gruppen (Tabel K)³. Deltagere der mødte kriterierne for virologisk svigt (PDVF) blev trukket ud af studiet uanset compliance med studiemedicinen.

	DOR (383)	DRV/r (383)
HIV-1 RNA <50 copies/mL	321 (83.8)	306 (79.9)
HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL	43 (11.2)	50 (13.1)
PDVF *	19 (5.0)	24 (6.3)
No Virologic Data at Week 48 Window	19 (5.0)	27 (7.0)
D/C due to AE or Death	5 (1.3)	11 (2.9)
D/C for Other Reasons	11 (2.9)	15 (3.9)
On study, missing data	3 (0.8)	1 (0.3)

Tabel K: Virologisk outcome ved uge 48, FDA Snapshot (<50 kopier/mL).

5.2.2.3 Resistensudvikling

19 (5%) ud af 383 deltagere i DOR gruppen og 24 (6%) ud af 383 deltagere i DRV/r gruppen havde PDVF ved uge 48, hvilket i de fleste tilfælde skyldtes virologisk 'rebound' efter et initial respons (Tabel L):

17 (89%) ud af 19 deltagere i DOR gruppen og 19 (79%) ud af 24 deltagere i DRV/r gruppen. På tidspunktet for bekræftelse af virologisk svigt havde 12 (63%) ud af 19 deltagere i DOR gruppen og 14 (58%) ud af 24 deltagere i DRV/r gruppen plasma HIV-1 RNA på mindre end 200 kopier pr mL.

Blandt deltagerne med virologisk 'rebound' havde 9 (53%) ud af 17 deltagere i DOR gruppen og 10 (53%) ud af 19 deltagere i DRV/r gruppen HIV-1 RNA på mindre end 100 kopier pr mL.

Der blev udført resistenstest for 15 ud af 43 deltagere med PDVF ved uge 48 (7 deltagere i DOR-gruppen og 8 i DRV/r-gruppen; appendix s.7). Ud af de tilbageværende 28 deltagere med PDVF blev 24 deltagere ikke testet, fordi de havde HIV-1 RNA mindre end 400 kopier/ml (11 deltagere i DOR-gruppen, 13 deltagere i DRV/r-gruppen), to deltagere i DRV/r-gruppen havde indsamlet deres prøver efter 'data cutoff', og to fik ikke indsamlet deres prøver grundet fejl fra studiesitets side (én deltager i hver gruppe).

Der blev ikke identificeret genotypiske eller fænotypiske mutationer associeret med resistens til doravirine i DOR-gruppen. For deltagere i DRV/r gruppen blev der identificeret polymorfiske mutationer i det virale protease gen hos tre deltagere (med ingen nedsat fænotypisk følsomhed overfor darunavir). Der blev ikke registreret genotypiske resistens mutationer eller fænotypisk resistens overfor emtricitabin, tenofovir, abacavir, eller lamivudin hos nogen af deltagerne i begge behandlingsgrupper.

En enkelt patient i DOR gruppen, der stoppede behandlingen grundet non-kompliance ved uge 24, udviklede resistens overfor doravirine (reverse transcriptase Val106Ile, His221Tyr, og Phe227Cys mutationer og en IC₅₀ 97 gange højere end vild-type virus IC₅₀) og emtricitabin (reverse transcriptase Met184Val mutation). Patienten mødte ikke kriterierne for PDVF, da der ikke blev indsamlet en bekræftende prøve. En anden patient, der stoppede behandlingen i uge 2 på grund af udslæt, blev identificeret som fænotypisk resistent (IC₅₀ 2,8 gang højere end vild-type virus). Der blev dog ikke identificeret resistente mutationer overfor doravirine eller andre NNRTI'er, og stigningen af IC₅₀ var minimal sammenlignet med patientens baseline værdi på 2,2 gange IC₅₀.

	Doravirine* (N=383) n (%)	Darunavir-ritonavir* (N=383) n (%)
Protocol-defined Virologic Failure [†]	19 (5%)	24 (6%)
Non-response	2 (<1%)	5 (1%)
Rebound	17 (4%)	19 (5%)
Successful genotype test performed	7 (2%)	8 (2%)
Primary NNRTI resistance	0	0
Primary NRTI resistance	0	0
Primary PI resistance	0	0 [‡]
Successful phenotype test performed	6 (2%)	8 (2%)
Any phenotypic drug resistance	0	0
Discontinued for reasons other than PDVF	40 (10%)	53 (14%)
Successful genotype test performed	2 (1%)	2 (1%)
Primary NNRTI resistance	1 (<1%)	0
Primary NRTI resistance	1 (<1%)	0
Primary PI resistance	0	0
Successful phenotype test performed	2 (1%)	3 (1%)
Any phenotypic drug resistance	2 (1%)	0
* Administered with TDF/FTC or ABC/3TC.		
[†] Virologic failure is defined as (1) Non-response: confirmed HIV-1 RNA \geq 200 c/mL at week 24 or week 36, or confirmed HIV-1 RNA \geq 50 c/mL at week 48; OR (2) Rebound: confirmed HIV-1 RNA \geq 50 c/mL after initial response of HIV-1 RNA <50 c/mL.		
[‡] Polymorphic mutations in the viral protease gene were identified in three participants in the darunavir group but were not associated with decreased phenotypic susceptibility to darunavir.		

Tabel L: Oversigt over behandlingsrelateret lægemiddelresistens (Tabellen er anført i supplementet til Molina et al.⁴).

Data for uge 96⁵

Resistensanalyse for uge 96 viser ikke yderligere viral resistens overfor doravirine mellem uge 48 og 96 (Tabel M). Andelen af deltagere med PDVF var hhv. 34 (9%) vs. 43 (11%) for DOR og DRV+r regimerne. Fordelingen mellem 'non-responder' og 'rebounder' er anført i nedenstående tabel. Fra uge 48 til 96 blev der rapporteret én non-responder mere i DOR-regimet (n=3), mens antallet var ændret i DRV+r regimet (n=5). Andelen af 'rebounder' steg fra hhv. 17 (4%) til 31 (8%) og fra 19 (5%) til 38 (9,9%).

	DOR (N=383) Week 0-96		DRV+r (N=383) Week 0-96	
Resistance Analysis Population				
Participants discontinued early without PDVF, n (%)	61 (16%)		71 (19%)	
Participants with PDVF, n (%)	34 (9%)		43 (11%)	
	Non-responder	Rebounder	Non-responder	Rebounder
	3	31	5	38
Resistance Analysis Results				
Genotype test successfully performed, n	15		20	
DOR resistance	2		–	
NRTI resistance	2		1	
PI resistance	–		0	

Tabel M: Resistensanalyse ved uge 96

- Én deltager i DOR-regimet udviklede resistens overfor doravirine (V106I, H221Y, F227C) og FTC (M184V) med >96-gange reduktion i fænotypisk følsomhed over for doravirine ved uge 24.
- Én deltager i DOR-regimet udviklede resistens overfor doravirine (V106I, P225Y/H) og FTC (V118I, M184I) med >95-gange reduktion i fænotypisk følsomhed over for doravirine ved uge 72.
- Én deltager i DRV+r-regimet udviklede fænotypisk resistens overfor 3TC FTC (>79-gange reduktion). Genotypetesten fejlede – PDFV ved uge 24.

5.2.2.4 Bivirkninger

Kliniske bivirkninger blev rapporteret af 307 (80%) ud af 383 deltagere i DOR gruppen og af 300 (78%) ud af 383 deltagere i DRV/r gruppen (Tabel N). Bivirkningerne blev vurderet relateret til studiebehandlingen for hhv. 117 (31%) og 123 (32%) af deltagerne. Den mest almindelige lægemiddelrelateret bivirkning var diarre (21 [5%] ud af 383 deltagere i DOR gruppen og 49 [13%] ud af 383 deltagere i DRV/r gruppen), kvalme (25 [7%] vs 29 [8%]), og hovedpine (23 [6%] vs 10 [3%]).

Der blev registreret en højere incidens af diarre i DRV/r gruppen sammenholdt med DOR gruppen. Derudover var der ikke klinisk relevante forskelle på de lægemiddelrelateret bivirkninger de to behandlingsgrupper imellem.

Andelen af tilfælde af udslæt var tilsvarende i de to behandlingsregimer, og de fleste af tilfældene var milde (21 deltagere i DOR gruppen og 27 deltagere i DRV/r gruppen). 3 deltagere stoppede behandlingen på grund af udslæt: to i DOR gruppen (én moderat og én svær/alvorlig) og én (moderat) i DRV/r gruppen. Der var ingen neuropsykiatriske tilfælde der resulterede i endt behandling og der blev ikke rapporteret suicidal adfærd i nogen af grupperne.

19 (5%) ud af 383 deltagere i DOR gruppen og 23 (6%) ud af 383 deltagere i DRV/r gruppen rapporterede alvorlige bivirkninger, men de blev vurderet som lægemiddelrelateret hos en enkelt deltager (<1%) i hver af grupperne: én deltager i DOR gruppen havde kvalme og opkast der forsvandt efter 4 dage uden dosisophør eller -ændring, og én deltager i DRV/r gruppen havde perifert ødem og blev trukket ud af studiet men kom sig efter 1-2 måneder.

En deltager (41 år gammel) i doravirine gruppen med kendt/tidligere tuberkulose, anfald (seizures), hypersensitivitet og hypertension, døde ca. 7 måneder inde i studieforløbet af ukendte årsager, der ikke

blev vurderet relateret til lægemidlet. På dag 222 (den sidst rapporterede dosis) rapporterede deltageren svimmelhed og kollapsede efterfølgende og døde i eget hjem. På dødstidspunktet var der igangværende milde muskelspasmer, mild hoste og mild diarre, men ingen anden forværring af helbredstilstanden.

