

Medicinrådets evidensgennemgang vedrørende antiretrovirale lægemidler til nye patienter med hiv-1-infektion

Opdatering af behandlingsvejledning

Beh



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner. Medicinrådet udarbejder blandt andet fælles regionale behandlingsvejledninger, som giver en sundhedsfaglig vurdering af de lægemidler, der er sammenlignet inden for et sygdomsområde. Medicinrådet består af tre enheder, som i forbindelse med udarbejdelse af behandlingsvejledninger har følgende opgaver:

- Rådet indstiller udarbejdelse af og godkender behandlingsvejledninger.
- Sekretariatet er overordnet metodeansvarlig og betjener de forskellige fagudvalg og Rådet.
- Fagudvalgene består blandt andet af læger, farmakologer og patienter, som bidrager til vurderingen af sygdomsområdet.

Om behandlingsvejledninger

Behandlingsvejledningerne indeholder vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige at behandle patienter med inden for et sygdomsområde. Det vil almindeligvis inkludere en vurdering af:

- hvilke lægemidler der kan anses for at være ligestillede, dvs. lige gode til den relevante patientgruppe
- hvilke patienter der kan behandles med lægemidlerne
- hvilke kriterier der er for opstart af behandling
- hvilke kriterier der er for skift af behandling, herunder skift af lægemiddel hos patienter, der allerede er i behandling
- hvilke kriterier der er for stop af behandling.

Behandlingsvejledningerne danner dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for behandling af patienter på tværs af sygehuse og regioner. Behandlingsvejledningerne angiver kliniske rækkefølger af de inkluderede lægemidler på baggrund af en redegørelse for evidensen for klinisk effekt og sikkerhed.

Medicinrådets behandlingsvejledning omfatter følgende dokumenter: Opsummering, evidensgennemgang, lægemiddelrekommandation og eventuelt en omkostningsanalyse.

I *Medicinrådets opsummering* præsenteres hovedresultatet af den senest opdaterede evidensgennemgang. Desuden indgår det kliniske sammenligningsgrundlag, der viser dosis og behandlingsperiode for de ligestillede lægemidler. Dette danner sammen med en eventuel *omkostningsanalyse* baggrund for Medicinrådets *lægemiddelrekommandation* til regionerne.

I *Medicinrådets evidensgennemgang* (dette dokument) er datagrundlaget og analyserne nærmere beskrevet. Medicinrådet tager i analyserne udgangspunkt i en protokol, der er godkendt af Rådet tidligere. I evidensgennemgangen tager Medicinrådet blandt andet



stilling til, om der er klinisk betydnende forskelle mellem lægemidlerne, eller om to eller flere af disse kan ligestilles.

For yderligere information se *Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde*. Du finder denne på Medicinrådets hjemmeside.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato 22. november 2023

Dokumentnummer 184114

Versionsnummer 2.0

© Medicinrådet, 2023
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 23. november 2023



Indholdsfortegnelse

1.	Begreber og forkortelser	5
2.	Baggrund	6
3.	Introduktion	6
3.1	HIV-1-infektion	6
3.2	Behandling af hiv-1-infektion	6
3.3	Lægemidlerne	6
4.	Metoder	7
4.1	Kliniske spørgsmål.....	8
4.1.1	Klinisk spørgsmål 1.....	8
4.1.2	Effekt mål.....	8
4.2	Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler.....	9
4.2.1	Patientværdier og præferencer	9
4.3	Øvrige forhold vedrørende behandlingen	9
4.3.1	Monitorering af effekt	9
4.3.2	Kriterier for opstart, skift og seponering	9
4.4	Litteratursøgning og udvælgelse af litteratur	9
4.4.1	Litteratursøgning.....	9
4.4.2	Udvælgelse af litteratur	10
4.5	Dataekstraktion.....	11
4.6	Kvalitetsvurdering af evidensen.....	11
4.7	Databehandling og analyse.....	12
4.8	Protokolafvigelse	13
5.	Resultater	13
5.1	Klinisk spørgsmål 1.....	13
5.1.1	Identificeret litteratur	14
5.1.2	Studie- og populationskarakteristika	14
5.1.3	Evidensens kvalitet	15
5.1.3.1	Resultater pr. effekt mål.....	16
5.1.4	Øvrige resultater for effekt mål	28
5.1.5	Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler.....	28
5.1.6	Samlet klinisk rækkefølge af lægemidler	29
5.2	Klinisk sammenligningsgrundlag	30
6.	Øvrige forhold	31
6.1	Kriterier for opstart af behandling	31
7.	Referencer	32



8.	Sammensætning af fagudvalg	34
9.	Versionslog	35
10.	Bilag.....	36
	Bilag 1: Søgestrengene	36
	Bilag 2: Prismadiagrammer	58
	Bilag 3: Oversigt over studie- og baselinekarakteristika for inkluderede studier	59
	Bilag 4: Oversigt over rapporterede uønskede hændelser samt resistens i de inkluderede studier	62
	Bilag 5: Kvantitative analyseresultater	68
	Bilag 6: Risiko for bias.....	77
	Bilag 7: Vurdering af evidens (GRADE)	79



1. Begreber og forkortelser

AE:	<i>Adverse event</i> (uønsket hændelse)
Aids:	<i>Acquired immunodeficiency syndrome</i> (erhvervet immundefekt syndrom)
ATC-kode:	<i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification System</i>
CD4:	<i>Cluster of differentiation 4</i>
CI:	<i>Confidence interval</i> (konfidensinterval)
GRADE:	<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i> (system til at vurdere evidens)
Hiv:	Human immundefektvirus
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
MeSH:	<i>Medical Subject Headings</i>
NNRTI	Non-nukleosid-revers-transkriptasehæmmer
NRTI:	Nukleosid- og nukleotid-revers-transkriptasehæmmer
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR:	Relativ Risiko



2. Baggrund

Medicinrådets evidensgennemgang vedrørende antiretrovirale lægemidler til behandling af hiv-1-infektion er en opdatering af Medicinrådets nuværende behandlingsvejledning (version 1.1), som er tilgængelig via [Medicinrådets hjemmeside](#).

Baggrunden for opdateringen er, at der er offentliggjort væsentlige nye data af betydning for sygdomsområdet siden offentliggørelse af behandlingsvejledningen version 1.1 (godkendt den 22. januar 2020). Der er derfor behov for at revurdere ligestillingerne af lægemidlerne og den kliniske rækkefølge, som ligger til grund for Medicinrådets anbefalinger.

Indhold og formål med opdateringen er yderligere beskrevet i "Protokol for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende antiretrovirale lægemidler til behandling af hiv-1-infektion, version 2.0", som er tilgængelig via [Medicinrådets hjemmeside](#).

Medicinrådets behandlingsvejledning omhandler de antiretrovirale lægemidler, som gives som "tredje stof" til behandling af hiv-1-infektion, dvs. at de lægemiddelstoffer, der anvendes som "første og andet stof" (også kaldet backbone), ikke er omfattet af behandlingsvejledning. Samme afgrænsning bruges i denne opdatering.

3. Introduktion

3.1 HIV-1-infektion

For beskrivelse af hiv-1-infektion henvises til Medicinrådets behandlingsvejledning, version 1.1.

3.2 Behandling af hiv-1-infektion

For beskrivelse af behandling af hiv-1-infektion henvises til Medicinrådets behandlingsvejledning, version 1.1.

3.3 Lægemidlerne

De lægemidler, som indgår i behandlingsvejledningen, fremgår af Tabel 3-1.

Da behandlingsvejledningen fokuserer på valg af tredje stof, er det ikke nødvendigt at skelne mellem, hvilket første og andet stof der anvendes, eller hvilken af de to boostere der anvendes. Derfor fremgår disse ikke af tabellen.



Tabel 3-1. Overblik over de lægemidler (tredje stof), der indgår i behandlingsvejledningen

ATC-kode	Lægemiddel Generisk navn (forkortelse)	Administration og dosering
Non-nukleosid-revers-transkriptase-hæmmere		
J05AG03	Efavirenz (EFV)	600 mg én gang dagligt
J05AG	Doravirin (DOR)	100 mg én gang dagligt
Integrasehæmmere		
J05AX08	Raltegravir (RAL 1200)	1.200 mg én gang dagligt 400 mg to gange dagligt
J05AX12	Dolutegravir (DTG)	50 mg én gang dagligt
-	Dolutegravir/Lamivudin (DTG 2-stof)	50 mg/300 mg én gang dagligt
-	Elvitegravir* (EVG)	150 mg én gang dagligt
-	Bictegravir* (BIC)	50 mg én gang dagligt
Proteasehæmmere		
J05AE08	Atazanavir (ATV)	300 mg én gang dagligt
J05AE10	Darunavir (DRV)	800 mg én gang dagligt

* Findes kun i kombinationstablet.

4. Metoder

Denne evidensgennemgang er udarbejdet med udgangspunkt i metoder beskrevet i Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde er tilgængelig via [Medicinrådets hjemmeside](#).

Den systematiske litteraturgennemgang tager afsæt i det kliniske spørgsmål, der blev fastsat i protokollen, og som fremgår af afsnit 4.1. Med udgangspunkt heri har Medicinrådet foretaget en systematisk søgning efter og screening af litteratur beskrevet i afsnit 4.4. Ekstraktion af data for de valgte effektmål er beskrevet i afsnit 4.5, evidensen er vurderet i afsnit 4.6, og de anvendte analyser er beskrevet i afsnit 4.7. Resultaterne for det kliniske spørgsmål danner grundlag for den endelige kliniske rækkefølge af lægemidlerne.



4.1 Kliniske spørgsmål

Medicinerådet bruger kliniske spørgsmål til at sammenligne effekt og sikkerhed af lægemidler til den samme patientgruppe. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen (population), af de lægemidler, Medicinerådet undersøger (interventioner og komparatorer), og af effektmålene.

Der er ikke foretaget ændringer i det kliniske spørgsmål i opdateringen af behandlingsvejledningen.

4.1.1 Klinisk spørgsmål 1

Er der klinisk betydende forskelle på valg af tredje stof givet i kombination med en eller to nukleosid- og nukleotid-revers-transkriptasehæmmere (NRTI'er) til voksne nye patienter med hiv-1-infektion?

4.1.2 Effektmål

Fagudvalget vurderer, at sammenligningen af lægemidlerne bedst bliver belyst af de effektmål, som fremgår af Tabel 4-1. Der medtages de samme kritiske og vigtige effektmål som i Medicinerådets behandlingsvejledning, version 1.1., hvor effektmålene er beskrevet nærmere.

Tabel 4-1. Effektmål. For hvert effektmål er angivet dets vigtighed (kritisk eller vigtigt), måleenhed og mindste klinisk relevante forskel

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



4.2 Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler

Medicinrådet har i behandlingsvejledningen, version 1.1, beskrevet andre overvejelser, som kan have betydning for den kliniske rækkefølge af lægemidler.

4.2.1 Patientværdier og præferencer

I Medicinrådets behandlingsvejledning, version 1.1, har fagudvalget taget stilling til patientværdier og præferencer, herunder doseringshyppighed og tabletstørrelse.

I opdateringen er der ikke blevet taget yderligere stilling til patientværdier og præferencer.

4.3 Øvrige forhold vedrørende behandlingen

Ud over patientværdier og præferencer har fagudvalget taget stilling til følgende i Medicinrådets behandlingsvejledning, version 1.1:

- interaktioner med andre lægemidler, herunder de eventuelle boostere
- længden og mængden af observationstid i studierne og i klinisk praksis.

I opdateringen er der ikke taget yderligere stilling til øvrige forhold.

4.3.1 Monitorering af effekt

I Medicinrådets behandlingsvejledning, version 1.1., er monitorering af effekt beskrevet.

I opdateringen er der ikke taget yderligere stilling til monitorering af effekt.

4.3.2 Kriterier for opstart, skift og seponering

I opdateringen er kriterier for opstart revideret jf. afsnit 6.1.

I Medicinrådets behandlingsvejledning, version 1.1., er kriterier for skift og seponering beskrevet. Disse er ikke revideret i forbindelse med opdateringen.

4.4 Litteratursøgning og udvælgelse af litteratur

4.4.1 Litteratursøgning

Medicinrådet har gennemført en systematisk litteratursøgning, som er beskrevet nedenfor.

Primærstudier og abstracts

Medicinrådet har søgt efter primærstudier og abstracts i nedenstående databaser og i de senest tilgængelige udgaver heraf:

	Cochrane DSR	MEDLINE	Embase	CENTRAL
Primærstudier		X	X	x



Medicinrådet har inkluderet stoffernes generiske navne i søgningen sammen med deres handelsnavne og kombineret det med termer fra sygdomsområdet. Hvor der er relevante indekseringstermer (fx *Medical Subject Headings*, MeSH), har Medicinrådet inkluderet disse i søgningen, ligesom Medicinrådet har taget højde for alternative stavemåder og forskellige ordendelser.

Der er udelukkende søgt efter publikationer offentliggjort efter januar 2019 for at se, om der er kommet nyere data for de studier/lægemidler, som ikke er inkluderet i Medicinrådets behandlingsvejledning, version 1.1

Den anvendte søgeprotokol fremgår af Bilag 1: Søgestrengene.

Virksomhedsbidrag

Virksomheder med markedsføringstilladelser til relevante lægemidler er blevet inviteret til at indsende relevant litteratur i overensstemmelse med de kliniske spørgsmål og in- og eksklusionskriterier.

Den indsendte litteratur blev screenet efter samme kriterier som artikler identificeret i litteratursøgningen.

4.4.2 Udvælgelse af litteratur

Medicinrådet har screenet artiklerne for, om de stemmer overens med de definerede kliniske spørgsmål og effektmål samt kriterier for studie- og publikationstype(r), jf. Tabel 4-2.

Tabel 4-2. Inklusions- og eksklusionskriterier for udvælgelse af litteratur

	Inklusionskriterier	Eksklusionskriterier
<i>Klinisk spørgsmål 1: Er der klinisk betydende forskelle på valg af tredje stof givet i kombination med en eller to NRTI'er til voksne nye patienter med hiv-1-infektion?</i>		
Population	Voksne nye patienter med hiv-1-infektion	Patienter med hiv-1-infektion < 18 år
Intervention	Jf. Tabel 3-1	Øvrige interventioner
Komparator	Som angivet i RCT-studierne	
Effektmål (outcomes)	Jf. Tabel 4-1	Øvrige effektmål



	Inklusionskriterier	Eksklusionskriterier
Studiedesign	RCT-studier Abstracts med opfølgning på primærstudier	Oversigtsartikler med systematisk udførte meta-analyser Kliniske retningslinjer Observationelle studier Sundhedsøkonomiske analyser Ikke-systematiske (narrative) reviews Abstracts, editorials og letters mv. Single-arm-studier
Øvrige afgrænsninger (fx sprog og dato)	Publikationer offentliggjort efter januar 2019	

To personer fra sekretariatet har uafhængigt af hinanden screenet artikler på titel-abstractniveau. Uenighed om inklusion blev afklaret ved konsensus. Ved fortsat tvivl om egnethed blev artiklen screenet på fuldttekstniveau. Hver artikel blev læst på fuldttekstniveau af to personer. Tvivlsspørgsmål vedrørende inklusion blev besluttet af tredjepart.

Udvælgelse af litteratur fremgår af Bilag 2: Prismadiagrammer.