Seks (2%) ud af 383 deltagere i DOR gruppen og 12 (3%) ud af 383 deltagere i DRV/r gruppen stoppede studiet på grund af bivirkninger, ud af disse var fire (1%) relateret til lægemidlet i DOR gruppen (kvalme [n=1], abdominal smerte og kvalme [n=1], og udslæt [n=2]) og for otte (2%) af deltagerene i DRV/R gruppen (abdominal smerte og hiatus hernia [n=1]; abdominal smerte, flatulence, og kvalme [n=1]; diarre [n=1]; øget alanin transaminase og aspartat transaminase [n=1]; øget alanin transaminase, øget aspartat aminotransferase, og kreatin fosforkinase [n=1]; perifert ødem [n=1]; pyrexia [n=1]; samt udslæt [n=1]). 'Kaplan-Meier product-limit' estimatet viste en mindre risiko for at udgå af studiet som et resultat af bivirkninger i DOR gruppen sammenlignet med DRV/r gruppen.

	Doravirine regimen (n=383)		Darunavir and ritonavir regimen (n=383)	
	All cause	Treatment-related	All cause	Treatment-related
Any adverse event	307 (80%)	117 (31%)	300 (78%)	123 (32%)
Serious adverse event	19 (5%)	1 (<1%)	23 (6%)	1 (<1%)
Discontinued due to adverse event*	6 (2%)	4 (1%)	12 (3%)	8 (2%)
Most common adverse events†				
Upper abdominal pain	19 (5%)	9 (2%)	10 (3%)	2 (1%)
Diarrhoea	54 (14%)	21 (5%)	86 (22%)	49 (13%)
Nausea	41 (11%)	25 (7%)	46 (12%)	29 (8%)
Fatigue	31 (8%)	18 (5%)	20 (5%)	8 (2%)
Nasopharyngitis	30 (8%)	0	39 (10%)	0
Upper respiratory infection	36 (9%)	0	23 (6%)	0
Back pain	21 (5%)	0	8 (2%)	0
Dizziness	19 (5%)	11 (3%)	15 (4%)	7 (2%)
Headache	53 (14%)	23 (6%)	41 (11%)	10 (3%)
Cough	19 (5%)	1 (<1%)	6 (2%)	0
Events of clinical interest				
Rash‡	28 (7%)	8 (2%)	32 (8%)	12 (3%)
Neuropsychiatric§	44 (11%)	22 (6%)	50 (13%)	19 (5%)

Data are n (%). Both regimens were administered with a fixed-dose combination of tenofovir and emtricitabine or abacavir and lamivudine. *The number of participants who discontinued in the doravirine group includes one participant who died and one who discontinued after week 48. †Incidence of 5% or more in either treatment group. ‡Two participants in the doravirine group and one participant in the darunavir group discontinued study treatment due to rash. §Neuropsychiatric events include disturbances in attention, dizziness, somnolence, abnormal dreams, confusion, depressed mood, depression, insomnia, major depression, nightmares, and psychotic disorder. No participants discontinued study treatment due to neuropsychiatric adverse events.

Table N: Oversigt over bivirkninger ved uge 48.

Data fra uge 96⁵

Andelen af bivirkninger ved uge 96 er anført nedenfor (Tabel O). Størstedelen af bivirkningerne var milde til moderate og blev af investigatorene vurderet som ikke-lægemedrelateret. Fra uge 48 til 96 udgik hhv. 0 og 1 i DOR vs. DRV/r-regimerne på grund af bivirkninger (ingen specifikke bivirkninger resulterede i behandlingsophør for >3 (0,8%) i hver af regimerne. Der blev rapporteret numerisk færre tilfælde af diarre i DOR-regimet vs. DRV/r-regimet (65 (17%) vs. 91 (23,8%)). Der blev rapporteret numerisk flere tilfælde af øvre-respiratoriske luftvejsinfektioner DOR-regimet vs. DRV/r-regimet (51 (13,3%) vs. 30 (7,8%)). Der var flere deltagere i DOR-regimet med forhøjet bilirubin-værdier (Grad 2: 1,8 % vs. 0,3%), men alle deltagerne på nær én havde forhøjet baseline bilirubin-værdier inden første dosis, og ingen af deltagerne udgik af studiet.

	DOR ^a N=383 n (%)	DRV+r ^a N=383 n (%)
Participants		
With ≥1 AE	324 (84.6)	317 (82.8)
With drug-related AE	123 (32.1)	123 (32.1)
With serious AE	27 (7.0)	33 (8.6)
Discontinued due to an AE ^c	6 (1.6)	13 (3.4)
Most common AEs (>10% in at least 1 study arm)		
Diarrhea	65 (17.0)	91 (23.8)
Nausea	45 (11.7)	52 (13.6)
Headache	57 (14.9)	46 (12.0)
Upper respiratory tract infection	51 (13.3)	30 (7.8)
Viral upper respiratory tract infection	44 (11.5)	50 (13.1)
AEs of clinical interest		
Rash ^b	36 (9.4)	37 (9.7)
Neuropsychiatric ^d	60 (15.7)	72 (18.8)
^a With TDF/FTC or ABC/3TC.		
^b Only 2 DOR participants and 1 DRV+r participant discontinued due to rash		
^c Most discontinuation occurred during the first 48 weeks; no specific AE resulted in discontinuation of >3 participants (0.8%) in either treatment group.		
^d Includes disturbance in attention, dizziness, somnolence, abnormal dreams, confusional state, depressed mood, depression, insomnia, major depression, nightmare, and psychotic disorder. No participants discontinued due to neuropsychiatric AEs.		

Tabel O: Oversigt over rapporterede bivirkninger ved uge 96.

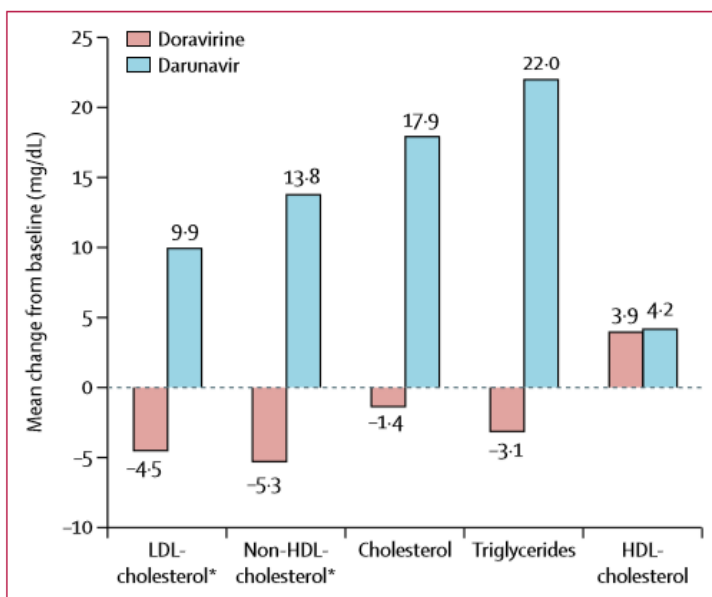
5.2.2.5 Livskvalitet

Der er ikke publiceret data indeholdende livskvalitet for doravirine.

5.2.2.6 Lipidprofil

Incidensen af grad 3 og 4 laboratorie abnormaliteter var tilsvarende for de to behandlingsregimer med undtagelse af øget LDL-kolesterol koncentration (grad 3), hvilket forekom hos én (<1%) deltager i doravirine gruppen sammenholdt med 9 (3%) deltagere i darunavir gruppen (forskel -2,5%, 95% CL -5,0 - -0,8) (Figur 9).

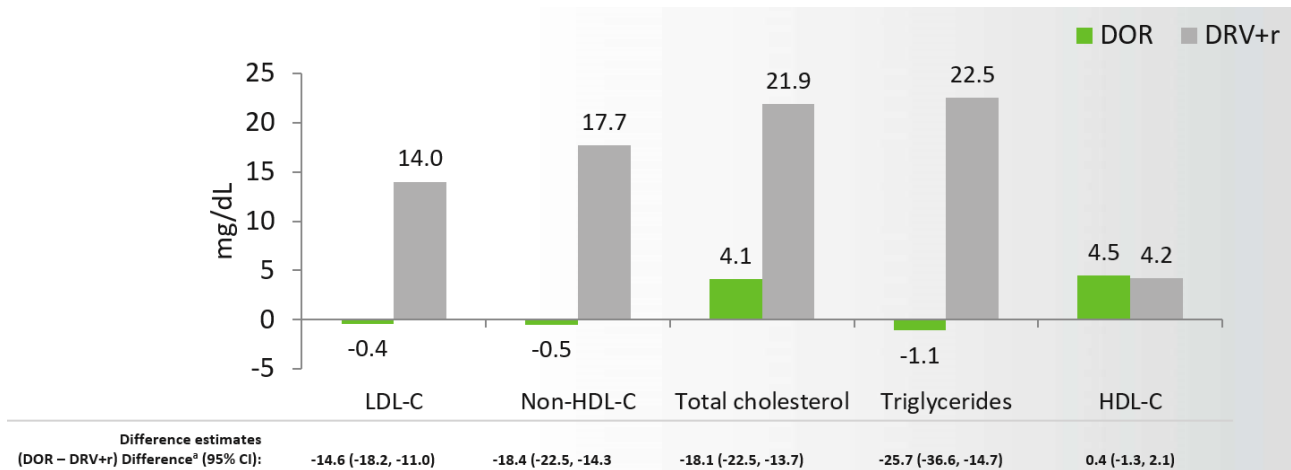
Seks (2%) ud af 383 deltagere i DOR gruppen og fire (1%) ud af 383 i DRV/r gruppen startede lipid-sænkende behandling i løbet af de første 48 uger af studiet.



Figur 9: Ændringer fra baseline i fastende lipid-koncentrationer ved uge 48.

Data fra uge 96

Lipid-profilen for de to regimer ved uge 96 fremgår af nedenstående figur (Figur 10). Der var signifikant forskel for parametrene LDL-kolesterol, non-HDL-kolesterol, kolesterol og triglycerider.



Figur 10: Ændringer fra baseline i fastende lipid-koncentrationer ved uge 96.

^a Forskel (DOR – DRV/r) med 95% CI for behandlingsforskel beregnet ud fra en ANOCOVA model.

5.2.3 Comparative analyses

Se gennemgangen af den direkte sammenligning i DRIVE-FORWARD-studiet ovenfor samt Tabel A3a.

6 References

1. Orkin, C, Squires, K.E, Molina, J-M, Sax, P.E, Wong, W-W, Sussmann, O, Kaplan, R., Lupinacci, L, Rodgers, A, Xu, X, Lin, G, Kumar, S, Sklar, P, Nguyen, B-Y, Hanna, G.J, Hwang, C, Martin, E.A, 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. *Clinical Infectious Diseases*. 2018; XX(XX):1-10.
2. Orkin, C, Squires, K.E, Molina, J-M, Sax, P.E, Wong, W-W, Sussmann, O, Lin, G., Kumar, S, Hanna, G.J, Hwang, C, Martin, E, Teppler, H. Doravirine/Lamivudine/Tenofovir DF continues to be non-inferior to Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir DF in treatment-naïve adults with HIV-1 infection: Week 96 results of the DRIVE-AHEAD trial. *IDWeek 2018*, October 3-7, 2018, San Francisco.
3. Delstrigo samt Pifeltro European Public Assessment Report (EPAR). Vil blive tilgængelig på: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field_ema_web_categories%253Aname_field/Human/ema_group_types/ema_medicine?search_api_views_fulltext
4. Molina, J-M, Squires, K.E, Sax, P.E, Cahn, P, Lombaard, J, DeJesus, E, Lai, M-T, Xu, X, Rodgers, A, L, Lupinacci, L, Kumar, S, Sklar, P, Nguyen, B-Y, Hanna, G.J, Hwang, C. Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 (DRIVE-FORWARD): 48-week results of a randomized, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2018. March;5 (5): e199-e264.
5. Molina, J-M, Squires, K.E, Sax, P.E, Cahn, P, Lombaard, J, DeJesus, E, Lai, M-T, Xu, X, Rodgers, A, L, Lupinacci, L, Kumar, S, Sklar, P, Nguyen, B-Y, Hanna, G.J, Hwang, C, Martin, E. Doravirine (DOR) versus Ritonavir-boosted Darunavir (DRV+r): 96-week results of the randomized, double-blind, phase 3 DRIVE-FORWARD noninferiority trial. *IAS 2018*, Amsterdam, Abstract #LBPEB017.

7 Appendices

Literature search

Table A1 Inclusion and exclusion criteria

Inclusion criteria	Population: Adults with HIV-1 Intervention(s): doravirine Comparator(s): efavirenz, darunavir+ritonavir Outcomes: HIV-RNA <50 copies/ml Settings (if applicable): Study design: Phase III study, open-label and double-blind, randomised, non-inferiority Language restrictions: English Other search limits or restrictions applied:
Exclusion criteria	Population: Children and young adults with HIV-1 Intervention(s): Comparator(s): Outcomes: Settings (if applicable): Study design: Language restrictions: Other search limits or restrictions applied:

Main characteristics of included studies

Study characteristics

Table A2 Main study characteristics

Trial name	Comparison of MK-1439A and ATRIPLA™ in Treatment-Naive Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1)-Infected Participants (MK-1439A-021)
NCT number	NCT02403674
Objective	Studiet er et non-inferioritets fase III studie, der sammenligner den antivirale effekt af doravirine overfor efavirenz ved 48 og 96 uger målt på HIV-1 RNA < 50 kopier/ml.
Publications – title, author, journal, year	Orkin C. 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. <i>Clinical Inf. Diseases</i> (2018). Doravirine/Lamivudine/Tenofovir DF continues to be non-inferior to Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir DF in treatment-naïve adults with HIV-1 infection: Week 96 results of the DRIVE-AHEAD trial. Orkin C. et al. IDWeek 2018, October 3-7, 2018, San Francisco.
Study type and design	DRIVE-AHEAD er et randomiseret, kontrolleret, dobbeltblindet, multicenter, non-inferioritets fase III-studie i behandlingsnaive voksne med HIV-1 virus. Patienterne blev randomiseret (1:1) to enten DOR/3TC/TDF (plus placebo for EFV/FTC/TDF) eller EFV/FTC/TDF (plus placebo for DOR/3TC/TDF)
Follow-up time	Der er planlagt en forlængelse af studiet på 96 uger, hvilket gør den totale varighed af studiet til ca. 4 år.
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Is HIV-1 positive as determined by a positive result on an enzyme-immunoassay, has screening plasma HIV-1 RNA (determined by the central laboratory) ≥1000 copies/mL within 45 days prior to the treatment phase of this study, and has HIV treatment indicated based on physician assessment • Has never received antiretroviral therapy (ART) • Is highly unlikely to either become pregnant or impregnate a partner <p>Exclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Has a history or current evidence of any condition, therapy, laboratory abnormality, or other circumstance that might confound results of the study • Is a user of recreational or illicit drugs or has a recent history of alcohol/drug abuse • Has been treated for a viral infection other than HIV-1 (e.g., hepatitis B) with an agent that is active against HIV-1 • Has participated in a study with an investigational drug/device within 30 days prior to Screening

	<ul style="list-style-type: none"> • Has used systemic immunosuppressive therapy or immune modulators within 30 days prior to treatment in this study or is anticipated to need them during the course of the study • Has a current (active) diagnosis of acute hepatitis due to any cause (note: participants with chronic hepatitis B and C may enter the study as long as they fulfill all entry criteria, have stable liver function tests, and have no significant impairment of hepatic synthetic function) • Is a female who is pregnant, breastfeeding, or expecting to conceive • Is a female and is expecting to donate eggs or is male and is expecting to donate sperm (investigators will provide appropriate guidance regarding egg and/or sperm donation after completion of the study treatment regimen) • Has evidence of decompensated liver disease manifested by the presence of or a history of ascites, esophageal or gastric variceal bleeding, hepatic encephalopathy or other signs or symptoms of advanced liver diseases, or has liver cirrhosis and a Child-Pugh Class C score or Pugh-Turcotte (CPT) score > 9
Intervention	Efavirenz/FTC/TDF, 1 gang/daglig i 96 uger. 364 patienter indgik i komparatorarmen.

Baseline characteristics	Table 1. Baseline Characteristics		
		DOR/3TC/TDF (N=364)	EFV/FTC/TDF (N=364)
Age (years), Median (range)	32.0 (18, 70)	30.0 (18, 69)	
Male, n (%)	305 (83.8)	311 (85.4)	
Race, n (%)			
White	177 (48.6)	170 (46.7)	
Black or African American	67 (18.4)	68 (18.7)	
Asian	59 (16.2)	65 (17.9)	
Other ^a	61 (16.8)	61 (16.8)	
Hispanic or Latino	126 (34.6)	120 (33.0)	
Region, n (%)			
Africa	37 (10.2)	27 (7.4)	
Asia/Pacific	59 (16.2)	62 (17.0)	
Europe	88 (24.2)	94 (25.8)	
Latin America	89 (24.5)	87 (23.9)	
North America	91 (25.0)	94 (25.8)	
CD4+ T-cell Count (cells/mm ³)			
Median (range)	414 (19, 1399)	388 (19, 1452)	
≤50 cells/mm ³ , n (%)	9 (2.5)	10 (2.7)	
>50 and ≤200 cells/mm ³ , n (%)	35 (9.6)	36 (9.9)	
>200 cells/mm ³ , n (%)	320 (87.9)	318 (87.4)	
Plasma HIV-1 RNA			
Median (range), log ₁₀ copies/mL	4.4 (2.4, 6.1)	4.5 (2.6, 6.4)	
≤100,000 copies/mL, n (%)	291 (79.9)	282 (77.5)	
>100,000 copies/mL, n (%)	73 (20.1)	82 (22.5)	
≤500,000 copies/mL, n (%)	354 (97.3)	346 (95.1)	
>500,000 copies/mL, n (%)	10 (2.7)	18 (4.9)	
History of AIDS, n (%)	46 (12.6)	53 (14.6)	
Hepatitis B and/or C ^b	11 (3.0)	9 (2.5)	
Viral Subtype, n (%)			
Subtype B	232 (63.7)	253 (69.5)	
Subtype Non-B	130 (35.7)	111 (30.5)	

^aOther includes multiracial and American Indian or Alaska Native.
^bEvidence of hepatitis B surface antigen or evidence of HCV RNA by PCR quantitative test.

Primary and secondary endpoints

Primært endepunkt var

1. andelen af patienter med plasma HIV-1 RNA mindre end 50 kopier/ml ved uge 48 defineret ud fra US Food and Drug Administration (FDA) snapshot algoritme.