4.5 Dataekstraktion

Data fra primærstudier eller abstracts blev ekstraheret af én person og valideret af én anden person. Ekstraktion af data blev foretaget på baggrund af effektmålene beskrevet i afsnit 4.1.2.

4.6 Kvalitetsvurdering af evidensen

Medicinerådet har foretaget en kvalitetsvurdering af de randomiserede studier, hvor estimaterne til at besvare det kliniske spørgsmål indgår, jf. afsnit 4.1.1. To personer har udarbejdet en vurdering af "risk of bias" for de inkluderede studier ved hjælp af [Cochrane Risk of bias tool 2.0](#).

Medicinerådet har ikke foretaget en ny kvalitetsvurdering af de randomiserede studier, som var inkluderet i Medicinerådets behandlingsvejledning, version 1.1.



Medicinerådet har anvendt [GRADE](#) til at revurdere den samlede evidenskvalitet, i tilfælde hvor der er kommet nye data for interventionerne. For interventioner, hvor der ikke er kommet nye data, henvises til behandlingsvejledningen, version 1.1.

4.7 Databehandling og analyse

Det stærkeste evidensgrundlag for sammenligninger af lægemidler er direkte sammenligninger i randomiserede kliniske studier.

I denne evidensgennemgang er der anvendt følgende metoder til sammenligning af lægemidler:

1. Netværksmetaanalyser
2. Kvalitativ sammenligning.

Metoderne er anvendt i prioriteret rækkefølge, således at netværksmetaanalyser er benyttet, hvor datagrundlaget tillader det.

I Tabel 4-3 er analysemetoden beskrevet for hvert effektmål:

Tabel 4-3. Overblik over analysemetoder til besvarelse af kliniske spørgsmål

Kliniske spørgsmål	Analysemetode	Argumentation	Effektmål
Klinisk spørgsmål 1	Netværksmetaanalyse	Der er ikke direkte sammenlignende studier, der inkluderer alle interventionerne, men studierne kan forbindes i et netværk. Derfor er der lavet en netværksmetaanalyse.	Viral suppression Behandlingsophør pga. uønskede hændelser Bivirkninger
	Kvalitativ sammenligning	Der er ikke direkte sammenlignende data, som vedrører den relevante patientgruppe og indikation. Det er derfor ikke muligt at ekstrahere data, og der er i stedet lavet en kvalitativ sammenligning.	Resistensudvikling

Netværksmetaanalyse

I opdateringen er anvendt en ny metode for udarbejdelse af netværksmetaanalyser i forhold til behandlingsvejledningen, version 1.1. Den nye metode er beskrevet i Medicinerådets supplerende beskrivelse af databehandling og analyse er tilgængelig på [Medicinerådets hjemmeside](#).

Konkret medfører det, at rangeringen af lægemidler for de enkelte effektmål i opdateringen baseres på P-scores i stedet for SUCRA-værdier. Tolkningen er dog den



samme, så P-scoren angiver sandsynligheden for at give bedre resultater end de øvrige interventioner.

Fagudvalget vurderer, at en P-score på 0,60-0,65 er et relevant cut-off for at kunne ligestille interventionerne for de respektive effektmål. I vurderingen skal der dog også tages højde for effektestimaterne, og om den mindste klinisk relevante forskel (MKRF) opnås i forhold til komparator. Desuden vægtes langtidsdata højest, dvs. resultater efter 96 uger, da patienterne forventes at være i livslang behandling med lægemidlerne.

Endelig undersøges "inkonsistens" i netværksmetaanalyserne, dvs. om der er væsentlige uoverensstemmelser mellem den direkte og indirekte evidens, som indgår i sammenligningerne af interventionerne for de respektive effektmål. Inkonsistensen kan både betyde, at effekten ikke er entydig, når man sammenligner den direkte og indirekte evidens, eller at der er stor forskel i størrelsen på effektestimatet fra hhv. den direkte og indirekte evidens. I tilfælde af inkonsistens i analyserne lægges der mest vægt på resultaterne fra den direkte evidens.

4.8 Protokolafvigelse

Der er følgende afvigelser i udarbejdelsen af evidensgennemgangen i forhold til protokollen for opdateringen:

- Data fra primærartikler blev ekstraheret af én person og valideret af en anden person fra sekretariatet. I protokollen angives, at "to personer vil ekstrahere data uafhængigt af hinanden".
- Der er foretaget en opdateret GRADE-vurdering af evidensens kvalitet for de enkelte effektmål i stedet for en CINEma-vurdering som angivet i protokollen. Det skyldes, at der ikke er foretaget en CINEma-vurdering i behandlingsvejledningen, version 1.1., og at opdateringen kun har bidraget med et begrænset antal nye studier.
- Der er tilføjet en formulering om ændring i brugen af Abacavir som backbone.

5. Resultater

I de følgende afsnit er den fundne litteratur, studiekarakteristika, resultater og den samlede kliniske rækkefølge af lægemidler for hvert klinisk spørgsmål beskrevet. Den kliniske rækkefølge af lægemidler bygger på en samlet vægtning af fordele og ulemper for effektmålene samt fagudvalgets øvrige overvejelser.

5.1 Klinisk spørgsmål 1

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



5.1.1 Identificeret litteratur

Der blev i alt identificeret 1.479 studier offentliggjort efter januar 2019, heraf 17 virksomhedsbidrag (se PRISMA-flowchart i Bilag 2: Prismadiagrammer).

Efter eksklusion af dupletter var der 991 studier tilbage til screening. Herefter blev 923 studier frasorteret på titel-abstractniveau. De resterende 64 studier blev screenet på fuldtekstniveau, hvilket resulterede i, at 8 studier blev inkluderet i evidensgennemgangen, hvoraf 7 studier bidrager med nye eller opdaterede data til netværksmetaanalyserne, jf. Tabel 5-1:

Tabel 5-1. Studier, der bidrager med data til netværksmetaanalyserne

Studier og lægemidler med opdaterede data (96 uger)	Studier med nye data (48 uger)
Gemini 1 og 2 [1,2]: DTG 2-stof vs DTG	SYMTRI [6]: DRV/c vs DTG
DRIVE-AHEAD [3]: DOR vs EFV	OPTIPRIM2-ARNS 169 [7]: DTG vs DRV/c
DRIVE-FORWARD [4]: DOR vs DRV/r	
ADVANCE [5]: DTG vs EFV	

Studie- og populationskarakteristika for studier med nye data efter 48 uger er beskrevet i nedenstående, da de ikke indgik i behandlingsvejledningen, version 1.1. For beskrivelse af studier med opdaterede data efter 96 uger henvises til behandlingsvejledningen, version 1.1.

5.1.2 Studie- og populationskarakteristika

Der blev identificeret tre studier med nye data efter 48 uger:

- SYMTRI
- OPTIPRIM2-ANRS 169
- ADVANZ-4 [8].

SYMTRI og OPTIPRIM2-ANRS 169 er hhv. fase 4- og fase 3-studier. Begge er multicenter, randomiserede og open-label og sammenligner dolutegravir (DTG) med cobicistat boostet darunavir (DRV/c). Overordnet set er populationerne sammenlignelige og i overensstemmelse med den danske population.

ADVANZ-4 sammenligner dolutegravir (DTG) med ritonavir boosted darunavir (DRV/c) og skilte sig ud ved at inkludere patienter med et væsentligt lavere CD4-tal (< 100 celler/mm³). Dette studie indgår derfor ikke i netværksmetaanalyserne, jf. afsnit 5.1.3.1.

Se yderligere beskrivelse af studierne i Bilag 3: Oversigt over studie- og baselinekarakteristika for inkluderede studier.



Desuden er opdaterede data for uønskede hændelser samt resistens vist i Bilag 4: Oversigt over rapporterede uønskede hændelser samt resistens i de inkluderede studier. Bemærk, at der her er tale om uønskede hændelser i alt og ikke kun lægemiddelrelaterede uønskede hændelser, som indgår i netværksmetaanalyserne. For SYMTRI er kun angivet grad 3+4 uønskede hændelser i alt, som er på hhv. 12 % og 14 % i de to behandlingsarme. I OPTIPRIM2-ANRS 196 ligger andelen af uønskede hændelser på hhv. 28 % og 23 %, mens andelen med grad 3+4 ikke er angivet. Den hyppigste type uønskede hændelse er fordøjelsesproblemer i begge grupper.

5.1.3 Evidensens kvalitet

Risk of bias

Medicinerådet har foretaget en kvalitetsvurdering af de randomiserede studier med nye data efter 48 uger, hvor estimerne til at besvare det kliniske spørgsmål indgår, jf. afsnit 4.1. For beskrivelse af kvalitetsvurdering for studier med opdaterede data efter uge 96 henvises til behandlingsvejledningen, version 1.1.

Risk of bias for de enkelte studier er vurderet ved hjælp af Cochrane Risk of bias tool 2.0, som kan ses i Bilag 6: Risiko for bias.

Begge studier SYMTRI og OPTIPRIM2-ANRS 169 er ublindede og med mangelfuld beskrivelse af randomiseringsprocessen. Overordnet set er evidensens kvalitet derfor vurderet med "forbehold". For ADVANZ-4 er der ikke foretaget en kvalitetsvurdering, da kun abstract er tilgængeligt, og det heller ikke indgår i de kvantitative analyser.

GRADE

Medicinerådet har anvendt GRADE til at vurdere kvaliteten af den direkte evidens for effektmålene viral suppression, behandlingsophør pga. uønskede hændelser og bivirkninger. Der er i denne opdatering udelukkende foretaget en kvalitetsvurdering for de parvise sammenligninger af interventioner, hvor der er kommet nye studier eller opdaterede data for de enkelte effektmål. Det drejer sig om følgende sammenligninger:

- DRV/c vs. DTG
- DTG vs. DTG 2-stof
- DOR vs. DRV/r
- EFV vs. DOR
- DTG vs. EFV.

Kvaliteten af den samlede kvalitet vurderes som "lav" eller "meget lav" for alle ovenstående sammenligninger. Den fuldstændige GRADE-vurdering kan se i Bilag 7: Vurdering af evidens (GRADE).

Evidensens kvalitet for effektmålet resistens er ikke vurderet ved brug af GRADE, da der ikke er foretaget kvantitative analyser.

For beskrivelse af kvalitetsvurdering af studier uden opdaterede data for de inkluderede effektmål henvises til behandlingsvejledningen, version 1.1.



5.1.3.1 Resultater pr. effektmål

Nedenfor er resultaterne af de kritiske og vigtige effektmål gennemgået samt Medicinrådets vurdering heraf.

Resultaterne for de enkelte studier, som indgår i de kvantitative analyser, samt de fulde netværksmetaanalyser kan ses i Bilag 5: Kvantitative analyseresultater.

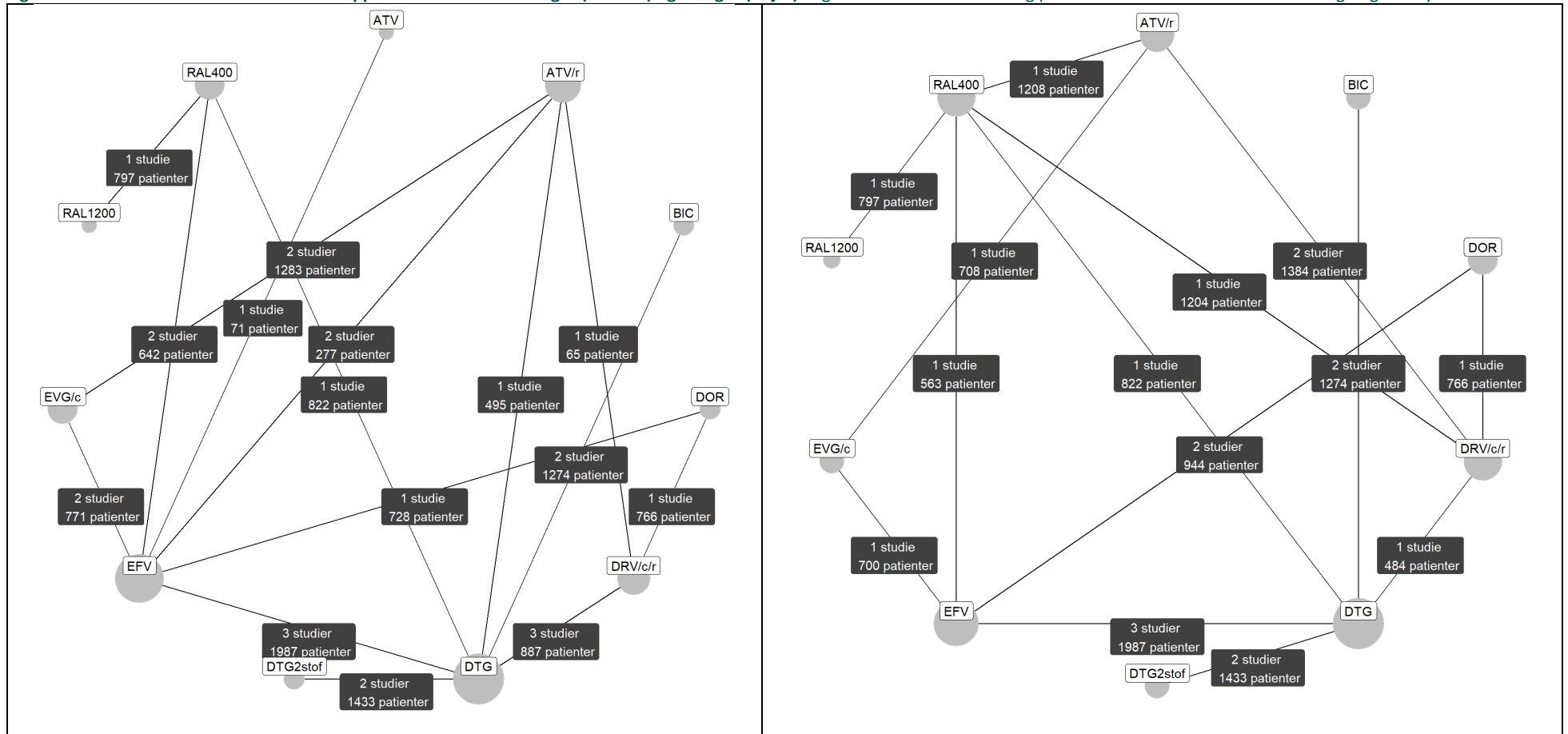
Viral suppression (kritisk)

Viral suppression er et kritisk effektmål for lægemidlernes effekt, idet det er afgørende at få nedbragt mængden af hiv-virus i blodet.

Effektmålet er analyseret med en netværksmetaanalyse med data fra de inkluderede studier ved både 48 og 96 uger. Netværket er illustreret i nedenstående Figur 5-1:



Figur 5-1. Illustration af netværk for viral suppression efter hhv. 48 uger (venstre) og 96 uger (højre). Figuren viser antal studier og patienter med data for hver sammenligning i analyserne.



Forkortelser for behandlingsalternativerne: ATV/r: atazanavir/ritonavir 300 mg/100 mg, BIC: bictegravir 50 mg, DRV/r/c: darunavir/ritonavir eller cobicistat 800 mg/100 mg eller 150 mg, DTG: dolutegravir 50 mg, DTG 2-stof: dolutegravir/lamivudin 50 mg/300 mg, DOR: doravirin 100 mg, EFV: efavirenz 600 mg, EVG/c: elvitegravir/cobicistat 150 mg/150 mg, RAL 400: raltegravir 400 mg bid, RAL 1200: raltegravir 1.200 mg.