Sekundært endepunkt er anført nedenfor:

1. Percentage of Participants With HIV-1 RNA <50 Copies/mL at Week 96 [Time Frame: Week 96]
2. Percentage of Participants With HIV-1 RNA <40 Copies/mL at Week 48 [Time Frame: Week 48]
3. Percentage of Participants With HIV-1 RNA <40 Copies/mL at Week 96 [Time Frame: Week 96]
4. Change From Baseline in CD4 Cell Counts at Week 48 [Time Frame: Baseline (Day 1) and Week 48]

	<ol style="list-style-type: none"> 5. Change From Baseline in CD4 Cell Counts at Week 96 [Time Frame: Baseline (Day 1) and Week 96] 6. Percentage of Participants Experiencing ≥ 1 AE [Time Frame: Up to Week 48] 7. Percentage of Participants Discontinuing From Study Medication Due to an AE(s) [Time Frame: Up to Week 48] 8. Percentage of Participants With Tier-2 Neuropsychiatric AEs [Time Frame: Up to Week 48] 9. Change From Baseline in Fasting LDL-C at Week 48 [Time Frame: Baseline (Day 1) and Week 48] 10. Change From Baseline in Fasting Non-HDL-C at Week 48 [Time Frame: Baseline (Day 1) and Week 48] 11. Change From Baseline in Fasting Cholesterol at Week 48 [Time Frame: Baseline (Day 1) and Week 48] 12. Change From Baseline in Fasting Triglycerides at Week 48 [Time Frame: Baseline (Day 1) and Week 48] 13. Change From Baseline in Fasting HDL-C at Week 48 [Time Frame: Baseline (Day 1) and Week 48] 14. Percentage of Participants With HIV-1 RNA Below the Limit of Quantification (BLoQ) at Week 48 [Time Frame: Week 48] 15. Percentage of Participants With HIV-1 RNA BLoQ at Week 96 [Time Frame: Week 48] 16. Plasma Concentration of Doravirine at Week 48 [Time Frame: 0 hours post-dose and 2 hours post-dose on Week 48]
Method of analysis	<p>FDA snapshot approach blev anvendt til at vurdere det primære endepunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> -All missing data were treated as failures regardless of the reason -The difference between treatment groups and associated 95% confidence interval (CI) were calculated using the stratum-adjusted Mantel-Haenszel method -DOR/3TC/TDF was considered non-inferior to EFV/FTC/TDF if the lower bound of the two-sided 95% CI was greater than -10 percentage points
Subgroup analyses	

Main characteristics of included studies

Study characteristics

Table A3 Main study characteristics
(Complete this table for each included study.)

Trial name	A Phase 3 Multicenter, Double-Blind, Randomized, Active Comparator-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Doravirine (MK-1439) 100 mg Once Daily Versus Darunavir 800 mg Once Daily Plus Ritonavir 100 mg Once Daily, Each in Combination With TRUVADA™ or EPZICOM™/KIVEXA™, in Treatment-Naïve HIV-1 Infected Subjects
NCT number	NCT02275780
Objective	Studiet er et non-inferioritets fase III studie, der sammenligner den antivirale effekt af doravirine overfor boosted darunavir ved 48 og 96 uger målt på HIV-1 RNA < 50 kopier/ml.
Publications – title, author, journal, year	Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 (DRIVE-FORWARD): 48-week results of a randomized, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. Molina J.M. et al. Lancet HIV 2018. Doravirine (DOR) versus Ritonavir-boosted Darunavir (DRV/r): 96-week results of the randomized, double-blind, phase 3 DRIVE-FORWARD noninferiority trial. Molina J.M et al. IAS 2018, Amsterdam, Abstract #LBPEB017.
Study type and design	Randomiseret, kontrolleret, dobbeltblindet, multicenter, non-inferioritets fase III-studie fordelt på 125 kliniske centre i 15 lande (heraf tre danske centre, Hvidovre, Rigshospitalet og Skejby).
Follow-up time	Der er planlagt en forlængelse af studiet på 96 uger, hvilket gør den totale varighed af studiet til ca. 4 år.
Population (inclusion and exclusion criteria)	Inclusion Criteria: <ul style="list-style-type: none"> • Is HIV-1 positive and has HIV treatment indicated based on physician assessment. • Has received no (0 days of) antiretroviral therapy (ART), including investigational antiretroviral agents. • Is considered clinically stable with no signs or symptoms of active infection for at least 2 weeks prior to the start of treatment. • Female is highly unlikely to become pregnant, or male is highly unlikely to impregnate a partner because they are not of reproductive potential or agree to practice abstinence or use acceptable contraception for up to 14 days after the last dose of study drug. • Eligibility for the Study Extension 1 at the Week 96 visit: 1) completed the Week 96 visit, 2) derived benefit from participation through Week 96 in the opinion of the investigator, 3) is a clinically-appropriate candidate for an additional 96 weeks of treatment with the Study Extension regimen. • Eligibility for the Study Extension 2 at the Week 192 visit: 1) completed the Week 192 visit, 2) derived benefit from participation through Week 192 in the opinion of the investigator, 3) is a clinically-

	<p>appropriate candidate for 96 weeks of treatment with the Study Extension regimen.</p> <p>Exclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uses or has had a recent history of using recreational or illicit drugs. • Has been treated for a viral infection other than HIV-1, such as hepatitis B, with an agent that is active against HIV-1. • Has documented or known resistance to study drugs including doravirine, darunavir, ritonavir, emtricitabine, tenofovir, abacavir and/or lamivudine. • Has participated in a study with an investigational compound/device within the prior month or anticipates doing so during this study. • Has used systemic immunosuppressive therapy or immune modulators within the prior 30 days or anticipates doing so during this study. • Has significant hypersensitivity or other contraindication to any of the components of the study drugs. • Has a current (active) diagnosis of acute hepatitis due to any cause. • Is pregnant, breastfeeding or expecting to conceive at any time during the study. • Female who expects to donate eggs, or male who expects to donate sperm at any time during the study.
Intervention	<p>Darunavir (800mg) boosted med ritonavir (100mg) i kombination med en fast-dosering tenofovir (300mg) og emtricitabine (200mg) eller abacavir (600mg) og lamivudine (300mg) samt én placebo-tablet for at skjule behandlings-regimet, én gang dagligt i op til 96 uger. 383 patienter modtog mindst én dosis.</p>
Baseline characteristics	

	Doravirine regimen (n=383)	Darunavir and ritonavir regimen (n=383)
Sex		
Men	319 (83%)	326 (85%)
Women	64 (17%)	57 (15%)
Race		
White	280 (73%)	280 (73%)
Black	86 (22%)	88 (23%)
Asian	7 (2%)	7 (2%)
Other*	10 (3%)	7 (2%)
Ethnic origin		
Hispanic or Latino	93 (24%)	86 (22%)
Region		
Europe	170 (44%)	179 (47%)
North America	140 (37%)	146 (38%)
South America	38 (10%)	33 (9%)
Africa	23 (6%)	22 (6%)
Asia-Pacific	12 (3%)	3 (1%)
Median age, years	33.0 (27-41)	34.0 (27-43)
Median CD4 count (cells per µL)	410 (299-550)	393 (257-547)
CD4 count (cells per µL)		
≤200	42 (11%)	67 (17%)
>200	341 (89%)	316 (83%)
Median HIV-1 RNA log ₁₀ copies per mL	4.4 (4.0-4.9)	4.4 (4.0-4.8)
HIV-1 RNA concentration†		
≤100 000 copies per mL	300 (78%)	308 (80%)
>100 000 copies per mL	83 (22%)	74 (19%)
Previous AIDS diagnosis	36 (9%)	37 (10%)
NRTI component‡		
Tenofovir and emtricitabine	333 (87%)	335 (87%)
Abacavir and lamivudine	50 (13%)	48 (13%)
Hepatitis B or C positive‡	11 (3%)	18 (5%)
HIV viral subtype		
Subtype B	266 (69%)	272 (71%)
Subtype non-B	117 (31%)	111 (29%)
<p>Data are n (%) or median (IQR). Doravirine and ritonavir-boosted darunavir treatment were given with a fixed-dose combination of tenofovir and emtricitabine or abacavir and lamivudine. NRTI= nucleoside reverse transcriptase inhibitor. * Other includes multiracial, American Indian, Alaska Native, Native Hawaiian, and Pacific Islanders. †Stratification factor for randomisation. ‡Presence of hepatitis B surface antigen or presence of hepatitis C virus RNA was assessed by PCR quantitative tests.</p>		
Primary and secondary endpoints	<p>Primært endepunkt var andelen af patienter med plasma HIV-1 RNA mindre end 50 kopier/ml ved uge 48 defineret ud fra US Food and Drug Administration (FDA) snapshot algoritme. Sekundært endepunkt var HIV-1 RNA mindre end 40 kopier/ml og ændring fra baseline i CD4 celletal.</p> <p>Primary Outcome Measures:</p>	