Som det ses af figuren, er der ikke samme datagrundlag bag netværksmetaanalyserne for hhv. uge 48 og uge 96, da ikke alle studier indeholder data for viral suppression på begge tidspunkter.

De enkelte effektestimater for sammenligningerne i netværksmetaanalysen fremgår af Bilag 5: Kvantitative analyseresultater. P-scores samt de relative og absolutte effektforskelle for interventionerne (sammenlignet med EFV) er præsenteret i Tabel 5-2 og Tabel 5-3 for hhv. uge 48 og uge 96.

Tabel 5-2. P-score samt relative og absolutte forskelle for viral suppression i henhold til FDA's snapshotanalyse (48 uger). De relative og absolutte effektestimater er angivet ift. efavirenz (EFV). MKRF for effektmålet er 5 %-point.

Intervention vs. EFV	P-score	RR (95 % CI)	Absolutte forskelle i %-point
DTG	0,90	1,09 (1,05; 1,12) (*)	7,00 (4,06; 10,04)
DTG 2-stof	0,70	1,07 (1,02; 1,12) (*)	5,40 (1,59; 9,38)
BIC	0,67	1,06 (1,01; 1,11) (*)	5,11 (1,14; 9,27)
RAL 1200	0,63	1,06 (0,99; 1,14)	4,73 (-1,16; 11,05)
DOR	0,61	1,05 (1,00; 1,11)	4,45 (-0,08; 9,23)
RAL 400	0,58	1,05 (1,00; 1,10) (*)	4,20 (0,29; 8,30)
EVG/c	0,48	1,04 (0,99; 1,09)	3,04 (-0,89; 7,17)
ATV	0,36	0,99 (0,77; 1,27)	-0,67 (-18,62; 18,44)
DRV/c/r	0,28	1,02 (0,96; 1,07)	1,24 (-2,99; 5,71)
EFV	0,17	-	-
ATV/r	0,12	0,99 (0,94; 1,04)	-1,01 (-4,99; 3,16)

* Statistisk signifikant forskel til EFV. Fed skrift indikerer, at punktestimatet for MKRF er opfyldt.

Tabellen viser, at DTG er den intervention med den klart højeste P-score på 0,90 efter 48 uger. Følgende øvrige interventioner har en P-score på mindst 0,60: DTG, DTG 2-stof, BIC, RAL 1200 og DOR. EFV og ATV/r er de interventioner med de dårligste P-scores på hhv. 0,17 og 0,12.

Estimaterne viser signifikant bedre effekt af følgende interventioner sammenlignet med EFV: DTG, DTG 2-stof, BIC og RAL 400. Punktestimatet på mindst 5 %-point for MKRF opnås for DTG, DTG 2-stof og BIC sammenlignet med EFV.

Der er ikke observeret nogen inkonsistens i sammenligningerne efter 48 uger, hvilket understreger, at den direkte og indirekte evidens peger i samme retning.



Tabel 5-3. P-score samt relative og absolutte forskelle for viral suppression i henhold til FDA's snapshotanalyse (96 uger). De relative og absolutte effektestimater er angivet ift. efavirenz (EFV). MKRF for effektmålet er 5 %-point.

Intervention vs. EFV	P-score	RR (95 % CI)	Absolutte forskelle i %-point
DTG	0,91	1,11 (1,05; 1,18) (*)	8,41 (3,93; 13,16)
BIC	0,75	1,09 (1,00; 1,18)	6,41 (-0,01; 13,38)
RAL 1200	0,74	1,09 (0,97; 1,22)	6,42 (-2,31; 16,21)
DTG 2-stof	0,66	1,07 (0,99; 1,16)	5,24 (-0,96; 11,96)
RAL 400	0,63	1,06 (1,00; 1,13)	4,63 (-0,34; 9,93)
DOR	0,59	1,05 (0,97; 1,13)	3,77 (-1,85; 9,83)
EFV	0,32	-	-
DRV/c/r	0,21	0,97 (0,90; 1,04)	-2,26 (-7,36; 3,23)
EVG/c	0,19	0,96 (0,89; 1,04)	-2,79 (-8,07; 2,92)
ATV/r	0,00	0,89 (0,82; 0,96) (*)	-8,44 (-13,58; -2,85)

* Statistisk signifikant forskel til EFV (efavirenz). Fed skrift indikerer, at punkttestimatet for MKRF er opfyldt.

Tabellen viser, at DTG også efter 96 uger har den klart højeste P-score på 0,91. Følgende øvrige interventioner har en P-score på mindst 0,60: BIC, RAL 1200, DTG 2-stof og RAL 400. ATV/r er stadig er den intervention med den dårligste P-score på 0,00.

Estimaterne viser en signifikant bedre effekt af DTG sammenlignet med EFV, mens effekten af ATV/r er signifikant dårligere end EFV. Punkttestimatet på mindst 5 %-point for MKRF opnås for DTG, BIC, RAL 1200 og DTG 2-stof, men med undtagelse af sammenligningen med DTG er der tale om usikre estimater med brede konfidensintervaller, der overlapper 0. Ligeledes opnås MKRF i sammenligningen mellem ATV/r og EFV, som indikerer, at der er en klinisk relevant dårligere effekt af ATV/r.

Dog observeres inkonsistens i en række af sammenligningerne: DRV/c/r vs. ATV/r; EVG/c vs. ATV/r; RAL 400 vs. ATV/r; EFV vs. EVG/c. For sammenligningerne DRV/c/r vs. ATV/r og EFV vs. EVG/c peger resultaterne fra hhv. den direkte og indirekte evidens i hver sin retning, i forhold til hvilken intervention der har den bedste effekt på viral suppression. For sammenligningerne EVG/c vs. ATV/r og RAL 400 vs. ATV/r peger resultaterne i samme retning, men der er markant forskel i størrelsen på effektestimatet for hhv. den direkte og indirekte evidens.

Vurdering af viral suppression

Evidensen for effektmålet viral suppression er opdateret med data fra to nye studier efter 48 uger samt med opdaterede data fra fem studier efter 96 uger. Ved begge målepunkter er DTG den intervention med den markant højeste P-score, og hvor der er



mindst 90 % sandsynlighed for bedre resultater end for de øvrige alternativer. Derudover skiller BIC, DTG 2-stof og RAL 1200 sig ud som de interventioner, som har de bedste resultater efter både 48 og 96 uger, hvor MKRF også opnås sammenlignet med EFV.

Da der i vurderingen lægges mest vægt på resultaterne efter 96 uger, er det værd at bemærke, at der her er en del inkonsistens i sammenligningerne, så resultaterne skal tolkes med ekstra varsomhed. Inkonsistensen observeres dog ikke for de interventioner med de bedste resultater og påvirker derfor heller ikke den overordnede vurdering af resultaterne for viral suppression.

Resistens (kritisk)

Resistens er et kritisk effektmål for vurderingen, idet udvikling af resistens kan have betydning for efterfølgende behandlingsmuligheder. Der er ikke udført kvantitative analyser af data for effektmålet resistens.

I behandlingsvejledningen, version 1.1, er der foretaget en *kvalitativ sammenligning* af resistens ved de inkluderede lægemidler. I nedenstående gives en kort opsummering af de nyeste data vedrørende effektmålet fundet i den opdaterede litteratursøgning og en kort samlet vurdering af effektmålet.

Vurdering af resistens

Der er rapporteret opdateret data for resistens efter 96 uger for følgende fire studier: Gemini 1 og 2, ADVANCE, DRIVE-FORWARD og DRIVE-AHEAD. Se Bilag 4: Oversigt over rapporterede uønskede hændelser samt resistens i de inkluderede studier.

De opdaterede data for DTG, DTG 2-stof og DRV/r viser, at der ikke er påvist forekomst af resistens mod integrasehæmmere eller proteasehæmmere. Der er kun rapporteret ganske få tilfælde med resistensmutationer mod de NRTI-backbone, som benyttes sammen med disse lægemiddelstoffer. I ADVANCE og DRIVE-FORWARD udviklede hhv. 2 ud af 702 i DTG-armen og 1 ud af 384 i DRV/r-armen resistens mod backbone svarende til 0,3 % i begge studier.

I DRIVE-AHEAD udviklede 8 ud af 364 svarende til 2,2 % i DOR-armen DOR-associeret NNRTI-resistens-mutation, hvoraf 6 også havde dokumenteret NRTI-backbone-resistens. I DRIVE-FORWARD udviklede 2 ud af 385 svarende til 0,5 % i DOR-armen 2-klasse-resistens med resistens over for både NRTI og NNRTI. DOR vurderes således med en mindre gunstig resistensprofil end de ovennævnte præparater.

Der foreligger opdaterede resistensdata for EFV fra to studier; DRIVE-AHEAD og ADVANCE. I disse udviklede hhv. 3,8 % og 2,8 % NNRTI-resistensmutationer samt 1,9 % og 2,6 % NRTI-backbone-resistensmutationer. EFV skiller sig således ud med en dårligere resistensprofil end de øvrige præparater på grund af høj NNRTI-krydsresistens.

Samlet set viser de opdaterede data efter 96 uger betydende forskelle i risikoen for resistensudvikling. I nogle studier ses forekomsten af resistens at være op mod 2 % og vurderes derfor at være klinisk relevant. DTG, DTG 2-stof og DRV/r er kendetegnet ved de bedste resistensprofiler, eftersom der ikke er påvist forekomst af resistens mod integrasehæmmere eller proteasehæmmere. Dette er konsistent med fundene efter 48



uger, og nu med tilføjelse af DTG 2-stof til gruppen med bedste resistensprofil. DOR har ikke lige så gunstig resistensprofil, men rangerer bedre end EFV, hvad angår forekomst og type af resistensmutationer.

Der foreligger ikke opdaterede eller nye data på resistens for øvrige præparater (BIC, RAL 400 og 1.200 mg, EVG/c og ATV/r). For beskrivelse af resistensprofil henvises til behandlingsvejledningen, version 1.1. EVG/c og RAL er i denne beskrevet med nogen forskel i forekomst af resistens mod NRTI-backbone, mutationstyper og krydsresistens medførende dårligere rangering af EFV ift. EVG/c og RAL, og dette gør sig fortsat gældende. For ATV/r er beskrevet meget få proteasehæmmer-resistensmutationer, men med nogen resistensudvikling mod backbone i flere studier.

Behandlingsophør grundet uønskede hændelser (vigtigt)

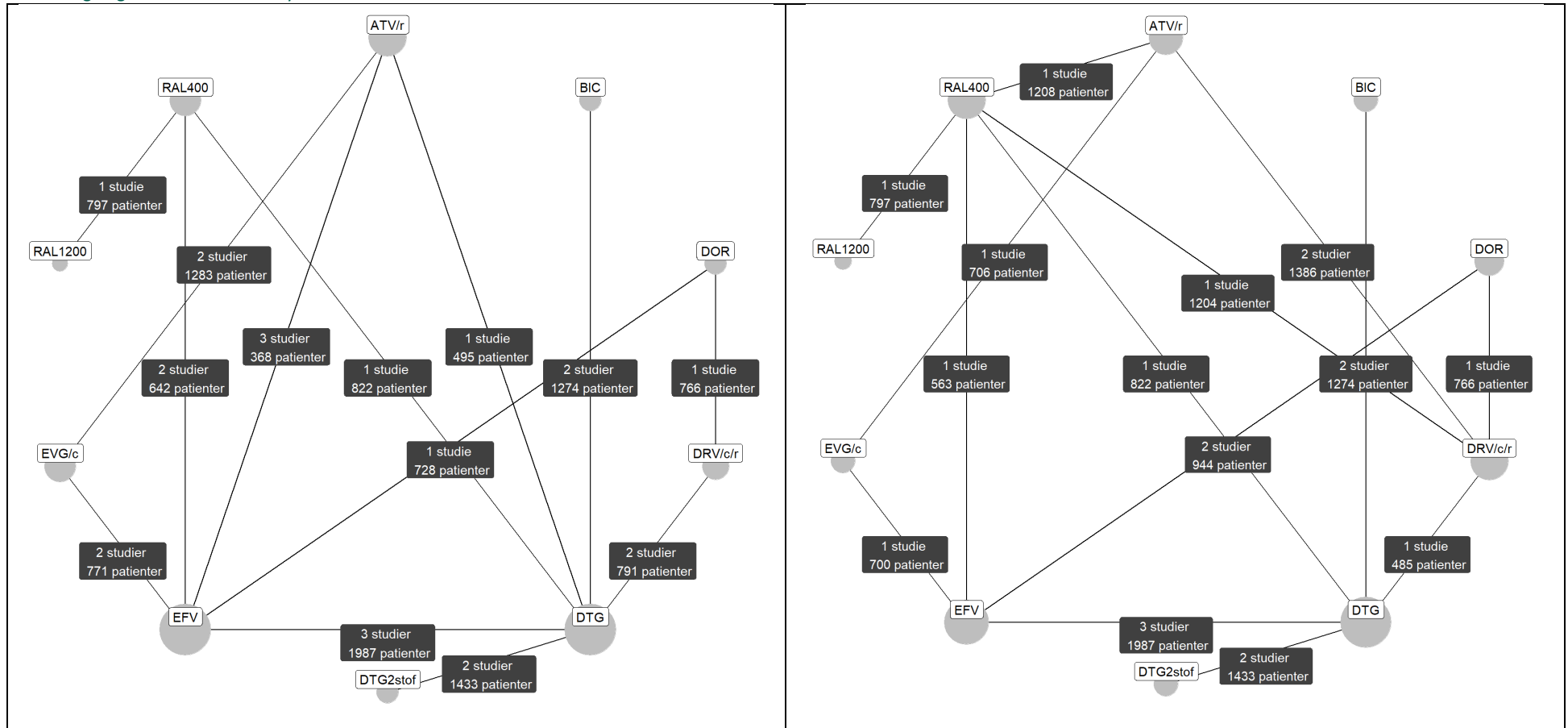
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser er et vigtigt effektmål, idet det er et udtryk for, om patienterne tolererer behandlingen, eller om de må ophøre eller skifte behandling.

Fra studierne er ekstraheret data for *lægemiddelrelaterede uønskede hændelser* (svarende til bivirkninger, jf. Tabel 4-1) hvis tilgængeligt. Det skyldes, at uønskede hændelser vedrører enhver hændelse hos en patient, som behandles med et lægemiddel, uden at der nødvendigvis er sammenhæng mellem denne behandling og den uønskede hændelse.

Effektmålet er analyseret med en netværksmetaanalyse med data fra de inkluderede studier ved både 48 og 96 uger. Netværket er illustreret i Figur 5-2 nedenfor.



Figur 5-2. Illustration af netværk for behandlingsophør grundet uønskede hændelser efter hhv. 48 uger (venstre) og 96 uger (højre). Figuren viser antal studier og patienter med data for hver sammenligning i netværkmetaanalysen.



Forkortelser for behandlingsalternativerne: ATV/r: atazanavir/ritonavir 300 mg/100 mg, BIC: bictegravir 50 mg, DRV/r/c: darunavir/ritonavir eller cobicistat 800 mg/100 mg eller 150 mg, DTG: dolutegravir 50 mg, DTG 2-stof: dolutegravir/lamivudin 50 mg/300 mg, DOR: doravirin 100 mg, EFV: efavirenz 600 mg, EVG/c: elvitegravir/cobicistat 150 mg/150 mg, RAL 400: raltegravir 400 mg bid, RAL 1200: raltegravir 1.200 mg.



De enkelte effektestimater for sammenligningerne i netværksmetaanalysen fremgår af Bilag 5: Kvantitative analyseresultater. P-scores samt de relative og absolutte effektforskelle (sammenlignet med EFV) er præsenteret i Tabel 5-4 og Tabel 5-5 for hhv. uge 48 og uge 96.

Tabel 5-4. P-score samt relative og absolutte forskelle for behandlingsophør grundet uønskede hændelser (48 uger). De relative og absolutte effektestimater er angivet ift. efavirenz (EFV). MKRF for effektmålet er 5 %-point.

Intervention vs. EFV	P-score	RR (95 % CI)	Absolutte forskelle i %-point
RAL 1200	0,82	0,20 (0,04; 1,01)	-4,24 (-5,07; 0,07)
DTG 2-stof	0,67	0,33 (0,11; 1,00) (*)	3,54 (-4,70; -0,01)
DTG	0,67	0,35 (0,18; 0,66) (*)	-3,43 (-4,30; -1,78)
DOR	0,63	0,37 (0,15; 0,92) (*)	-3,34 (-4,50; -0,41)
RAL 400	0,58	0,39 (0,16; 0,94) (*)	-3,21 (-4,41; -0,34)
BIC	0,51	0,44 (0,06; 3,07)	-2,94 (-4,93; 10,87)
EVG/c	0,47	0,49 (0,23; 1,04)	-2,70 (-4,06; 0,19)
DRV/c/r	0,40	0,54 (0,20; 1,43)	-2,44 (-4,20; 2,25)
ATV/r	0,15	0,88 (0,46; 1,67)	0,88 (0,46; 1,67)
EFV	0,09	-	-

* Statistisk signifikant forskel til EFV. Fed skrift indikerer, at punktestimatet for MKRF er opfyldt.

Tabellen viser, at RAL 1200 er den intervention med den højeste P-score på 0,82 efter 48 uger. Følgende øvrige interventioner har en P-score på mindst 0,60: DTG 2-stof, DTG og DOR. ATV/r og EFV er de interventioner med de klart dårligste P-scores på hhv. 0,15 og 0,09.

De relative estimater viser signifikant bedre effekt af følgende interventioner sammenlignet med EFV: DTG 2-stof, DTG, DOR og RAL 400. De absolutte forskelle viser dog, at MKRF på mindst 5 %-point ikke opnås for nogle af sammenligningerne.

For en enkelt sammenligning er der inkonsistens i den direkte og indirekte evidens, og det gælder for sammenligningen DTG vs. EFV, hvor der er stor forskel på størrelsen på effektestimateret.



Tabel 5-5. P-score samt relative og absolutte forskelle for behandlingsophør grundet uønskede hændelser (96 uger). De relative og absolutte effektestimater er angivet ift. efavirenz (EFV). MKRF for effektmålet er 5 %-point.

Intervention vs. EFV	P-score	RR (95 % CI)	Absolutte forskelle i %-point
RAL 1200	0,89	0,15 (0,04; 0,63) (*)	-7,02 (-7,95; -3,06)
BIC	0,78	0,22 (0,06; 0,89) (*)	-6,41 (-7,78; -0,94)
DTG	0,72	0,29 (0,16; 0,52) (*)	-5,87 (-6,94; -3,94)
RAL 400	0,70	0,30 (0,15; 0,60) (*)	-5,79 (-7,03; -3,28)
DTG 2-stof	0,68	0,30 (0,11; 0,81) (*)	-5,79 (-7,03; -3,28)
DOR	0,52	0,45 (0,23; 0,88) (*)	4,54 (-6,35; -1,01)
DRV/c/r	0,29	0,80 (0,38; 1,67)	4,54 (-6,35; -1,01)
EVG/c	0,21	0,99 (0,46; 2,14)	-0,08 (-4,47; 9,40)
EFV	0,20	-	-
ATV/r	0,01	1,95 (0,89; 4,30)	7,87 (-0,92; 27,21)

* Statistisk signifikant forskel til EFV (efavirenz). Fed skrift indikerer, at punkttestimatet for MKRF er opfyldt.

Tabellen viser, at efter 96 uger er RAL 1200 stadig den intervention med den højeste P-score på 0,89. Derudover har BIC, DTG, RAL 400 og DTG 2-stof P-scores på over 0,60. ATV/r er nu den intervention med den dårligste P-score på 0,01.

De relative estimater viser signifikant bedre effekt af RAL 1200, BIC, DTG, RAL 400, DTG 2-stof og DOR sammenlignet med EFV, og MKRF på mindst 5 %-point opnås også for disse interventioner (undtagen DOR) sammenlignet med EFV.

For to sammenligninger er der inkonsistens i den direkte og indirekte evidens: RAL 400 vs. ATV/r og EFV vs. RAL 400. For begge sammenligninger peger evidensen i samme retning, men der er stor forskel på størrelsen på effektmålet.

Vurdering af behandlingsophør grundet uønskede hændelser

Evidensen for effektmålet er opdateret med data fra ét nyt studie efter 48 uger og opdaterede data fra fem studier efter 96 uger. Ved begge målepunkter er RAL 1200 den bedste intervention vurderet ud fra P-scoren, som for begge tidspunkter ligger over 80 %. Derudover viser BIC, DTG, RAL 400 og DTG 2-stof også gode resultater, hvor MKRF på mindst 5 %-point også opnås efter 96 uger sammenlignet med EFV.

Der observeres inkonsistens i enkelte sammenligninger efter både 48 og 96 uger. Efter 96 uger indgår RAL 400 i de to sammenligninger, hvor der er inkonsistens, så der er ekstra usikkerhed om resultaterne for dette præparat.

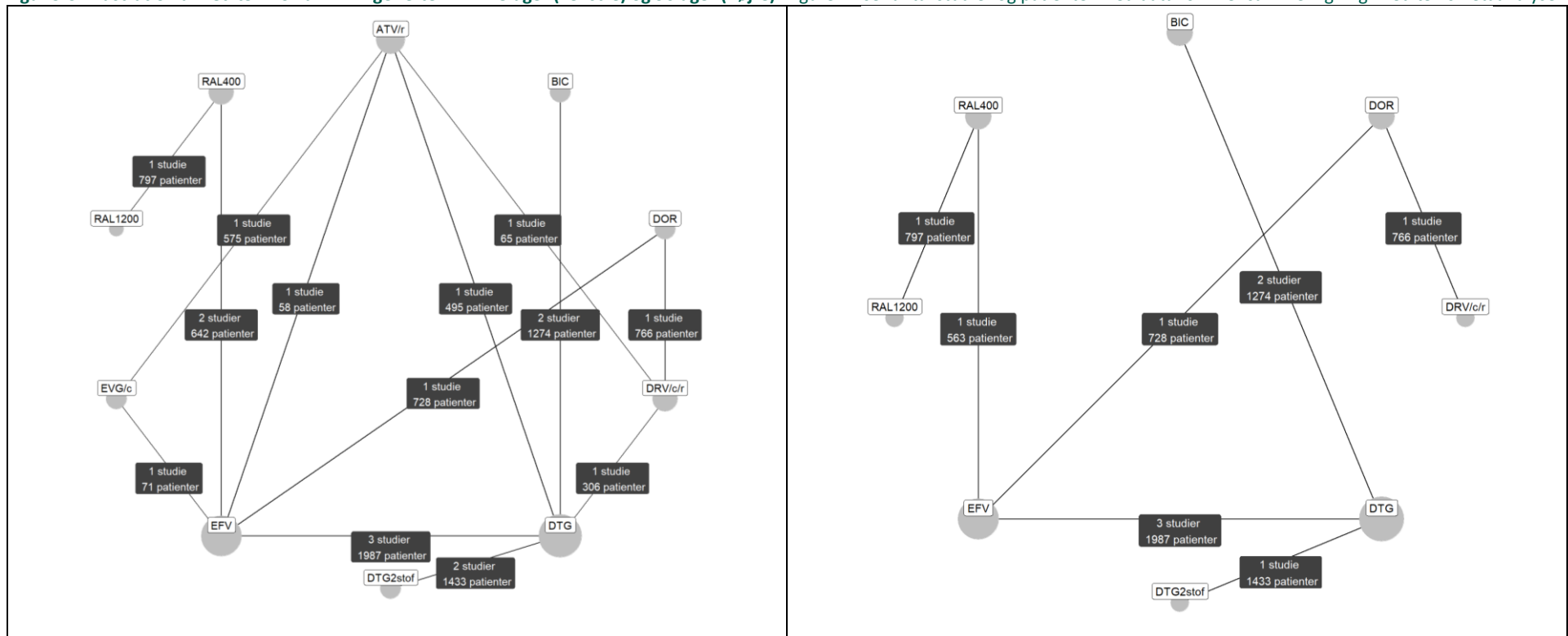


Bivirkninger (vigtigt)

Bivirkninger er et vigtigt effektmål, og der er ekstraheret data for andelen af patienter, der oplever bivirkninger af enhver art i studierne.

Effektmålet er analyseret med en netværksmetaanalyse med data fra de inkluderede studier ved både 48 og 96 uger. Netværket er illustreret i Figur 5-3 nedenfor.

Figur 5-3. Illustration af netværk for bivirkninger efter hhv. 48 uger (venstre) og 96 uger (højre). Figuren viser antal studier og patienter med data for hver sammenligning i netværksmetaanalysen.



Forkortelser for behandlingsalternativerne: ATV/r: atazanavir/ritonavir 300 mg/100 mg, BIC: bictegravir 50 mg, DRV/r/c: darunavir/ritonavir eller cobicistat 800 mg/100 mg eller 150 mg, DTG: dolutegravir 50 mg, DTG 2-stof: dolutegravir/lamivudin 50 mg/300 mg, DOR: doravirin 100 mg, EFV: efavirenz 600 mg, EVG/c: elvitegravir/cobicistat 150 mg/150 mg, RAL 400: raltegravir 400 mg bid, RAL 1200: raltegravir 1.200 mg.



Som det ses af figuren, er netværket for uge 96 mindre end for uge 48, da færre studier indeholder langtidsdata for effektmålet. Det medfører, at der ikke er oplysninger om bivirkninger for følgende interventioner efter 96 uger: EVG/c og ATV/r.

De enkelte effektestimater for sammenligningerne i netværksmetaanalysen fremgår af Bilag 5: Kvantitative analyseresultater. P-scores samt de relative og absolutte effektforskelle for interventionerne (sammenlignet med EFV) er præsenteret i Tabel 5-6 og Tabel 5-7 for hhv. uge 48 og uge 96.

Tabel 5-6. P-score samt relative og absolutte forskelle for bivirkninger (48 uger). De relative og absolutte effektestimater er angivet ift. efavirenz (EFV). MKRF for effektmålet er 10 %-point.

Intervention vs. EFV	P-score	RR (95 % CI)	Absolutte forskelle i %-point
BIC	0,86	0,49 (0,39; 0,62) (*)	-32,63 (-39,19; -24,37)
DOR	0,82	0,51 (0,42; 0,62) (*)	-31,55 (-37,15; -24,82)
DTG 2-stof	0,67	0,55 (0,43; 0,71) (*)	-28,79 (-36,66; -18,70)
RAL 1200	0,65	0,56 (0,40; 0,78) (*)	-28,23 (-38,50; -13,91)
DRV/c/r	0,64	0,56 (0,45; 0,70) (*)	-28,25 (-35,29; -19,51)
RAL 400	0,57	0,59 (0,49; 0,70) (*)	-26,63 (-32,70; -19,41)
EVG/c	0,43	0,65 (0,49; 0,86) (*)	-22,56 (-32,79; -9,02)
DTG	0,25	0,74 (0,67; 0,82) (*)	-16,70 (-21,56; -11,30)
EFV	0,08	-	-
ATV/r	0,04	1,05 (0,85; 1,30)	3,25 (-9,67; 19,21)

* Statistisk signifikant forskel til EFV. Fed skrift indikerer, at punktestimatet for MKRF er opfyldt.

Tabellen viser, at BIC og DOR er de interventioner med de højeste P-scores på hhv. 0,86 og 0,82 efter 48 uger. Følgende øvrige interventioner har en P-score på mindst 0,60: DTG 2-stof, RAL 1200 og DRV/c/r. EFV og ATV/r er de interventioner med de klart dårligste P-scores på hhv. 0,08 og 0,04.

De relative estimater viser signifikant bedre effekt af samtlige interventioner – undtagen ATV/r – sammenlignet med EFV. Det samme gælder de absolutte forskelle, hvor punktestimatet på mindst 10 %-point for MKRF opnås for alle sammenligner med en bedre effekt end EFV. Det indikerer altså, at den øgede risiko for bivirkninger ved



behandling med EFV og ATV/r sammenlignet med øvrige interventioner er klinisk relevant.

Der er ikke fundet nogen inkonsistens i sammenligningerne efter 48 uger.

Tabel 5-7. P-score samt relative og absolutte forskelle for bivirkninger (96 uger). De relative og absolutte effektestimater er angivet ift. efavirenz (EFV). MKRF for effektmålet er 10 %-point.

Intervention vs. EFV	P-score	RR (95 % CI)	Absolutte forskelle i %-point
DOR	0,78	0,49 (0,35; 0,68) (*)	-34,10 (-43,40; -21,15)
DRV/c/r	0,76	0,49 (0,30; 0,80) (*)	-34,10 (-46,74; -13,60)
BIC	0,66	0,55 (0,39; 0,76) (*)	-30,25 (-40,60; -15,84)
RAL 1200	0,56	0,59 (0,36; 0,96) (*)	-27,75 (-43,04; -2,71)
RAL 400	0,52	0,60 (0,44; 0,83) (*)	-26,68 (-37,67; -11,59)
DTG 2-stof	0,52	0,61 (0,41; 0,91) (*)	-26,14 (-39,53; -6,24)
DTG	0,20	0,78 (0,64; 0,95) (*)	-14,81 (-23,99; -3,69)
EFV	0,00	-	-

* Statistisk signifikant forskel til EFV (efavirenz). Fed skrift indikerer, at punktestimatet for MKRF er opfyldt.

Tabellen viser, at efter 96 uger er det DOR og DRV/c/r, som har de klart højeste P-scores på hhv. 0,78 og 0,76. Derudover er BIC den eneste intervention med en P-score på over 0,60. EFV den intervention med den dårligste P-score på 0,00.

De relative estimater viser signifikant bedre effekt af samtlige interventioner sammenlignet med EFV, og MKRF på mindst 10 %-point opnås også for alle sammenligninger med EFV.

Der er ikke fundet nogen inkonsistens i sammenligningerne efter 96 uger.

Vurdering af bivirkninger

Evidensen for effektmålet bivirkninger er opdateret med data fra ét nyt studie efter 48 uger og med data fra fem studier efter 96 uger.

BIC viser de bedste resultater efter 48 uger, mens DOR har den højeste P-score efter 96 uger, og generelt er rangeringen af interventionerne mere forskellig her end ved de øvrige effektmål, når man sammenligner uge 48 med uge 96. Der er dog stadig



interventioner (EVG/c og ATV/r), hvor der ikke er oplysninger om bivirkninger efter 96 uger.

Generelt adskiller EFV (og ATV/r bedømt ud fra uge 48) sig som de dårligste interventioner, hvor MKRF opnås i forhold til de øvrige alternativer, mens det her er sværere at vurdere, hvilke interventioner der er de bedste alternativer. Modsat for de øvrige effektmål er der ikke fundet nogen inkonsistens i resultaterne efter hverken uge 48 eller uge 96.