	<ol style="list-style-type: none"> 1. Percentage of participants achieving HIV-1 RNA <50 copies/mL at Week 48 [Time Frame: Week 48] <p>Secondary Outcome Measures:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Percentage of participants achieving HIV-1 RNA <50 copies/mL at Week 96 [Time Frame: Week 96] 2. Change from baseline in cluster of differentiation 4 (CD4) cell counts at Week 48 [Time Frame: Baseline and Week 48] 3. Change from baseline in CD4 cell counts at Week 96 [Time Frame: Baseline and Week 96] 4. Change from baseline in fasting low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) at Week 48 [Time Frame: Baseline and Week 48] 5. Change from baseline in fasting non-high density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C) at Week 48 [Time Frame: Baseline and Week 48] 6. Change from baseline in fasting high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) at Week 48 [Time Frame: Baseline and Week 48] 7. Change from baseline in fasting total cholesterol at Week 48 [Time Frame: Baseline and Week 48] 8. Change from baseline in fasting triglycerides at Week 48 [Time Frame: Baseline and Week 48] 9. Percentage of participants with any adverse event (AE) [Time Frame: Up to 14 day post study (up to 98 weeks)] 10. Percentage of participants with any serious adverse event (SAE) [Time Frame: Up to 14 day post study (up to 98 weeks)] 11. Percentage of participants with any drug-related AE [Time Frame: Up to 14 day post study (up to 98 weeks)] 12. Percentage of participants with any SAE and drug-related AE [Time Frame: Up to 14 day post study (up to 98 weeks)] 13. Percentage of participants who discontinued treatment due to an AE [Time Frame: Up to 96 weeks] 14. Percentage of Participants Achieving HIV-1 RNA <40 copies/mL at Week 48 [Time Frame: Week 48] 15. Percentage of Participants Achieving HIV-1 RNA <40 copies/mL at Week 96 [Time Frame: Week 96]
Method of analysis	<p>Assessment of the primary efficacy endpoint used the FDA snapshot approach, which treats all missing data as treatment failures regardless of the reason, including early discontinuation of study therapy. The difference between treatment groups in the proportion of participants achieving HIV-1 RNA of less than 50 copies per mL and the associated 95% CIs were calculated by the stratum-adjusted Mantel-Haenszel method with the difference weighted by the harmonic mean of the sample size per arm for each stratum. The</p>

	secondary and exploratory virological endpoints were analysed using the same method as the primary endpoint. SAS software (version 9.3 or 9.4; SAS Institute, Cary, NC, USA) was used for all analyses.
Subgroup analyses	

Results per study

Table A3a Fixed dose combination of doravirine/lamivudine/TDF is non-inferior to efavirenz/emtricitabine/TDF in treatment-naïve adults with HIV-1 infection: week 48 results of the Phase 3 DRIVE-AHEAD study

Trial name:				DRIVE-AHEAD – Doravirine vs. efavirenz						
NCT number:				NCT02403674						
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/Relativ risk	95% CI	P value	
HIV-1 RNA <50 kopier/ml (FDA snapshot) ¹	DOR	364	307 (84,3 %)	3,5	-2,0 – 9,0		1,004	0,976-1,116		
	EFV	364	294 (80,8 %)							

			<p>The prespecified non-inferiority margin was -10%. With 340 participants per treatment arm, the trial had 90% power to demonstrate that DOR/3TC/TDF is non-inferior to EFV/FTC/TDF on the primary endpoint, at the 1-sided 2.5% alpha-level, assuming a true response rate of 80% for both arms.</p> <p>Relative risk was used to estimate the relative difference in effect.</p> <p>(note this is a positive outcome).</p>																
<p>HIV-1 RNA <40 kopier/ml (FDA snapshot)^{1,3}</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 20%;">DOR</td> <td style="width: 10%;">364</td> <td style="width: 10%;">305 (83,8 %)</td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> </tr> <tr> <td>EFV</td> <td>364</td> <td>290 (79,7 %)</td> <td>4,1</td> <td>-1,5 – 9,7</td> <td>1,052</td> <td>0,982-1,127</td> <td></td> </tr> </table>	DOR	364	305 (83,8 %)						EFV	364	290 (79,7 %)	4,1	-1,5 – 9,7	1,052	0,982-1,127				<p>Secondary and exploratory efficacy endpoints included HIV-1 RNA of <40 copies/mL, HIV-1 RNA of <200 copies/mL (analyzed using the same approach as described for the primary Endpoint – see above).</p>
DOR	364	305 (83,8 %)																	
EFV	364	290 (79,7 %)	4,1	-1,5 – 9,7	1,052	0,982-1,127													

							Relative risk was used to estimate the relative difference in effect. (note this is a positive outcome).
HIV-1 RNA ≥ 50 kopier/ml (FDA Snapshot Approach)	DOR EFV	364 364	39 (10,7 %) 37 (10,2 %)	0,5	1,054	0,688- 1,615	The difference in absolute effect is calculated by simple subtraction of the outcomes of two treatment groups. CI was not possible to calculate. Relative risk was used to estimate the relative difference in effect.
Viral svigt (PDVF) ^{1,a}	DOR EFV	364 364	22 (6,0 %) 14 (3,8 %)	2,2	1,571	0,817- 3,022	The difference in absolute effect is calculated by simple subtraction of the outcomes of two treatment groups. CI was not possible to calculate. Relative risk was used to estimate the relative difference in effect.
Resistens udvikling – genotypisk NNRTI resistens ¹	DOR EFV	364 364	7 (1,9%) 12 (3,3)	-1,4	0,583	0,232- 1,464	The difference in absolute effect is calculated by simple subtraction of the outcomes of two treatment groups.

							CI was not possible to calculate. Relative risk was used to estimate the relative difference in effect.	
Resistens udvikling – fænotypisk NNRTI resistens ¹	DOR EFV	364 364	6 (1,6) 11 (3,0)	-1,4		0,545	0,204- 1,458	The difference in absolute effect is calculated by simple subtraction of the outcomes of two treatment groups. CI was not possible to calculate. Relative risk was used to estimate the relative difference in effect.
Alvorlige lægemiddelrelaterede bivirkninger ¹	DOR EFV	364 364	1 (<1 %) 4 (1 %)	-0,8	-2,5 – 0,5	[0,25	0,028- 2,226]	Safety analyses included all randomized participants who received at least 1 dose of a study medication. Treatment differences and 95% CIs were calculated using Miettinen and Nurminen’s method, with <i>P</i> values provided for dizziness, sleep disorders/disturbances, and altered sensorium only.

							Due to a low number of observations, relative risk is not considered meaningful.	
Behandlingsophør grundet bivirkninger ¹	DOR EFV	364 364	11 (3,0 %) 24 (6,6 %)	-3,6	-6,9 - -0,5	0,458	0,228- 0,921	Safety analyses included all randomized participants who received at least 1 dose of a study medication. Treatment differences and 95% CIs were calculated using Miettinen and Nurminen's method, with <i>P</i> values provided for dizziness, sleep disorders/disturbances, and altered sensorium only. Relative risk was used to estimate the relative difference in effect.
Ikke- alvorlige lægemiddelrelatede bivirkninger ¹	DOR EFV	364 364	113 (31 %) 229 (63 %)	-31,9	-38,6 - -24,8	0,493	0,415- 0,586	Safety analyses included all randomized participants who received at least 1 dose of a study medication. Treatment differences and 95% CIs were calculated using

									Miettinen and Nurminen's method, with <i>P</i> values provided for dizziness, sleep disorders/disturbances, and altered sensorium only. Relative risk was used to estimate the relative difference in effect.
Svimmelhed ¹	DOR EFV	364 364	32 (9 %) 135 (37 %)	-28,3	-34,0 - -22,5	P<0,001	0,237	0,166- 0,339	Safety analyses included all randomized participants who received at least 1 dose of a study medication. Treatment differences and 95% CIs were calculated using Miettinen and Nurminen's method, with <i>P</i> values provided for dizziness, sleep disorders/disturbances, and altered sensorium only. Relative risk was used to estimate the relative difference in effect.
Søvnforstyrrelser ^{1,3}	DOR EFV	364 364	44 (12,1%) 93 (25,5 %)	-13,5	-19,1 - -7,9	P<0,001	0,473	0,341- 0,657	Safety analyses included all randomized participants who

								received at least 1 dose of a study medication. Treatment differences and 95% CIs were calculated using Miettinen and Nurminen's method, with <i>P</i> values provided for dizziness, sleep disorders/disturbances, and altered sensorium only. Relative risk was used to estimate the relative difference in effect.
Insomnia ¹	DOR EFV	364 364	19 (5%) 32 (9%)	-3,6	-7,4 - 0,1	0,594	0,343- 1,028	Safety analyses included all randomized participants who received at least 1 dose of a study medication. Treatment differences and 95% CIs were calculated using Miettinen and Nurminen's method, with <i>P</i> values provided for dizziness, sleep disorders/disturbances, and altered sensorium only. Relative risk was used to estimate the relative difference in effect.

<p>Abnormale drømme¹</p> <table border="0"> <tr> <td>DOR</td> <td>364</td> <td>17 (5%)</td> </tr> <tr> <td>EFV</td> <td>364</td> <td>42 (12%)</td> </tr> </table>	DOR	364	17 (5%)	EFV	364	42 (12%)	<p>-6,9 -11,0 – -3,0</p>	<p>0,405 0,235-0,698</p>	<p>Safety analyses included all randomized participants who received at least 1 dose of a study medication. Treatment differences and 95% CIs were calculated using Miettinen and Nurminen’s method, with <i>P</i> values provided for dizziness, sleep disorders/disturbances, and altered sensorium only.</p> <p>Relative risk was used to estimate the relative difference in effect.</p>
DOR	364	17 (5%)							
EFV	364	42 (12%)							
<p>Ændret sensorium^{1,3}</p> <table border="0"> <tr> <td>DOR</td> <td>364</td> <td>16 (4,4 %)</td> </tr> <tr> <td>EFV</td> <td>364</td> <td>30 (8,2 %)</td> </tr> </table>	DOR	364	16 (4,4 %)	EFV	364	30 (8,2 %)	<p>-3,8 -7,6 - -0,3 P=0,033</p>	<p>0,533 0,296-0,961</p>	<p>Safety analyses included all randomized participants who received at least 1 dose of a study medication. Treatment differences and 95% CIs were calculated using Miettinen and Nurminen’s method, with <i>P</i> values provided for dizziness, sleep disorders/disturbances, and altered sensorium only.</p>
DOR	364	16 (4,4 %)							
EFV	364	30 (8,2 %)							

							Relative risk was used to estimate the relative difference in effect.
Gns. ændring i LDL-kolesterol fra baseline (mg/dl) ³	DOR EFV	330 305	-1,6 (22,1 SD) +8,7 (25,5 SD)	-10,0	-13,5 - -6,5	P<0,0001	The change from baseline in fasting lipid levels was a secondary safety endpoint and was analyzed using analysis of covariance (ANCOVA) models adjusted by baseline lipid level and treatment group; inferential testing for statistical significance for between-treatment comparisons was pre-specified for low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and non-high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) only. It was not possible to calculate the relative effect.
Gns. ændring i non-HDL-kolesterol fra baseline (mg/dl) ³	DOR EFV	333 314	-3,8 (22,6 SD) +13,3 (28,8 SD)	-17,0	-20,9 - -13,2	P<0,0001	The change from baseline in fasting lipid levels was a secondary safety endpoint and was

							analyzed using analysis of covariance (ANCOVA) models adjusted by baseline lipid level and treatment group; inferential testing for statistical significance for between-treatment comparisons was pre-specified for low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and non-high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) only. It was not possible to calculate the relative effect.
Gns. ændring i total kolesterol (fastende) ³	DOR EFV	333 314	-1,97 (25,7 SD) 21,8 (30,7 SD)	-23,4	-27,6 - -19,32	Nps*	The change from baseline in fasting lipid levels was a secondary safety endpoint and was analyzed using analysis of covariance (ANCOVA) models adjusted by baseline lipid level and treatment group; inferential testing for statistical significance

							for between-treatment comparisons was pre-specified for low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and non-high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) only. It was not possible to calculate the relative effect.
Gns. ændring i triacylglycerider ³	DOR EFV	333 314	-12,4 (67,3 SD) 22,0 (93,0 SD)	-35,96	-47,1 – 24,8	Nps*	The change from baseline in fasting lipid levels was a secondary safety endpoint and was analyzed using analysis of covariance (ANCOVA) models adjusted by baseline lipid level and treatment group; inferential testing for statistical significance for between-treatment comparisons was pre-specified for low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and non-high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) only.

							It was not possible to calculate the relative effect.
Gns. ændring i HDL-kolesterol (fastende) ³	DOR EFV	333 314	1,86 (9,6 SD) 8,5 (10,6 SD)	-6,47	-7,97- -4,96	Nps*	The change from baseline in fasting lipid levels was a secondary safety endpoint and was analyzed using analysis of covariance (ANCOVA) models adjusted by baseline lipid level and treatment group; inferential testing for statistical significance for between-treatment comparisons was pre-specified for low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and non-high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) only. It was not possible to calculate the relative effect.

^a PDVF was defined as either confirmed HIV-1 RNA of ≥50 copies/mL after initial response of HIV-1 RNA of <50 copies/mL at any time during the study; confirmed HIV-1 RNA of ≥200 copies/ mL at week 24 or week 36; or confirmed HIV-1 RNA of ≥50 copies/mL at week 48

*Nps = not pre-specified for statistical testing

Table A3b Results of study “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”

Trial name:		DRIVE-FORWARD – Doravirine vs. boosted darunavir								
NCT number:		NCT02275780								
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/Relativ Risiko	95% CI	P value	
HIV-1 RNA <50 kopier/ml (FDA snapshot) ⁴	DOR	383	321 (83,8 %)	3,9	-1,6 - 9,4		1,049	0,981-1,121	Assessment of the primary efficacy endpoint used the FDA snapshot approach, which treats all missing data as treatment failures regardless of the reason, including early discontinuation of study therapy. Participants who changed background NRTI therapy after week 2 with HIV-1 RNA of 50 copies per mL or higher at the time of switch were counted as treatment failures at subsequent visits. The difference between	
	DRV/r	383	306 (79,9 %)							

							<p>treatment groups in the proportion of participants achieving HIV-1 RNA of less than 50 copies per mL and the associated 95% CIs were calculated by the stratumadjusted Mantel-Haenszel method with the difference weighted by the harmonic mean of the sample size per arm for each stratum.</p> <p>Relative risk was used to estimate the relative difference in effect.</p> <p>(note this is a positive outcome)</p>
HIV-1 RNA <40 kopier/ml (FDA snapshot) ³	DOR	383	319 (83,3 %)				
	DRV/r	383	303 (79,1 %)	4,2	-1,4 - 9,7	1,053	0,984-1,127
							<p>The secondary and exploratory virological endpoints were analysed using the same method as the primary endpoint (see above).</p> <p>Relative risk was used to estimate the</p>

							relative difference in effect. (note this is a positive outcome)
HIV-1 RNA ≥ 50 kopier/ml (FDA Snapshot Approach)	DOR DRV/r	383 383	43 (11 %) 50 (13 %)	-2	0,86	0,587- 1,26	The difference in absolute effect is calculated by simple subtraction of the outcomes of two treatment groups. CI was not possible to calculate. Relative risk was used to estimate the relative difference in effect.
Viral svigt defineret som PDVF ⁴	DOR DRV/r	383 383	19 (5 %) 24 (6 %)	-1	0,792	0,441- 1,422	The difference in absolute effect is calculated by simple subtraction of the outcomes of two treatment groups. CI was not possible to calculate. Relative risk was used to estimate the relative difference in effect.
Resistens udvikling – genotypisk lægemiddelresistens* ⁴	DOR DRV/r	7 8	0 0	N/A			The difference in absolute effect was not possible to calculate. CI was not possible to calculate.

								It was not possible to calculate the relative effect.
Resistens udvikling – fænotypisk lægemiddelresistens*4	DOR DRV/r	6 8	0 0	N/A				The difference in absolute effect was not possible to calculate. CI was not possible to calculate. It was not possible to calculate the relative effect.
Alvorlige lægemiddelrelaterede bivirkninger ^{4,3}	DOR DRV/r	383 383	1 (0,3 %) 1 (0,3 %)	0,0	-1,2 – 1,2	[1	0,063- 15,931]	The safety analyses used the all-participants as-treated population, defined as all randomly assigned participants who received at least one dose of study treatment with participants included in the treatment group for the regimen they received. The proportions of participants with any adverse event, drug-related or serious adverse events, and discontinuation

							because of an adverse event were summarised with between-treatment differences and 95% CIs calculated with the Miettinen and Nurminen method. Due to a low number of observations, relative risk is not considered meaningful.
	DOR	383	6 (1,6 %)				The safety analyses used the all-participants as-treated population, defined as all randomly assigned participants who received at least one dose of study treatment with participants included in the treatment group for the regimen they received. The proportions of participants
	DRV/r	383	12 (3,1 %)				
Behandlingsophør grundet bivirkninger**4,3				-1,6	-4 – 0,6	0,5	0,19-1,319

							with any adverse event, drug-related or serious adverse events, and discontinuation because of an adverse event were summarised with between-treatment differences and 95% CIs calculated with the Miettinen and Nurminen method. Relative risk was used to estimate the relative difference in effect.	
	DOR	383	117 (30,5 %)					
	DRV/r	383	123 (32,1 %)					
Ikke- alvorlige lægemiddelrelaterede bivirkninger ⁴				-1,6	-8,1 – 5,0	0,951	0,771-1,173	The safety analyses used the all-participants as-treated population, defined as all randomly assigned participants who received at least one dose of study treatment with participants included in the treatment group for the regimen they received.

								<p>The proportions of participants with any adverse event, drug-related or serious adverse events, and discontinuation because of an adverse event were summarised with between-treatment differences and 95% CIs calculated with the Miettinen and Nurminen method.</p> <p>Relative risk was used to estimate the relative difference in effect.</p>
Diarre ^{4,3}	DOR DRV/r	383 383	54 (14,1 %) 86 (22,5 %)	-8,4	-13,8- -2,9	0,628	0,461- 0,856	<p>The safety analyses used the all-participants as-treated population, defined as all randomly assigned participants who received at least one dose of study treatment with</p>

			<p>participants included in the treatment group for the regimen they received.</p> <p>The proportions of participants with any adverse event, drug-related or serious adverse events, and discontinuation because of an adverse event were summarised with between-treatment differences and 95% CIs calculated with the Miettinen and Nurminen method.</p> <p>Relative risk was used to estimate the relative difference in effect.</p>						
<p>Gns. ændring i LDL-kolesterol fra baseline (fastende)³</p> <table border="0"> <tr> <td>DOR</td> <td>326</td> <td>-4,5 (20,6 SD)</td> </tr> <tr> <td>DRV/r</td> <td>318</td> <td>9,9 (27,3 SD)</td> </tr> </table>	DOR	326	-4,5 (20,6 SD)	DRV/r	318	9,9 (27,3 SD)	<p>-14,6 -18,2 - -11,1 P<0,0001</p>		<p>The change from baseline in fasting lipids was analyzed with ANCOVA models adjusted by baseline fasting lipid</p>
DOR	326	-4,5 (20,6 SD)							
DRV/r	318	9,9 (27,3 SD)							

			concentrations and treatment group. The treatment difference and 95% CI were calculated for all lipid parameters; p values for the between-treatment comparison were calculated for LDL-cholesterol and non-HDL-cholesterol only to test the hypothesis that doravirine is superior to ritonavir-boosted darunavir. For participants with missing lipid data, the last lipid observation after randomisation was carried forward. For participants who changed lipid-lowering therapy during the study, the last lipid observation before the change was carried forward for later timepoints.
--	--	--	--