5.1.4 Øvrige resultater for effektmål

For enkelte studier er der også resultater efter 96 uger, hvilket er beskrevet i nedenstående.

GEMINI-1 og 2 [9]: Der er tale om et open-label-studie af DTG 2-stof vs. DTG efter 144 uger. Efter 144 uger er effekten på viral suppression stadig sammenlignelig i begge studier, men der ses signifikant færre bivirkninger ved DTG 2- stof end DTG i en pooled analyse (20 % vs. 27 %; RR=0,76 CI: 0,63; 0,92). Der er stadig få behandlingsophør pga. uønskede hændelser i begge studier.

Effekten er også undersøgt på tværs af subgrupper i begge studier, og her ses ingen forskel i viral suppression på tværs af subgrupper (alder, køn, race, baseline HIV-1 RNA og CD4+) efter 144 uger.

GS-US-380-1489 og GS-US-380-1490 [10]: Her er også tale et open-label-studie af BIC vs. DTG. I GS-US-380-1489 blev DTG givet med abacavir/lamivudin, i GS-US-380-1490 blev DTG givet tenofovir alafenamid/emtricitabin. Effekten af de to lægemidler er stadig sammenlignelig efter 144 uger i begge studier. Der observeres færre bivirkninger ved behandling med BIC end DTG i begge studier (1489: 30 % vs. 42 %; 1490: 22 % vs. 29 %), dog kun signifikant i GS-US-1489-studiet og med få behandlingsophør pga. uønskede hændelser i begge studier.

Efter 144 uger observeres ingen forskel i effekt på viral suppression på tværs af aldersgrupper (50+ år vs. under 50 år) [11]. I studiet GS-US-380-1489 [12] ses heller ingen forskel i effekt på tværs af subgrupper (alder, køn, race, baseline HIV-1 RNA og CD4+) efter 96 uger. Dog ses signifikant bedre effekt for patienter med høj adhærence (≥ 95 %).

5.1.5 Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler

Abacavir vurderes ikke længere ligeværdig i forhold til de andre NRTI-backbone-kombinationer til nye patienter, heller ikke når tredje stof er DTG. Når tredje stof er DTG, betragtes abacavir som værende i kategorien "overvej".

Dette skyldes flere forhold:



1. Abacavir kan kun anvendes til HLAB5701-negative og er uhensigtsmæssigt til HbsAg-positive personer. Derfor er vævstypebestemmelse og svar på HBV-serologi påkrævet før opstart af abacavir.
2. Der synes at være flere bivirkninger, herunder kvalme ved brug af abacavir sammenlignet med brug af tenofovir, jf. fx indirekte sammenligning i studierne GS-US-380-1489 og GS-US-380-1490, hvor der var størst forskel i bivirkninger i GS-US-380-1489, hvor abacavir var del af backbone til dolutegravir.
3. Abacavir er i flere observationelle studier associeret med yderligere øget risiko for hjertekarsygdom hos patienter med i forvejen forhøjet risiko herfor.

Derudover har Tenofovir/XTC (XTC = FTC (emtricitabin) eller 3TC (lamivudin)) bedre resistensprofil end abacavir/XTC, hvilket dog primært har betydning hos behandlingserfarne patienter med erhvervet resistens eller ved transmitteret resistens [13].

5.1.6 Samlet klinisk rækkefølge af lægemidler

I nedenstående afsnit er det beskrevet, hvordan resultaterne vedrørende effekt og sikkerhed, kvaliteten af evidensen samt andre overvejelser er omsat til en samlet klinisk rækkefølge af lægemidler for det kliniske spørgsmål.

Der er i opdateringen foretaget en vurdering af samtlige inkluderede lægemidler, dvs. også de interventioner, hvor der ikke er fundet nye data, da den kliniske rækkefølge af lægemidlerne afhænger af den samlede evidens for behandling med antiretrovirale lægemidler.

Den samlede vurdering af lægemidlerne baseres både på direkte og indirekte evidens i form af netværksmetaanalyser samt på kvalitative sammenligninger, hvilket giver en usikkerhed i resultaterne. Idet ingen af behandlingsalternativerne adskiller sig markant fra hinanden, hvad angår evidensens kvalitet, har det ikke haft en indflydelse på anbefalingerne.

Anvend

Vurderet ud fra de kritiske effektmål *viral suppression* og *resistensudvikling*, vurderes BIC og DTG at være de bedste behandlingsalternativer og kan derfor anbefales som førstevalgspræparater til størstedelen af nyopstartede patienter med hiv-1-infektion. DTG 2-stof viser også gode resultater på de kritiske effektmål, men der er visse forudsætninger, der skal være opfyldt, for at DTG 2-stof kan bruges til nye patienter, idet præparatet ikke kan anvendes til patienter med hepatitis B, transmitteret resistens eller fremskreden sygdom (se nærmere beskrivelse heraf i opsummeringen, hvor der er beskrevet tilgang i forhold til at starte DTG 2-stof).

I forhold til de vigtige effektmål *behandlingsophør grundet uønskede hændelser og bivirkninger* viser BIC også gode resultater, mens DTG ligger lavt i rangeringen af interventioner vedrørende bivirkninger. Det bemærkes dog, at det i studierne ikke giver anledning til behandlingsophør, hvor DTG viser gode resultater. Fagudvalget vurderer derfor, at der er tale om håndterbare bivirkninger, ligesom en del af forklaringen på, at



DTG ligger højt, kan være pga. backbone (ofte abacavir), jf. at DTG 2-stof ikke ligger tilsvarende højt.

Overvej

Præparaterne DOR, DRV og RAL 1200 viser også samlet flere fordele end ulemper, men de klarer sig samlet set dårligere på de kritiske og vigtige effektmål sammenlignet med behandlingsalternativerne under "anvend". For RAL 1200 og DOR gælder blandt andet, at der er større risiko for resistens, hvilket gør, at interventionerne ikke kan anbefales som førstevalgspræparater. Disse interventioner bør derfor kun *overvejes* som behandlingsalternativer for nyopstartede patienter, hvis et af de anbefalede præparater i kategorien "anvend" ikke kan anvendes evt. pga. bivirkninger.

Anvend ikke rutinemæssigt

Det anbefales ikke at anvende præparaterne RAL 400 og EVG rutinemæssigt. For RAL 400 skyldes det primært, at præparatet – modsat de øvrige alternativer – skal doseres to gange dagligt, hvilket vil være en ulempe for langt de fleste patienter og øge risikoen for dårlig compliance. For EVG/c gælder det, at præparatet generelt rangerer lavt blandt de inkluderede lægemidler i de kvantitative analyser, inkl. på viral suppression, og har en dårligere resistensprofil, ligesom det er en ulempe, at EVG kræver farmakokinetisk boostning. Farmakokinetiske boostere virker ved at hæmme nedbrydningen og i nogle tilfælde tillige ved at øge optagelsen af andre lægemidler.

Anvend ikke

Medicinerådet anbefaler, at præparaterne ATV/r og EFV ikke anvendes til nyopstartede patienter i behandling for hiv-1-infektion, da de samlede ulemper ved behandling med lægemidlerne er klart større end fordelene sammenlignet med de øvrige behandlingsalternativer.

Den samlede kliniske rækkefølge af lægemidlerne fremgår også i Medicinerådets *Opsummering af behandlingsvejledning vedrørende antiretrovirale lægemidler til patienter med hiv-1-infektion (version 1.0)*.

5.2 Klinisk sammenligningsgrundlag

For lægemidler, der er klinisk ligestillede som mulige førstevalgspræparater, har Medicinerådet vurderet, hvilke doser og behandlingsvarigheder det er relevant at sammenligne.

Det kliniske sammenligningsgrundlag fremgår af Medicinerådets *Opsummering af behandlingsvejledning vedrørende antiretrovirale lægemidler til patienter med hiv-1-infektion (version 1.0)*.



6. Øvrige forhold

Kriterier for opstart af behandling er revideret, jf. nedenstående. Der er ikke foretaget en afdækning af øvrige forhold i opdateringen, så her henvises til behandlingsvejledningen, version 1.1, for beskrivelse af monitorering, skift og seponering.

6.1 Kriterier for opstart af behandling

Antiretroviral behandling anbefales til alle hiv-smittede. For nye hiv-smittede udgør resistens et begrænset problem i Danmark, men transmitteret resistens kan være et problem for den enkelte patient, specielt hvis der bruges tredjestoffer med lavere genetisk barriere mod resistens. Den behandlende læge skal rekvirere en hiv-resistensbestemmelse, før der startes behandling hos en nydiagnosticeret hiv-patient. Forekommer resistens, skal behandlingen tilpasses, så snart resultatet foreligger. Behandling af patienten bør således ikke udsættes, mens resistenstest afventes.



7. Referencer

1. Cahn P, Madero JS, Arribas JR, Antinori A, Ortiz R, Clarke AE, et al. Durable Efficacy of Dolutegravir Plus Lamivudine in Antiretroviral Treatment–Naive Adults With HIV-1 Infection: 96-Week Results From the GEMINI-1 and GEMINI-2 Randomized Clinical Trials. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2020;83(3):310–8.
2. Durable Efficacy of Dolutegravir Plus Lamivudine in Antiretroviral Treatment–Naive Adults With HIV-1 Infection: 96-Week Results From the GEMINI-1 and GEMINI-2 Randomized Clinical Trials: Erratum. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2020;84(3):e21–e21.
3. Orkin C, Squires KE, Molina J-M, Sax PE, Sussmann O, Lin G, et al. Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) Versus Efavirenz/Emtricitabine/TDF in Treatment-naive Adults With Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection: Week 96 Results of the Randomized, Double-blind, Phase 3 DRIVE-AHEAD Noninferiority Trial. *Clinical Infectious Diseases*. 2021;73(1):33–42.
4. Molina J-M, Squires K, Sax PE, Cahn P, Lombaard J, DeJesus E, et al. Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 (DRIVE-FORWARD): 96-week results of a randomised, double-blind, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet HIV*. 2020;7(1):e16–26.
5. Venter WDF, Sokhela S, Simmons B, Moorhouse M, Fairlie L, Mashabane N, et al. Dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide or tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection (ADVANCE): week 96 results from a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2020;7(10):e666–76.
6. Podzamczar D, Micán R, Tiraboschi J, Portilla J, Domingo P, Llibre JM, et al. Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine in Antiretroviral-Naive Adults (SYMTRI): A Multicenter Randomized Open-Label Study (PREEC/RIS-57). *Open Forum Infect Dis*. 2022;9(3).
7. Chéret A, Bauer R, Meiffredy V, Lopez P, Ajana F, Lacombe K, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus cobicistat in adults at the time of primary HIV-1 infection: the OPTIPRIM2-ANRS 169 randomized, open-label, Phase 3 trial. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2022;77(9):2506–15.
8. Miro J et al. Dolutegravir vs darunavir/r-based ART in very advanced patients: 48-week results. I: Topics in Antiviral Medicine.
9. Cahn P, Sierra Madero J, Arribas JR, Antinori A, Ortiz R, Clarke AE, et al. Three-year durable efficacy of dolutegravir plus lamivudine in antiretroviral therapy – naive adults with HIV-1 infection. *AIDS*. 2022;36(1):39–48.



10. Orkin C, Eron JJ, Rockstroh J, Podzamczak D, Esser S, Vandekerckhove L, et al. Week 96 results of a phase 3 trial of darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide in treatment-naive HIV-1 patients. *AIDS*. 2020;34(5):707–18.
11. Mills A et. al. 144-week efficacy and safety of B/F/TAF in treatment-naive adults >=50 yrs. I: Topics in Antiviral Medicine . Netherlands International Antiviral Society 2020 ; 2020. s. 168.
12. Wohl DA, Yazdanpanah Y, Baumgarten A, Clarke A, Thompson MA, Brinson C, et al. Bictegravir combined with emtricitabine and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection: week 96 results from a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2019;6(6):e355–63.
13. Wensing AM, Calvez V, Ceccherini-Silberstein F, Charpentier C, Günthard HF, Paredes R, et al. Special Contribution 2022 Update of the Drug Resistance Mutations in HIV-1 [internet]. Bd. 30. Tilgængelig fra: www.iasusa.org



8. Sammensætning af fagudvalg

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

Medicinrådets fagudvalg vedrørende hiv/aids	
Formand	Indstillet af
Ann-Brit Eg Hansen <i>Overlæge, klinisk lektor</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for Infektionsmedicin
Medlemmer	Udpeget af
Michael Dalager-Pedersen <i>Ledende overlæge, klinisk lektor</i>	Region Nordjylland
Merete Storgaard <i>Overlæge</i>	Region Midtjylland
Isik Johansen <i>Professor, overlæge</i>	Region Syddanmark
Lothar Wiese <i>Specialeansvarlig overlæge</i>	Region Sjælland
Jan Gerstoft (næstformand) <i>Professor, overlæge, dr.med.</i>	Region Hovedstaden
Marianne Kjettrup-Jensen <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Samuel Azuz <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Paul W. Thomsen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Martin Carlsen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Bjarne Ørskov Lindhardt <i>Ledende overlæge, klinisk lektor</i>	Inviteret af formanden



9. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
2.0	22. november 2023	Der er foretaget en opdateret litteratursøgning efter opdaterede data eller nye studier. Netværksmetaanalyser og den kliniske rækkefølge af lægemidlerne er opdateret på den baggrund.
1.1	31. marts 2020	Der er rettet 3 mindre fejl i det kliniske sammenligningsgrundlag (tabel 9 og 10 (fjerde spalte)).
1.0	22. januar 2020	Godkendt af Medicinrådet



10. Bilag

Bilag 1: Søgestreng

Primærlitteratur (fuldtekstartikler)

Søgedato: 09.06.2023

Embase <1974 to 2023 June 08>, Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to June 08, 2023>

<i>Uden cobicistat-kombination</i>			<i>Med cobicistat-kombination</i>		
Sæt	Søgetermer	Hits	Sæt	Søgetermer	Hits
1	exp HIV/ or exp HIV Infections/	898915	1	exp HIV/ or exp HIV Infections/	898915
2	(HIV Infections or HIV?1* or HIV-1 or HIV?2* or HIV-2 or HIV infect* or human immuno?deficiency virus or human immune?deficiency virus).ti,ab.	513826	2	(HIV Infections or HIV?1* or HIV-1 or HIV?2* or HIV-2 or HIV infect* or human immuno?deficiency virus or human immune?deficiency virus).ti,ab.	513826
3	(human immun* and deficiency virus).ti,ab.	1764	3	(human immun* and deficiency virus).ti,ab.	1764
4	(acquired immuno?deficiency syndrome or AIDS or acquired immunodeficiency syndrome or acquired immune deficiency).ti,ab.	370378	4	(acquired immuno?deficiency syndrome or AIDS or acquired immunodeficiency syndrome or acquired immune deficiency).ti,ab.	370378
5	(acquired immun* and deficiency syndrome).ti,ab.	13314	5	(acquired immun* and deficiency syndrome).ti,ab.	13314
6	or/1-5	1103911	6	or/1-5	1103911