							It was not possible to calculate the relative effect.
Gns. ændring i non-HDL-kolesterol fra baseline (fastende) ³	DOR DRV/r	329 325	-5,3 (23,3 SD) 13,8 (31,1 SD)	-19,3	-23,3 - -15,4	P<0,0001	The change from baseline in fasting lipids was analyzed with ANCOVA models adjusted by baseline fasting lipid concentrations and treatment group. The treatment difference and 95% CI were calculated for all lipid parameters; p values for the between-treatment comparison were calculated for LDL-cholesterol and non-HDL-cholesterol only to test the hypothesis that doravirine is superior to ritonavir-boosted darunavir. For participants with missing lipid data, the last lipid observation after randomisation was carried forward. For participants who changed lipid-

							lowering therapy during the study, the last lipid observation before the change was carried forward for later timepoints. It was not possible to calculate the relative effect.
Gns. ændring i total kolesterol (fastende) ³	DOR DRV/r	329 325	-1,4 (25,5 SD) 17,9 (33,95 SD)	-19,5	-23,8 - -15,2	Nps***	The change from baseline in fasting lipids was analyzed with ANCOVA models adjusted by baseline fasting lipid concentrations and treatment group. The treatment difference and 95% CI were calculated for all lipid parameters; p values for the between-treatment comparison were calculated for LDL-cholesterol and non-HDL-cholesterol only to test the hypothesis that

			<p>doravirine is superior to ritonavir-boosted darunavir. For participants with missing lipid data, the last lipid observation after randomisation was carried forward. For participants who changed lipid-lowering therapy during the study, the last lipid observation before the change was carried forward for later timepoints.</p> <p>It was not possible to calculate the relative effect.</p>						
<p>Gns. ændring i triacylglycerider (fastende)³</p> <table border="0"> <tr> <td>DOR</td> <td>329</td> <td>-3,1 (68,8 SD)</td> </tr> <tr> <td>DRV/r</td> <td>325</td> <td>22,0 (92,6 SD)</td> </tr> </table>	DOR	329	-3,1 (68,8 SD)	DRV/r	325	22,0 (92,6 SD)	<p>-27,9 -38,7 - -17,0 Nps***</p>		<p>The change from baseline in fasting lipids was analyzed with ANCOVA models adjusted by baseline fasting lipid concentrations and treatment group. The treatment difference and 95% CI were calculated for all lipid</p>
DOR	329	-3,1 (68,8 SD)							
DRV/r	325	22,0 (92,6 SD)							

							<p>parameters; p values for the between-treatment comparison were calculated for LDL-cholesterol and non-HDL-cholesterol only to test the hypothesis that doravirine is superior to ritonavir-boosted darunavir. For participants with missing lipid data, the last lipid observation after randomisation was carried forward. For participants who changed lipid-lowering therapy during the study, the last lipid observation before the change was carried forward for later timepoints.</p> <p>It was not possible to calculate the relative effect.</p>
Gns. ændring i HDL-kolesterol (fastende) ³	DOR DRV/r	329 325	3,9 (10,6 SD) 4,2 (11,0 SD)	-0,15	-1,75 – 1,45	Nps***	The change from baseline in fasting lipids was analyzed

			<p>with ANCOVA models adjusted by baseline fasting lipid concentrations and treatment group. The treatment difference and 95% CI were calculated for all lipid parameters; p values for the between-treatment comparison were calculated for LDL-cholesterol and non-HDL-cholesterol only to test the hypothesis that doravirine is superior to ritonavir-boosted darunavir. For participants with missing lipid data, the last lipid observation after randomisation was carried forward. For participants who changed lipid-lowering therapy during the study, the last lipid observation before the change was</p>
--	--	--	---

			<p>carried forward for later timepoints.</p> <p>It was not possible to calculate the relative effect.</p>
--	--	--	---

*Resistenstest blev udført for 15 af de 48 patienter, der havde PDVF ved uge 48, 7 i DOR-gruppen og 8 i DRV/r-gruppen. Af de tilbageværende 24 med PDVF, blev 24 ikke testet for resistens, da de havde HIV-1 RNA <400 kopier/ml (11 i DOR-gruppen, 13 i DRV/r-gruppen), 2 patienter i DRV/r-gruppen havde deres prøver indsamlet efter 'data cutoff', og to havde ikke prøver indsamlet grundet fejl på klinisk site (*site error*), én deltager i hver gruppe.

**Antallet af patienter der stoppede behandling grundet bivirkninger i doravirine-gruppen inkluderer én patient der døde (ej studierelateret) og én patient der stoppede efter uge 48.

*** Not pre-specified for statistical testing

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

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

Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe se bilag 1

Indhold

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

Forkortelser

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

1 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af doravirin som mulig standardbehandling af patienter med hiv-1-infektion. Protokollen forholder sig til doravirin både som enkeltstof og som kombinationstablet. I protokollen angives en definition af populationer, komparator og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning, samt de metoder der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende doravirin modtaget den 15. juni 2018.

Protokollen danner grundlaget for den endelige ansøgning for vurderingen af den kliniske merværdi af doravirin sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse mellem doravirin og de specificerede komparatorer af både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder (se tabel 1). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen.

2 Baggrund

Hiv-infektion er en kronisk infektion med human immundefektvirus (hiv), som primært overføres seksuelt og via blod. Hiv angriber immunforsvaret ved at inficere CD4-positive T-hjælper lymfocytter (kaldet CD4-celler), som er en type af hvide blodlegemer og en del af immunforsvaret. Behandles infektionen ikke, forårsager virus, at CD4-cellerne ødelægges, og mængden af CD4-celler falder. En aftagende mængde af CD4-celler medfører en tiltagende svækkelse af immunforsvaret, som resulterer i, at den inficerede person udvikler aids og slutteligt dør [1].

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

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

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

2.1 Nuværende behandling

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

Patienter med hiv-1-infektion behandles med kombinationsbehandlinger bestående af tre antiretrovirale midler. De antiretrovirale lægemidler virker på de proteiner, som hiv-partiklen indeholder, og som er nødvendige for hiv-partiklens syntese og fortsatte evne til at inficere nye CD4-celler. De mest hyppigt anvendte antiretrovirale midler kan inddeles i fire forskellige grupper efter virkningsmekanisme:

Nukleosid- og nukleotid-revers-transkriptasehæmmere (NRTIs) er nukleotid-/nukleosidanaloger, som hæmmer hiv revers-transkriptase, en hiv-specifik RNA-afhængig DNA-polymerase, som omsætter det virale RNA til DNA, hvorved det kan inkorporeres i værtscellen. Idet nukleotid-/nukleosidanalogerne indsættes af

DNA-polymerasen, inhiberes DNA-syntesen. Gruppen inkluderer lægemidlerne lamivudine, abacavir, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamid og emtricitabine [5].

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

Integrasehæmmere inhiberer aktiviteten af den hiv-kodede integrase og hæmmer herved integration af hiv-DNA i værtens DNA. Gruppen inkluderer dolutegravir, raltegravir, elvitegravir. Elvitegravir gives i kombination med boosterens cobicistat, som øger eksponeringen for og derved virkningen af CYP3A-substrater som elvitegravir [6].

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

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

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

2.2 Doravirin

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

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

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

3 Kliniske spørgsmål

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

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

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

3.1 Klinisk spørgsmål 1

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

Population

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

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

Intervention

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

Komparator

Efavirenz sammen med to NRTI'er.

Effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål.

3.2 Klinisk spørgsmål 2

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

Population

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

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

Intervention

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

Komparator

Darunavir/ritonavir sammen med to NRTI'er.

Effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål.

3.3 Valg af effektmål

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

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

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

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskelle (absolutte værdier)
Viral suppression	Kritisk	Alvorlige symptomer	Andel af patienter, der opnår plasma hiv RNA < 50 kopier/ml iht. til FDA's snapshotanalyse efter 48 uger.	5 procentpoint
Viralt svigt	Kritisk	Alvorlige symptomer	Andel af patienter, der har hiv RNA > 50 kopier/ml ved uge 48 (i per protokolanalyse).	3 procentpoint
Resistensudvikling	Kritisk	Alvorlige symptomer	Andel af patienter, der udvikler resistens.	2 procentpoint
Bivirkninger	Kritisk	Alvorlige bivirkninger	Andel af patienter med alvorlige bivirkninger af studiemedicinen.	2 procentpoint
	Vigtigt	Alvorlige bivirkninger	Andel af patienter med behandlingsophør pga. uønskede hændelser ved 48 uger.	5 procentpoint
	Vigtigt	Ikke-alvorlige bivirkninger	Andel af patienter med ikke-alvorlige bivirkninger af studiemedicinen.	10 procentpoint
	Vigtig	Ikke-alvorlige bivirkninger og symptomer	Kvalitativ vurdering af specifikke bivirkninger som beskrevet i produktresuméerne, herunder hvor der er betydelige forskelle i forekomst.	Narrativ vurdering
Livskvalitet	Vigtig	Helbredsrelateret livskvalitet	Forskelle i ændring fra baseline i global scores på SF-36 efter 48 uger.	0,5 SD point

* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid.

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

Kritiske effektmål

Antiretroviral virkning (hiv-RNA)

Ved tidlig behandling med moderne effektive antiretrovirale behandlingsregimer forventes det ikke, at en patient med hiv-infektion oplever alvorlige kliniske symptomer inden for tidsrammen af et klinisk forsøg. Derfor er surrogatmålet hiv-RNA blevet den gyldne standard for at måle den antiretrovirale virkning af et behandlingsregime. Mængden af hiv-RNA i plasma er et mål for viral replikation. Suppression af hiv-RNA er et etableret surrogatmål for forbedring af kliniske endepunkter [9–11].

Både FDA og EMA anbefaler at benytte andelen af patienter, der opnår og fortsat har viral suppression, til at måle effekten af antiretrovirale behandlingsregimer [9,10]. EMA og FDA anbefaler, at viral suppression måles ved at benytte den lavest målbare grænse for hiv-RNA. FDA har udviklet en snapshotalgoritme til at opgøre effekten af antiretrovirale midler. Den antiretrovirale virkning vil i denne rapport vurderes på to måder, dels ved FDA-snapshotalgorithms mål for ”viral suppression”, defineret som hiv-RNA < 50 kopier/ml ved uge 48 og dels ved algoritmens ”virale svigt”, defineret som hiv-RNA \geq 50 ved uge 48. Hvis data er tilgængelige fra 96 eller 144 uger ønskes disse også præsenteret.

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

FDA-snapshotalgorithms mål for andelen af patienter, der opnår hiv-RNA < 50 kopier/ml ved uge 48, giver et samlet estimat af behandlingens ydeevne. Grænsen ved 50 kopier/ml afspejler den mest almindelige detektionsgrænse ved laboratorieundersøgelser. Udover patienter, der har en hiv-RNA \geq 50 kopier/ml, kan patienter heller ikke registreres som havende hiv-RNA < 50 kopier/ml, hvis de har skiftet behandling eller ikke har fået målt hiv-RNA inden for det rette tidsrum, uanset deres hiv-RNA-niveau.

De antiretrovirale regimer er i dag meget effektive til at supprimere virus-RNA, og over 90 % af patienterne i kliniske studier responderer på behandlingen i forhold til FDA’s snapshotalgoritme. Derfor kan stor forbedring ikke forventes. Taget dette i betragtning vurderer fagudvalget, at en forskel på 5 procentpoint i andelen af patienter, der opnår plasma hiv RNA < 50 kopier/ml i henhold til FDA’s snapshotanalyse efter 48, 96 og 144 uger, er klinisk relevant.

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

Patienter med hiv-RNA \geq 50 kopier/ml plasma indgår i FDA’s snapshotanalyse og angiver andelen af patienter, hvor den antiretrovirale behandling ikke har supprimeret virusmængden ved 48 uger. Fagudvalget vurderer dette som værende af kritisk betydning for vurderingen.

Effektmålet ønskes opgjøret som andelen af patienter, der har hiv-RNA \geq 50 kopier/ml ved uge 48. Da opgørelsen for viral suppression i henhold til FDA’s snapshotanalyse tager højde for skift af behandling og behandlingsophør på grund af bivirkninger, ønsker fagudvalget at se en opgørelse af viralt svigt for den patientgruppe, der faktisk modtager behandling samt også at se resultater for per protokol-populationen. For patienter, der behandles med komparator, vurderer fagudvalget, at kun ganske få patienter vil opleve viralt svigt. Fagudvalget forventer derfor ikke at kunne opnå stor forbedring på denne parameter og vil ikke tillade en større ændring i negativ retning. I relation hertil er den mindste klinisk relevante forskel sat til 3 procentpoint.

Resistens

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

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

Alvorlige bivirkninger (serious adverse reactions, SARs)

Alvorlige bivirkninger måles ved andelen af patienter, som oplever en eller flere alvorlige bivirkninger. En alvorlig bivirkning (serious adverse reaction, SARs) er en alvorlig uønsket hændelse (SAE), der er blevet vurderet at være relateret til lægemidlet. Bivirkningen skal opfylde en eller flere af følgende alvorlighedskriterier: resulterer i død, er livstruende, medfører hospitalsindlæggelse eller forlængelse af aktuelt hospitalsophold, resulterer i vedvarende eller betydelig invaliditet eller uarbejdsdygtighed, eller ved administration til gravide medfører anomali eller misdannelse hos barnet.

Da behandlingen er livslang, accepteres kun en lille forskel i forekomsten af alvorlige bivirkninger, og den mindste klinisk relevante forskel mellem grupperne er fastsat af fagudvalget til 2 procentpoint.

Kliniske endepunkter/dødelighed

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

Vigtige effektmål

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

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

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

I FDA's snapshotanalyse indgår, hvor stor en andel af patienterne, der ophører behandling med studiemedicinen på grund af uønskede hændelser. Forskellen på andelen af patienter, der stopper behandling grundet en uønsket hændelse i et direkte sammenlignende studie, kan være med til at nuancere billedet af

bivirkninger, da denne opgørelse er uafhængig af vurderingen af, om hændelsen er relateret til lægemidlet. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 5 procentpoint er klinisk relevant.

Specifikke bivirkninger

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

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

Livskvalitet

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

Fagudvalget ønsker, at effektmålet måles med det generiske instrument SF-36, som er valideret til brug hos patienter med hiv-infektion [12,13]. SF-36 bygger på 36 spørgsmål, som er delt i 8 helbredsrelaterede domæner: Skalaerne omfatter helbredsområderne fysisk funktion, fysisk betingede begrænsninger, psykisk betingede begrænsninger, social funktion, fysisk smerte, psykisk helbred, energi samt alment helbred. Scoren måles på en skala fra 0-100, hvor højere score repræsenterer bedre livskvalitet [14].

Fagudvalget ønsker livskvalitet opgjort som forskellen på ændring fra baseline på den globale score af SF-36 efter 48 uger. For helbredsrelateret livskvalitet kan en ændring på 0,5 SD af baselineværdier være en klinisk relevant forskel, og fagudvalget har derfor valgt at anvende 0,5 SD som den mindste klinisk relevante forskel [15].

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

Mindre vigtige effektmål

Immunologisk respons bestemt ved CD4-celletal

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

4 Litteratursøgning

Databaser for søgningen

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

Derudover skal EMAs European Public Assessment Reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

Søgetermer

Søgningen skal inkludere det generiske navn og handelsnavnet for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er), som kombineres med termer for indikationen.

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

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

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

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Inklusions- og eksklusionskriterier skal opstilles ud fra PICO-beskrivelserne. Studier ekskluderes på baggrund af de PICO-beskrivelser, der er angivet under de kliniske spørgsmål. Studierne skal rapportere mindst et af de kritiske eller vigtige effektmål.

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

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

Ved usikkerheder om hvorvidt en artikel på titel- og abstractniveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal der anvendes et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, hvorved fuldtekstartiklen vurderes.

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

5 Databehandling/analyse

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6 Andre overvejelser

Fagudvalget bemærker, at ved valg af behandling til den enkelte patient er det vigtigt at tage faktorer, der påvirker nemhed for patienten i betragtning, da dette kan påvirke behandlingscompliance. Nemhed for patienten kan påvirkes af tabletstørrelse, antal af tabletter, doseringshyppighed, om tablet(terne) skal tages med eller uden mad, og om der er interaktioner med andre lægemidler, herunder lægemidler til behandling af opportunistiske infektioner.

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

Fagudvalget vil tage i betragtning, om der er praktiske forhold, som varierer mellem lægemidlerne, f.eks. behov for HLA-B5701 screening. Patienter, som er positive for HLA-B5701, er i særlig risiko for at udvikle en hypersensitiv reaktion overfor abacavir.

7 Referencer

1. Hansen A-BE, Hansen BL, Lindhardt BØ, Kjeldsen HC. HIV-AIDS [internet]. sundhed.dk. 2017. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/infektioner/tilstande-og-sygdomme/virusinfektioner/hiv-aids/>
2. DANHIV. Dansk HIV database National Årsrapport 2017 [internet]. 2017. Tilgængelig fra: <https://www.rigshospitalet.dk/afdelinger-og-klinikker/finsen/infektionsmedicinsk-klinik/forskning/Documents/det-danske-hiv-kohorte-studie-aarsrapport-2016.pdf>
3. Statens Serum Institut. EPI-NYT. Overvågning og forebyggelse af smitsomme sygdomme. Hiv 2016 [internet]. ssi.dk. 2017. Tilgængelig fra: [https://www.ssi.dk/Aktuelt/Nyhedsbreve/EPI-NYT/2017/Uge 36 - 2017.aspx](https://www.ssi.dk/Aktuelt/Nyhedsbreve/EPI-NYT/2017/Uge%2036%20-%202017.aspx)
4. RADS. Baggrundsnotat for terapiområde HIV / AIDS. 2016.
5. Arts EJ, Hazuda DJ. HIV-1 antiretroviral drug therapy. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2(4).
6. Pau AK, George JM. Antiretroviral therapy: Current drugs. *Infect Dis Clin North Am.* 2014;28(3):371–402.
7. Dansk Selskab for Infektionsmedicin. Antiretroviral behandling af HIV smittede personer. 2018.
8. Obel N, Gerstoft J, Barfoed TS, Nielsen H, Larsen CS, Pedersen C, et al. Baggrundsnotat for terapiområde HIV / AIDS Indholdsfortegnelse RADS Baggrundsnotat for terapiområdet HIV / AIDS Side 1 af 25 RADS Baggrundsnotat for terapiområdet HIV / AIDS. 2016;
9. US. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Research C for DE and. Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Developing Antiretroviral Drugs for Treatment, Guidance for Industry. 2015.
10. European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection. Bd. 44. 2016.
11. Marschner IC, Collier AC, Coombs RW, RT DA, DeGruttola V, Fischl MA, et al. Use of changes in plasma levels of human immunodeficiency virus type 1 RNA to assess the clinical benefit of antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 1998;177(1):4–7.
12. Riley ED, Bangsberg DR, Perry S, Clark RA, Moss AR, Wu AW. Reliability and validity of the SF-36 in HIV-infected homeless and marginally housed individuals. *Qual Life Res.* 2003;12(8):1051–8.
13. Hsiung PC, Fang CT, Chang YY, Chen MY, Wang J Der. Comparison of WHOQOL-BREF and SF-36 in patients with HIV infection. *Qual Life Res.* 2005;14(1):141–50.
14. Shahriar J, Delate T, Hays RD, Coons SJ. Commentary on using the SF-36 or MOS-HIV in studies of persons with HIV disease. *Health Qual Life Outcomes.* 2003;1:1–7.
15. Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of Changes in Health-related Quality of Life. *Med Care.* 2003;41(5):582–92.

8 Bilag 1. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende hiv/aids

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

Medicinrådets sekretariat

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