<i>Uden cobicistat-kombination</i>			<i>Med cobicistat-kombination</i>		
Sæt	Søgetermer	Hits	Sæt	Søgetermer	Hits
7	Atazanavir Sulfate/	9404	7	Cobicistat/	1983
8	(atazanavir or Reyataz* or BMS-232632 or BMS232632 or atv*).ti,ab.	8750	8	(cobicistat or GS9350 or GS 9350 or Tybost).ti,ab.	1969
9	dolutegravir.nm.	1083	9	7 or 8	2916
10	dolutegravir, rilpivirine drug combination.nm.	6	10	Atazanavir Sulfate/	9404
11	(dolutegravir or Tivicay* or SGSK1349572* or SGSK 1349572* or GSK1349572* or GSK 1349572*).ti,ab.	5444	11	(atazanavir or Reyataz* or BMS-232632 or BMS232632 or atv*).ti,ab.	8750
12	Darunavir/	7339	12	Darunavir/	7339
13	(darunavir or Prezista* or TMC114 or TMC 114 or UIC94017 or UIC 94017 or drv*).ti,ab.	7866	13	(darunavir or Prezista* or TMC114 or TMC 114 or UIC94017 or UIC 94017 or drv*).ti,ab.	7866
14	elvitegravir.nm.	375	14	or/10-13	23094
15	Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabine, Tenofovir Disoproxil Fumarate Drug Combination/	610	15	(randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt.	684485
16	(elvitegravir or Vitekta* or GS9137 or GS 9137 or JTK303 or JTK 303).ti,ab.	2314	16	(random* or placebo).ti,ab.	3599542



<i>Uden cobicistat-kombination</i>			<i>Med cobicistat-kombination</i>		
Sæt	Søgetermer	Hits	Sæt	Søgetermer	Hits
17	Raltegravir Potassium/	8474	17	trial.ti.	691193
18	(raltegravir or Isentress* or L900612 or L 900612 or MK0518 or "MK 0518" or MK518 or MK 518).ti,ab.	5750	18	Clinical Trials as Topic/	298306
19	efavirenz.nm.	2884	19	or/15-18	4171040
20	Efavirenz, Emtricitabine, Tenofovir Disoproxil Fumarate Drug Combination/	1297	20	6 and 9 and 14 and 19	259
21	efavirenz, lamivudine, tenofovir disoproxil fumarate drug combination.nm.	1	21	(mouse or mice or rat or rats or animal or experimental model).ti.	3231757
22	(efavirenz or Efavir* or Sustiva* or Stocrin* or Filginase* or Efcure* or Effervan* or Estiva* or Evirenz* or Viranz* or Atripla* or DMP266 or DMP 266 or L 743 726 or L743 726 or L 743726 or L743726).ti,ab.	12946	22	exp Animals/ not Humans/	16814753
23	bictegravir.nm.	158	23	(Case Reports or Comment or Editorial or Guideline or Letter or Meeting Abstract or News or Practice Guideline).pt.	6599927
24	bictegravir, emtricitabine, tenofovir alafenamide, drug combination.nm.	11	24	case report.ti.	688692



<i>Uden cobicistat-kombination</i>			<i>Med cobicistat-kombination</i>		
Sæt	Søgetermer	Hits	Sæt	Søgetermer	Hits
25	(bictegravir or Biktarvy* or GS 9883 or GS9883 or GS 988301 or GS988301 or bic).ti,ab.	9201	25	review.pt.	6268699
26	doravirine.nm.	112	26	or/21-25	28811901
27	(doravirine or pifeltro* or MK1439 or MK 1439).ti,ab.	488	27	20 not 26	154
28	or/7-27	53583	28	27 use medall	53
29	(randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt.	684485	29	exp Human immunodeficiency virus/ or exp Human immunodeficiency virus infection/	656398
30	(random* or placebo).ti,ab.	3599542	30	(HIV Infections or HIV?1* or HIV-1 or HIV?2* or HIV-2 or HIV infect* or human immuno?deficiency virus or human immune?deficiency virus).ti,ab.	513826
31	trial.ti.	691193	31	(human immun* and deficiency virus).ti,ab.	1764
32	Clinical Trials as Topic/	298306	32	(acquired immuno?deficiency syndrome or AIDS or acquired immunodeficiency syndrome or acquired immune deficiency).ti,ab.	370378
33	or/29-32	4171040	33	(acquired immun* and deficiency syndrome).ti,ab.	13314
34	6 and 28 and 33	5420	34	or/29-33	1014822



<i>Uden cobicistat-kombination</i>			<i>Med cobicistat-kombination</i>		
Sæt	Søgetermer	Hits	Sæt	Søgetermer	Hits
35	(mouse or mice or rat or rats or animal or experimental model).ti.	3231757	35	cobicistat/	1983
36	exp Animals/ not Humans/	16814753	36	(cobicistat or GS9350 or GS 9350 or Tybost).ti,ab.	1969
37	(Case Reports or Comment or Editorial or Guideline or Letter or Meeting Abstract or News or Practice Guideline).pt.	6599927	37	35 or 36	2916
38	case report.ti.	688692	38	atazanavir/	9404
39	review.pt.	6268699	39	(atazanavir or Reyataz* or BMS-232632 or BMS232632 or atv*).ti,ab.	8750
40	or/35-39	28811901	40	darunavir/	7339
41	34 not 40	3503	41	(darunavir or Prezista* or TMC114 or TMC 114 or UIC94017 or UIC 94017 or drv*).ti,ab.	7866
42	41 use medall	1687	42	or/38-41	23094
43	exp Human immunodeficiency virus/ or exp Human immunodeficiency virus infection/	656398	43	crossover procedure/	75413



<i>Uden cobicistat-kombination</i>			<i>Med cobicistat-kombination</i>		
Sæt	Søgetermer	Hits	Sæt	Søgetermer	Hits
44	(HIV Infections or HIV?1* or HIV-1 or HIV?2* or HIV-2 or HIV infect* or human immuno?deficiency virus or human immune?deficiency virus).ti,ab.	513826	44	double blind procedure/	211089
45	(human immun* and deficiency virus).ti,ab.	1764	45	randomized controlled trial/	1382660
46	(acquired immuno?deficiency syndrome or AIDS or acquired immunodeficiency syndrome or acquired immune deficiency).ti,ab.	370378	46	single blind procedure/	52097
47	(acquired immun* and deficiency syndrome).ti,ab.	13314	47	(random\$ or factorial\$ or crossover\$ or cross-over\$ or placebo\$ or (doubl\$ adj blind\$) or (singl\$ adj blind\$) or assign\$ or allocat\$ or volunteer\$).ti,ab,kw.	4875385
48	or/43-47	1014822	48	or/43-47	5078396
49	atazanavir/	9404	49	34 and 37 and 42 and 48	261
50	atazanavir plus cobicistat/	100	50	(mouse or mice or rat or rats or animal or animals or experimental model).ti.	3313891
51	atazanavir plus ritonavir/	2021	51	(exp animal/ or exp invertebrate/ or animal experiment/ or animal model/ or animal tissue/ or animal cell/ or nonhuman/) not (human/ or normal human/ or human cell/)	12388337



<i>Uden cobicistat-kombination</i>			<i>Med cobicistat-kombination</i>		
Sæt	Søgetermer	Hits	Sæt	Søgetermer	Hits
52	(atazanavir or Reyataz* or BMS-232632 or BMS232632 or atv*).ti,ab.	8750	52	(books or chapter or conference review or conference abstract or editorial or note or letter).pt,st.	9762460
53	dolutegravir/	5232	53	practice guideline/ or case report/ or case report.ti.	3812136
54	abacavir plus dolutegravir plus lamivudine/	632	54	review.pt.	6268699
55	dolutegravir plus emtricitabine plus tenofovir alafenamide/	103	55	or/50-54	30435630
56	dolutegravir plus rilpivirine/	200	56	49 not 55	144
57	(dolutegravir or Tivicay* or SGSK1349572* or SGSK 1349572* or GSK1349572* or GSK 1349572*).ti,ab.	5444	57	56 use oemezd	92
58	darunavir/	7339	58	28 or 57	145
59	cobicistat plus darunavir/	594	59	("20190806" or "20190807" or "20190808" or "20190809" or 2019081* or 2019082* or 2019083* or 201909* or 201910* or 201911* or 201912* or 2020* or 2021* or 2022* or 2023*).dc,dt.	14100212
60	cobicistat plus darunavir plus emtricitabine plus tenofovir alafenamide/	148	60	("2019" or "2020" or "2021" or "2022" or "2023").yr.	15261456
61	darunavir plus ritonavir/	2070	61	58 and 59 and 60	60



<i>Uden cobicistat-kombination</i>			<i>Med cobicistat-kombination</i>		
Sæt	Søgetermer	Hits	Sæt	Søgetermer	Hits
62	(darunavir or Prezista* or TMC114 or TMC 114 or UIC94017 or UIC 94017 or drv*).ti,ab.	7866	62	remove duplicates from 61	39
63	elvitegravir/	2281	63	limit 62 to (english or danish or swedish or norwegian)	39
64	cobicistat plus elvitegravir plus emtricitabine plus tenofovir alafenamide/	430			
65	cobicistat plus elvitegravir plus emtricitabine plus tenofovir disoproxil/	565			
66	(elvitegravir or Vitekta* or GS9137 or GS 9137 or JTK303 or JTK 303).ti,ab.	2314			
67	raltegravir/	8843			
68	lamivudine plus raltegravir/	35			
69	(raltegravir or Isentress* or L900612 or L 900612 or MK0518 or "MK 0518" or MK518 or MK 518).ti,ab.	5750			
70	efavirenz/	21660			
71	efavirenz plus emtricitabine plus tenofovir disoproxil/	1667			
72	efavirenz plus lamivudine plus zidovudine/	559			



<i>Uden cobicistat-kombination</i>			<i>Med cobicistat-kombination</i>		
Sæt	Søgetermer	Hits	Sæt	Søgetermer	Hits
73	efavirenz plus lamivudine plus tenofovir disoproxil/	532			
74	(efavirenz or Efavir* or Sustiva* or Stocrin* or Filginase* or Efcure* or Effervan* or Estiva* or Evirenz* or Viranz* or Atripla* or DMP266 or DMP 266 or L 743 726 or L743 726 or L 743726 or L743726).ti,ab.	12946			
75	bictegravir/	784			
76	bictegravir plus emtricitabine plus tenofovir alafenamide/	499			
77	(bictegravir or Biktarvy* or GS 9883 or GS9883 or GS 988301 or GS988301 or bic).ti,ab.	9201			
78	doravirine/	467			
79	(doravirine or pifeltro* or MK1439 or MK 1439).ti,ab.	488			
80	or/49-79	66066			
81	crossover procedure/	75413			
82	double blind procedure/	211089			
83	randomized controlled trial/	1382660			



<i>Uden cobicistat-kombination</i>			<i>Med cobicistat-kombination</i>		
Sæt	Søgetermer	Hits	Sæt	Søgetermer	Hits
84	single blind procedure/	52097			
85	(random\$ or factorial\$ or crossover\$ or cross-over\$ or placebo\$ or (doubl\$ adj blind\$) or (singl\$ adj blind\$) or assign\$ or allocat\$ or volunteer\$).ti,ab,kw.	4875385			
86	or/81-85	5078396			
87	48 and 80 and 86	6097			
88	(mouse or mice or rat or rats or animal or animals or experimental model).ti.	3313891			
89	(exp animal/ or exp invertebrate/ or animal experiment/ or animal model/ or animal tissue/ or animal cell/ or nonhuman/) not (human/ or normal human/ or human cell/)	12388337			
90	(books or chapter or conference review or conference abstract or editorial or note or letter).pt,st.	9762460			
91	practice guideline/ or case report/ or case report.ti.	3812136			
92	review.pt.	6268699			
93	or/88-92	30435630			



<i>Uden cobicistat-kombination</i>			<i>Med cobicistat-kombination</i>		
Sæt	Søgetermer	Hits	Sæt	Søgetermer	Hits
94	87 not 93	4209			
95	94 use oemezd	2791			
96	42 or 95	4478			
97	remove duplicates from 96	3129			
98	("20190806" or "20190807" or "20190808" or "20190809" or 2019081* or 2019082* or 2019083* or 201909* or 201910* or 201911* or 201912* or 2020* or 2021* or 2022* or 2023*).dc,dt.	14100212			
99	("2019" or "2020" or "2021" or "2022" or "2023").yr.	15261456			
100	97 and 98 and 99	648			
101	limit 100 to (english or danish or norwegian or swedish)	646			



Cochrane Library CENTRAL, Wiley platform

Dato 11.06.2023

<i>Uden cobicistat</i>			<i>Cobicistat-kombination</i>		
ID	Search	Hits	ID	Search	Hits
#1	[mh HIV] or [mh "HIV Infections"]	16095	#1	[mh HIV] or [mh "HIV Infections"]	16095
#2	("human immunodeficiency virus" or "acquired immune deficiency syndrome"):kw	10524	#2	("human immunodeficiency virus" or "acquired immune deficiency syndrome"):kw	10524
#3	(HIV near/2 infect* or HIV?1* or HIV-1 or HIV?2* or HIV-2 or "human immuno deficiency virus" or human immunodeficiency virus):ti,ab	17397	#3	(HIV near/2 infect* or HIV?1* or HIV-1 or HIV?2* or HIV-2 or "human immuno deficiency virus" or human immunodeficiency virus):ti,ab	17413
#4	("acquired immuno*deficiency syndrome" or AIDS or "acquired immunedeficiency syndrome" or "acquired immune deficiency"):ti,ab	9886	#4	("acquired immuno*deficiency syndrome" or AIDS or "acquired immunedeficiency syndrome" or "acquired immune deficiency"):ti,ab	9886
#5	{or #1-#4}	31887	#5	{or #1-#4}	31897
#6	[mh "Antiretroviral Therapy, Highly Active"] or "highly active antiretroviral therapy":kw	1883	#6	(cobicistat or Tybost* or GS9350 or "GS 9350"):ti,ab,kw	402
#7	(atazanavir or Reyataz* or "BMS 232632" or BMS232632 or atv*):ti,ab,kw	980	#7	(atazanavir or Reyataz* or "BMS 232632" or BMS232632 or atv*):ti,ab,kw	980
#8	(dolutegravir or Tivicay* or SGSK1349572* or "SGSK 1349572*" or GSK1349572* or "GSK 1349572*"):ti,ab,kw	805	#8	(darunavir or Prezista* or TMC114 or "TMC 114" or UIC94017 or "UIC 94017" or drv*):ti,ab,kw	853



<i>Uden cobicistat</i>			<i>Cobicistat-kombination</i>		
ID	Search	Hits	ID	Search	Hits
#9	(darunavir or Prezista* or TMC114 or "TMC 114" or UIC94017 or "UIC 94017" or drv*):ti,ab,kw	853	#9	#6 and (#7 or #8)	221
#10	(elvitegravir or Vitekta* or GS9137 or "GS 9137" or JTK303 or "JTK 303"):ti,ab,kw	277	#10	#5 and #9	180
#11	(raltegravir or Isentress* or L900612 or "L 900612" or MK0518 or "MK 0518" or MK518 or "MK 518"):ti,ab,kw	710	#11	clinicaltrials gov:so	248630
#12	(efavirenz or Efavir* or Sustiva* or Stocrin* or Filginase* or Efcure* or Efferven* or Estiva* or Evirenz* or Viranz* or Atripla* or DMP266 or "DMP 266" or "L 743 726" or "L743 726" or "L 743726" or L743726):ti,ab,kw	1685	#12	NCT*:au	245881
#13	(bictegravir or Biktarvy* or "GS 9883" or GS9883 or "GS 988301" or GS988301 or bic):ti,ab,kw	421	#13	trialssearch:so	215427
#14	(doravirine or pifeltro* or MK1439 or "MK 1439"):ti,ab,kw	100	#14	review:ti,pt	4810
#15	{or #6-#14}	5814	#15	("conference abstract" or "conference proceeding"):pt	223418
#16	#5 and #15	4885	#16	(abstract or conference or congress or meeting or proceeding* or symposium):so,ti	49321
#17	clinicaltrials gov:so	248630	#17	annual meeting:ab	13894
#18	NCT*:au	245881	#18	{or #11-#17}	739105
#19	trialssearch:so	215427	#19	#10 not #18	59



<i>Uden cobicistat</i>			<i>Cobicistat-kombination</i>		
ID	Search	Hits	ID	Search	Hits
#20	review:ti,pt	4810	#20	#19 with Publication Year from 2019 to 2023, with Cochrane Library publication date Between Aug 2019 and Jun 2023, in Trials	22
#21	("conference abstract" or "conference proceeding"):pt	223418			
#22	(abstract or conference or congress or meeting or proceeding* or symposium):so,ti	49321			
#23	annual meeting:ab	9961			
#24	{or #17-#23}	737444			
#25	#16 not #24	3082			
#26	#25 with Publication Year from 2019 to 2023, with Cochrane Library publication date Between Aug 2019 and Jun 2023, in Trials	406			



Primærlitteratur (konferenceabstracts)

Embase <1974 to 2023 June 08>

<i>Uden cobicistat</i>			<i>Cobicistat-kombination</i>		
ID	Search	Hits	ID	Search	Hits
1	exp Human immunodeficiency virus/ or exp Human immunodeficiency virus infection/	548989	1	exp Human immunodeficiency virus/ or exp Human immunodeficiency virus infection/	548989
2	(HIV Infections or HIV?1* or HIV-1 or HIV?2* or HIV-2 or HIV infect* or human immuno?deficiency virus or human immune?deficiency virus).ti,ab.	284867	2	(HIV Infections or HIV?1* or HIV-1 or HIV?2* or HIV-2 or HIV infect* or human immuno?deficiency virus or human immune?deficiency virus).ti,ab.	284867
3	(human immun* and deficiency virus).ti,ab.	994	3	(human immun* and deficiency virus).ti,ab.	994
4	(acquired immuno?deficiency syndrome or AIDS or acquired immunodeficiency syndrome or acquired immune deficiency).ti,ab.	200830	4	(acquired immuno?deficiency syndrome or AIDS or acquired immunodeficiency syndrome or acquired immune deficiency).ti,ab.	200830
5	(acquired immun* and deficiency syndrome).ti,ab.	6952	5	(acquired immun* and deficiency syndrome).ti,ab.	6952
6	or/1-5	646648	6	or/1-5	646648
7	atazanavir/	8292	7	cobicistat/	1681
8	atazanavir plus cobicistat/	100	8	(cobicistat or GS9350 or GS 9350 or Tybost).ti,ab.	1306
9	atazanavir plus ritonavir/	2021	9	7 or 8	2226
10	(atazanavir or Reyataz* or BMS-232632 or BMS232632 or atv*).ti,ab.	5390	10	atazanavir/	8292



<i>Uden cobicistat</i>			<i>Cobicistat-kombination</i>		
ID	Search	Hits	ID	Search	Hits
11	dolutegravir/	5232	11	(atazanavir or Reyataz* or BMS-232632 or BMS232632 or atv*).ti,ab.	5390
12	abacavir plus dolutegravir plus lamivudine/	632	12	darunavir/	6257
13	dolutegravir plus emtricitabine plus tenofovir alafenamide/	103	13	(darunavir or Prezista* or TMC114 or TMC 114 or UIC94017 or UIC 94017 or drv*).ti,ab.	5125
14	dolutegravir plus rilpivirine/	200	14	or/10-13	17217
15	(dolutegravir or Tivicay* or SGSK1349572* or SGSK 1349572* or GSK1349572* or GSK 1349572*).ti,ab.	3607	15	crossover procedure/	75413
16	darunavir/	6257	16	double blind procedure/	211089
17	cobicistat plus darunavir/	594	17	randomized controlled trial/	788612
18	cobicistat plus darunavir plus emtricitabine plus tenofovir alafenamide/	148	18	single blind procedure/	52097
19	darunavir plus ritonavir/	2070	19	(random\$ or factorial\$ or crossover\$ or cross-over\$ or placebo\$ or (doubl\$ adj blind\$) or (singl\$ adj blind\$) or assign\$ or allocat\$ or volunteer\$).ti,ab,kw.	2813633
20	(darunavir or Prezista* or TMC114 or TMC 114 or UIC94017 or UIC 94017 or drv*).ti,ab.	5125	20	or/15-19	2924075
21	elvitegravir/	2281	21	6 and 9 and 14 and 20	195



<i>Uden cobicistat</i>			<i>Cobicistat-kombination</i>		
ID	Search	Hits	ID	Search	Hits
22	cobicistat plus elvitegravir plus emtricitabine plus tenofovir alafenamide/	430	22	(mouse or mice or rat or rats or animal or animals or experimental model).ti.	1745481
23	cobicistat plus elvitegravir plus emtricitabine plus tenofovir disoproxil/	565	23	(exp animal/ or exp invertebrate/ or animal experiment/ or animal model/ or animal tissue/ or animal cell/ or nonhuman/) not (human/ or normal human/ or human cell/)	7260041
24	(elvitegravir or Vitekta* or GS9137 or GS 9137 or JTK303 or JTK 303).ti,ab.	1489	24	21 not (22 or 23)	195
25	raltegravir/	7603	25	conference abstract.pt.	4784886
26	lamivudine plus raltegravir/	35	26	24 and 25	78
27	(raltegravir or Isentress* or L900612 or L 900612 or MK0518 or "MK 0518" or MK518 or MK 518).ti,ab.	3697	27	limit 26 to yr="2020-current"	7
28	efavirenz/	21587			
29	efavirenz plus emtricitabine plus tenofovir disoproxil/	1667			
30	efavirenz plus lamivudine plus zidovudine/	559			
31	efavirenz plus lamivudine plus tenofovir disoproxil/	532			
32	(efavirenz or Efavir* or Sustiva* or Stocrin* or Filginase* or Efcure* or Effervon* or Estiva* or Evirenz* or Viranz* or Atripla* or DMP266 or DMP 266 or L 743 726 or L743 726 or L 743726 or L743726).ti,ab.	7790			



<i>Uden cobicistat</i>			<i>Cobicistat-kombination</i>		
ID	Search	Hits	ID	Search	Hits
33	bictegravir/	784			
34	bictegravir plus emtricitabine plus tenofovir alafenamide/	499			
35	(bictegravir or Biktarvy* or GS 9883 or GS9883 or GS 988301 or GS988301 or bic).ti,ab.	5215			
36	doravirine/	467			
37	(doravirine or pifeltro* or MK1439 or MK 1439).ti,ab.	311			
38	or/7-37	48743			
39	crossover procedure/	75413			
40	double blind procedure/	211089			
41	randomized controlled trial/	788612			
42	single blind procedure/	52097			
43	(random\$ or factorial\$ or crossover\$ or cross-over\$ or placebo\$ or (doubl\$ adj blind\$) or (singl\$ adj blind\$) or assign\$ or allocat\$ or volunteer\$).ti,ab,kw.	2813633			
44	or/39-43	2924075			
45	6 and 38 and 44	4515			



<i>Uden cobicistat</i>			<i>Cobicistat-kombination</i>		
ID	Search	Hits	ID	Search	Hits
46	(mouse or mice or rat or rats or animal or animals or experimental model).ti.	1745481			
47	(exp animal/ or exp invertebrate/ or animal experiment/ or animal model/ or animal tissue/ or animal cell/ or nonhuman/) not (human/ or normal human/ or human cell/)	7260041			
48	45 not (46 or 47)	4477			
49	conference abstract.pt.	4784886			
50	48 and 49	1130			
51	limit 50 to yr="2020-current"	207			
52	remove duplicates from 51	205			
53	limit 52 to (english or danish or norwegian or swedish)	205			



<i>Uden cobicistat</i>			<i>Cobicistat-kombination</i>		
ID	Search	Hits	ID	Search	Hits
#1	[mh HIV] or [mh "HIV Infections"]	16095	#1	[mh HIV] or [mh "HIV Infections"]	16095
#2	("human immunodeficiency virus" or "acquired immune deficiency syndrome"):kw	10524	#2	("human immunodeficiency virus" or "acquired immune deficiency syndrome"):kw	10524
#3	(HIV near/2 infect* or HIV?1* or HIV-1 or HIV?2* or HIV-2 or "human immuno deficiency virus" or human immunodeficiency virus):ti,ab	17397	#3	(HIV near/2 infect* or HIV?1* or HIV-1 or HIV?2* or HIV-2 or "human immuno deficiency virus" or human immunodeficiency virus):ti,ab	17413
#4	("acquired immuno*deficiency syndrome" or AIDS or "acquired immunodeficiency syndrome" or "acquired immune deficiency"):ti,ab	9886	#4	("acquired immuno*deficiency syndrome" or AIDS or "acquired immunodeficiency syndrome" or "acquired immune deficiency"):ti,ab	9886
#5	{or #1-#4}	31887	#5	{or #1-#4}	31897
#6	[mh "Antiretroviral Therapy, Highly Active"] or "highly active antiretroviral therapy":kw	1883	#6	(cobicistat or Tybost* or GS9350 or "GS 9350"):ti,ab,kw	402
#7	(atazanavir or Reyataz* or "BMS 232632" or BMS232632 or atv*):ti,ab,kw	980	#7	(atazanavir or Reyataz* or "BMS 232632" or BMS232632 or atv*):ti,ab,kw	980
#8	(dolutegravir or Tivicay* or SGSK1349572* or "SGSK 1349572*" or GSK1349572* or "GSK 1349572*"):ti,ab,kw	805	#8	(darunavir or Prezista* or TMC114 or "TMC 114" or UIC94017 or "UIC 94017" or drv*):ti,ab,kw	853



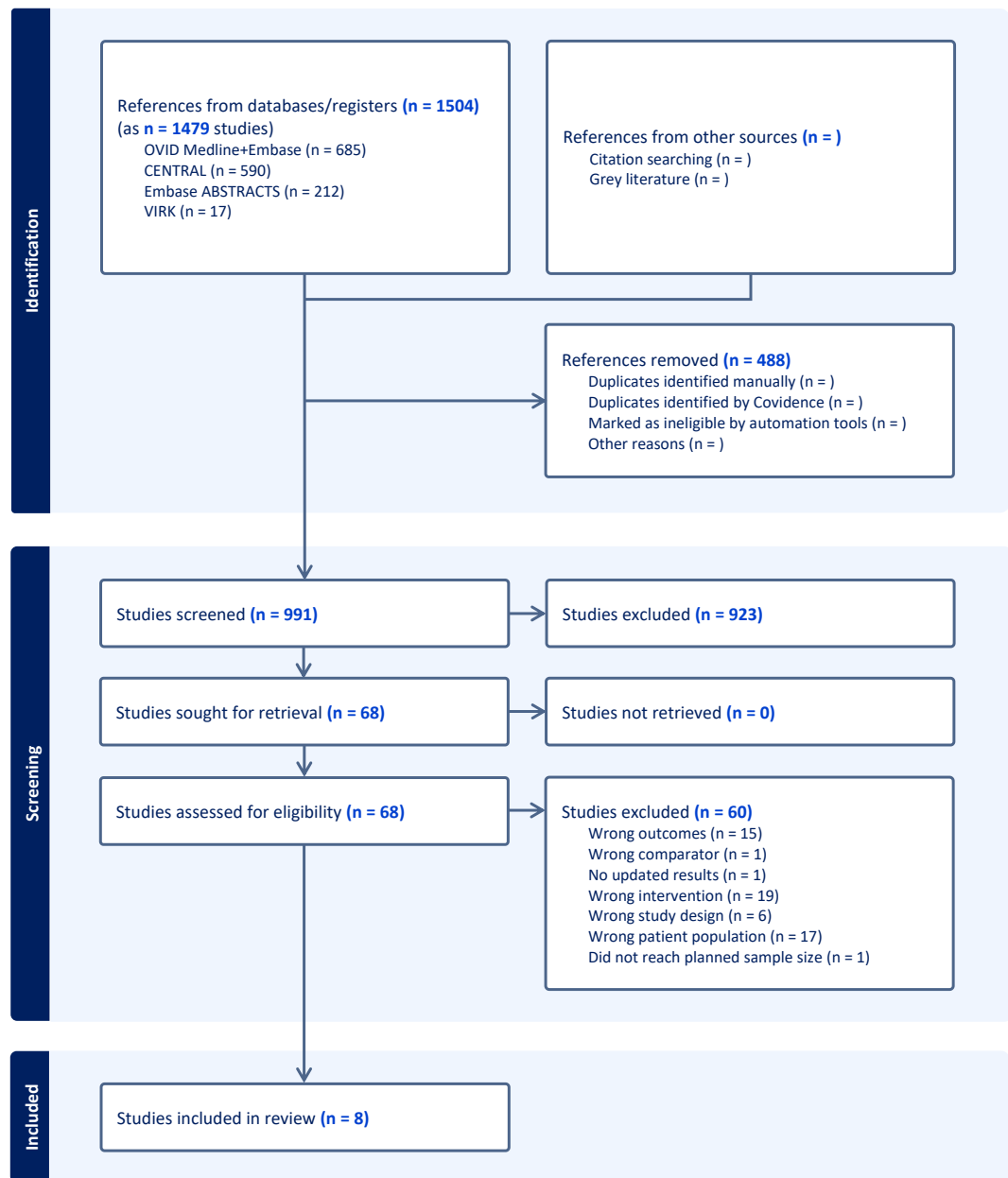
<i>Uden cobicistat</i>			<i>Cobicistat-kombination</i>		
ID	Search	Hits	ID	Search	Hits
#9	(darunavir or Prezista* or TMC114 or "TMC 114" or UIC94017 or "UIC 94017" or drv*):ti,ab,kw	853	#9	#6 and (#7 or #8)	221
#10	(elvitegravir or Vitekta* or GS9137 or "GS 9137" or JTK303 or "JTK 303"):ti,ab,kw	277	#10	#5 and #9	180
#11	(raltegravir or Isentress* or L900612 or "L 900612" or MK0518 or "MK 0518" or MK518 or "MK 518"):ti,ab,kw	710	#11	clinicaltrials gov:so	248630
#12	(efavirenz or Efavir* or Sustiva* or Stocrin* or Filginase* or Efcure* or Efferven* or Estiva* or Evirenz* or Viranz* or Atripla* or DMP266 or "DMP 266" or "L 743 726" or "L743 726" or "L 743726" or L743726):ti,ab,kw	1685	#12	NCT*:au	245881
#13	(bictegravir or Biktarvy* or "GS 9883" or GS9883 or "GS 988301" or GS988301 or bic):ti,ab,kw	421	#13	trialssearch:so	215427
#14	(doravirine or pifeltro* or MK1439 or "MK 1439"):ti,ab,kw	100	#14	review:ti,pt	4810
#15	{or #6-#14}	5814	#15	{or #11-#14}	468991
#16	#5 and #15	4885	#16	#10 not #15	116
#17	clinicaltrials gov:so	248630	#17	("conference abstract" or "conference proceeding"):pt	223418
#18	NCT*:au	245881	#18	(abstract or conference or congress or meeting or proceeding* or symposium):so,ti	49321
#19	trialssearch:so	215427	#19	annual meeting:ab	13894



<i>Uden cobicistat</i>			<i>Cobicistat-kombination</i>		
ID	Search	Hits	ID	Search	Hits
#20	review:ti,pt	4810	#20	{or #17-#19}	270965
#21	{or #17-#20}	468991	#21	#16 and #20	57
#22	#16 not #21	3835	#22	#21 with Publication Year from 2020 to 2023, in Trials	7
#23	("conference abstract" or "conference proceeding"):pt	223418			
#24	(abstract or conference or congress or meeting or proceeding* or symposium):so,ti	49321			
#25	annual meeting:ab	9961			
#26	{or #23-#25}	269211			
#27	#22 and #26	753			
#28	#27 with Publication Year from 2020 to 2023, in Trials	155			



Bilag 2: Prismadiagrammer



10th October 2023

Included studies ongoing (n = 0)
Studies awaiting classification (n = 0)



Bilag 3: Oversigt over studie- og baselinekarakteristika for inkluderede studier

Studie	Tredje stof	Backbone	Studiedesign	Studiepopulation	Effekt mål	Opfølgningstid
SYMTRI Podzamczar, 2022 [6]	DRV/c	FTC + TAF	Multicenter, parallel, randomiseret, open-label non-inferioritsstudie Setting: 27 hospitalet i Spanien	N = 151 Alder, median: 34 Mænd n (%): 146 (97 %) CD4+ celletal, median (x10E6/L): 420 (286-608) HIV-1 RNA Viral Load log/kopier/ml median (IQR): 4,8 (4,1-5,4)*	Andel patienter med HIV-1 RNA < 50 kopier/ml, ændringer fra baseline i CD4+ celletal, ændringer i BMI, AE, laboratorieprøver mhp. vurdering af sikkerhed og tolerabilitet.	48 uger
	DTG	ABC + 3TC		N = 155 Alder, median: 36 Mænd n (%): 142 (92 %) CD4+ celletal, median (x10E6/L): 383 (247-569) HIV-1 RNA Viral Load, log/kopier/ml median (IQR): 4,8 (4,4-5,3)*		



Studie	Tredje stof	Backbone	Studiedesign	Studiepopulation	Effekt mål	Opfølgningstid
OPTIPRIM2-ANRS 169 NCT02987530 Cheret, 2022 [7]	DTG	Tenofovir + FTC	Multicenter, randomiseret, open-label, fase 3-studie (N = 101) Setting: 40 hospitaler i Frankrig	N = 51 Alder, median (IQR): 35 (29-45) Mænd n (%): 49 (96 %) CD4+ (celler/mm ³), median (IQR): 442 (343-587) HIV-1 RNA Viral Load, log/kopier/ml median (IQR): 5,52 (4,88-6,30)	Forskel i HIV-1 DNA mellem armene. Andel patienter med HIV-1 RNA < 50 kopier/ml, kumulativ viræmi samt CD4+ og CD8+ celledetal målt på forskellige tidspunkter fra baseline. AE, sygdomsprogression, STI'er og medicin-adhærence.	48 uger
	DRV/c	Tenofovir + FTC	N = 50 Alder, median (IQR): 38 (29-51) Mænd n (%): 45 (90 %) CD4+ (celler/mm ³), median (IQR): 434 (305-643) HIV-1 RNA Viral Load Viral Load, log/kopier/ml median (IQR): 6,07 (5,15-6,97)			



Studie	Tredje stof	Backbone	Studiedesign	Studiepopulation	Effekt mål	Opfølgningstid
Advanz-4 NCT02337322 Miro, 2021 [8] (abstract)	DTG	ABC + 3TC	Multicenter, randomiseret, kontrolleret studie	N = 52 Alder, median (IQR): 40 (30-48) Mænd n (%): 44 (87 %) CD4+ (celler/mm ³), median (IQR): 41 (18-67) HIV-1 RNA Viral Load, log/kopier/ml median (IQR): 5,47 (4,79-6,10)	Median stigning i CD4+ cellletal, andel patienter med HIV-1 RNA VL < 50 kopier/ml, bakteriel translokation, inflammation, immunaktivering, AE, IRIS, HIV sygdomsprogression og død.	48 uger
	DRV/r	ABC + 3TC		N = 52 Alder, median (IQR): 41 (34-46) Mænd n (%): 46 (88,5 %) CD4+ (celler/mm ³), median (IQR): 30 (11-54) HIV-1 RNA Viral Load, log/kopier/ml median (IQR): 5,67 (5,14-6,12)		

DRV/c: cobicistat boostet darunavir, DRV7r: ritonavir boostet darunavir, FTC: emtricitabin, TAF: tenofovir alafenamid fumerate, DTG: dolutegravir, ABC: abacavir, 3TC: lamivudin, STI: Sexually transmitted infections, AE: Adverse events, IRIS: Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome.

* Udregnet i Medicinrådet.



Bilag 4: Oversigt over rapporterede uønskede hændelser samt resistens i de inkluderede studier

Resultater for uønskede hændelser i nye studier efter 48 uger, n (%)				
Studie	SYMTRI		OPTIPRIM2-ANRS 169	
Behandling	I: DRV/c (N = 151)	C: DTG (N = 155)	I: DTG (N = 51)	C: DRV/c (N = 50)
Uønskede hændelser, i alt				
• Alle	42 (28)	35 (23)	-	-
• Grad 3 + 4	-	-	6 (12)	7 (14)
Fordøjelse	24 (16)	31 (20)		
Allergisk	16 (11)	10 (6)		
Neuropsykiatrisk	13 (9)	32 (21)		
Fatigue	10 (7)	5 (3)		
Øvrige	8 (5)	9 (6)		



Resultater for uønskede hændelser i opdaterede studier efter 96 uger, n (%)

Studie	GEMINI-1 og 2		DRIVE-AHEAD		DRIVE-FORWARD		ADVANCE*		
Behandling	I: DTG 2-stof (N = 716)	C: DTG (N = 717)	I: DOR (N = 364)	C: EFV (N = 364)	I: DOR (N = 383)	C: DRV/r (N = 383)	I: DTG (Emtricitabin/TAF) (n = 351)	I: DTG (Emtricitabin/TDF) (n = 351)	C: EFV (n = 351)
Uønskede hændelser, i alt									
• Alle	591 (82,5)	609 (84,9)	321 (88)	339 (93)	324 (85 %)	317 (83 %)			
• Grad 3 + 4	-	-	-	-	-	-			
Mavesmerter, øvre					20 (5 %)	13 (3)			
Diarré	89 (12,4)	93 (13,0)	48 (13)	58 (16)	65 (17)	91 (24)			
Hovedpine	79 (11)	87 (12,1)	57 (16)	56 (15)	57 (15)	46 (12)			
Nasopharyngitis	71 (9,9)	114 (15,9)	50 (14)	43 (12)					
Infektioner, respiratoriske	70 (9,8)	56 (7,8)	41 (11)	29 (8)	51 (13)	30 (8)			



Resultater for uønskede hændelser i opdaterede studier efter 96 uger, n (%)

Studie	GEMINI-1 og 2		DRIVE-AHEAD		DRIVE-FORWARD		ADVANCE*		
	I: DTG 2-stof (N = 716)	C: DTG (N = 717)	I: DOR (N = 364)	C: EFV (N = 364)	I: DOR (N = 383)	C: DRV/r (N = 383)	I: DTG (Emtricitabin/TAF) (n = 351)	I: DTG (Emtricitabin/TDF) (n = 351)	C: EFV (n = 351)
Virale infektioner, respiratoriske					44 (11)	50 (13)			
Fatigue					34 (9)	23 (6)			
Syfilis	49 (6,8)	52 (7,3)			22 (6)	23 (6)			
Svimmelhed	-	-	37 (10)	139 (38)	20 (5)	19 (5)	1 (<1)	0	13 (4)
Pharyngitis	47 (6,6)	48 (6,7)							
Rygsmærter	41 (5,7)	39 (5,4)			28 (7)	11 (3)			
Hoste					23 (6)	10 (3)			
Bronkitis	36 (5,0)	30 (4,2)			23 (6)	29 (8)			



Resultater for uønskede hændelser i opdaterede studier efter 96 uger, n (%)

Studie	GEMINI-1 og 2		DRIVE-AHEAD		DRIVE-FORWARD		ADVANCE*		
	I: DTG 2-stof (N = 716)	C: DTG (N = 717)	I: DOR (N = 364)	C: EFV (N = 364)	I: DOR (N = 383)	C: DRV/r (N = 383)	I: DTG (Emtricitabin/TAF) (n = 351)	I: DTG (Emtricitabin/TDF) (n = 351)	C: EFV (n = 351)
Influenza	35 (4,9)	36 (5,0)							
Søvnløshed	34 (1,9)	56 (7,8)	25 (7)	38 (10)	18 (5)	20 (5)	14 (4)	23 (7)	20 (6)
Kvalme	29 (4,1)	58 (8,1)	31 (9)	42 (12)	45 (12)	52 (14)			
Arthralgia	20 (2,8)	38 (5,3)							
Udslæt			20 (6)	45 (12)					
Unormale drømme			18 (5)	44 (12)					
Hypertension							14 (4)	16 (5)	6 (2)
Neutropeni							9 (3)	9 (3)	15 (4)



Resultater for uønskede hændelser i opdaterede studier efter 96 uger, n (%)

Studie	GEMINI-1 og 2		DRIVE-AHEAD		DRIVE-FORWARD		ADVANCE*		
Behandling	I: DTG 2-stof (N = 716)	C: DTG (N = 717)	I: DOR (N = 364)	C: EFV (N = 364)	I: DOR (N = 383)	C: DRV/r (N = 383)	I: DTG (Emtricitabin/TAF) (n = 351)	I: DTG (Emtricitabin/TDF) (n = 351)	C: EFV (n = 351)
Urinvejsinfektion							7 (2)	10 (3)	6 (2)

* Opgjort som grad 2-4 uønskede hændelser.



Opdaterede resistens data (96 uger)

Studie	Sammenligning	Alle	Backbone	Tredje stof	Mutationstype
Gemini 1 og 2 (pooled)	DTG – 2 stof	0/716	0/716	0/716	-
	DTG	0/717	0/717	0/717	-
DRIVE-FORWARD	DOR	2/385	2/385	2/385	NNRTI: V106I, F227C, H221T NRTI: M184V
	DRV/r	1/384	1/384	0/384	
DRIVE-AHEAD	DOR	8/364	6/364	8/364	NRTI: M41L, M184V, K65R; K65K/R, M184M/V NNRTI: Y188L, Y318Y/F, V106I, H221H/Y, F227C, A98A/G, V106V/I, H221H/Y, F227F/C, V106A, P225H, V106M/T, V108V/I, F227C/R, V106I
	EFV	14/364	7/364	14/346	NRTI: V118I, M184V, K219K/E; K65K/R, M184M/I; V118I NNRTI: K103N, E138E/G, G190E, K103N, M230L, V108V/I, T369T/A/I/V, V179V/D, N384R, K101K/N, P225P/H
ADVANCE	DTG	2/702	2/702	0/702	NRTI: M184V
	EFV	13/351	9/351	10/351	NRTI: M184V NNRTI: K193N, P225H



Bilag 5: Kvantitative analyseresultater

Resultater fra inkluderede studier

Nye studier (48 uger)

Studie	I	C	O	Estimat [95 % CI]	Rater % (n/N)	
					I	C
SYMTRI	DRV/c	DTG	Viral suppression	-2,4 % [-11,3 %; 6,6 %]	79,5 % (120/151)	81,9 % (127/155)
			Beh.oph. grundet AE	Ikke angivet	4,0 % (6/151)	5,8 % (9/155)
			Bivirkninger	Ikke angivet	32,5 % (49/151)	42,6 % (66/155)
OPTIPRIM2-ANRS	DTG	DRV/c	Viral suppression	P = 0,48	93,9 % (46/49)	89,6 % (43/48)



Opdaterede studier (96 uger)

Studie	I	C	O	Estimat [95 % CI]	Rater % (n/N)	
					I	C
GEMINI-1	DTG 2-stof	DTG	Viral suppression	Ikke angivet	84,3 % (300/356)	89,4 % (320/358)
			Beh.oph. grundet AE	Ikke angivet	3,4 % (12/356)	3,6 % (13/358)
			<i>Bivirkninger (pooled)</i>	<i>RR=0,78 [0,64-0,95]</i>	<i>19,6 % (140/716)</i>	<i>25,0 % (179/717)</i>
GEMINI-2	DTG 2-stof	DTG	Viral suppression	Ikke angivet	87,8 % (316/360)	89,7 % (322/359)
			Beh.oph. grundet AE	Ikke angivet	2,8 % (10/360)	2,2 % (8/359)
			<i>Bivirkninger</i>	<i>Se pooled</i>	<i>Se pooled</i>	<i>Se pooled</i>
DRIVE-FORWARD	DOR	DRV/r	Viral suppression	7,1 % [0,5 %; 13,7 %]	72,3 % (277/383)	64,8 % (248/383)
			Beh.oph. grundet AE	Ikke angivet	2,3 % (9/383)	3,7 % (14/383)
			Bivirkninger	Ikke angivet	32,1 % (123/383)	32,1 % (123/383)
DRIVE-AHEAD	DOR	EFV	Viral suppression	3,8 % [-2,4 %; 10 %]	77,5 % (282/364)	73,6 % (268/364)



Studie	I	C	O	Estimat [95 % CI]	Rater % (n/N)	
					I	C
			Beh.oph. grundet AE	Ikke angivet	3,3 % (12/364)	8,2 % (30/364)
			Bivirkninger	-33,0 % [-39,6 %; -26,0 %]	31,9 % (116/364)	64,8 % (236/364)
ADVANCE	DTG (1) /DTG (2) Backbone forskellig	EFV	Viral suppression	1 vs. 2: 0,3 % [-7,1 %; 7,7 %] 1 vs. 3: 5,1 % [-2,5 %; 12,8 %] 2 vs. 3: 4,8 % [-2,8 %; 12,5 %]	1: 78,6 % (276/351) 2: 78,3 % (275/351)	73,5 % (258/351)
			Beh.oph. grundet AE	Ikke angivet	1: 0,6 % (2/351) 2: 0,3 % (1/351)	2,8 % (10/351)
			Bivirkninger	Ikke angivet	1: 60,4 % (212/351) 2: 70,1 % (246/351)	76,0 % (267/351)



Resultater fra netværksmetaanalyser

Viral suppression (48 uger). Effektestimater for alle sammenligninger, RR (95 % CI)

Intervention	ATV	ATV/r	BIC	DOR	DRV/c/r	DTG	DTG 2-stof	EFV	EVG/c	RAL 1200	RAL 400
ATV	ATV	1,00 (0,78; 1,30)	0,93 (0,72; 1,20)	0,94 (0,73; 1,22)	0,98 (0,76; 1,26)	0,91 (0,71; 1,18)	0,93 (0,72; 1,20)	0,99 (0,77; 1,27)	0,96 (0,74; 1,23)	0,94 (0,72; 1,22)	0,94 (0,73; 1,22)
ATV	1,00 (0,77; 1,29)	ATV/r	0,93 (0,87; 0,99) (*)	0,94 (0,87; 1,01)	0,97 (0,91; 1,04)	0,91 (0,86; 0,96) (*)	0,93 (0,87; 0,99) (*)	0,99 (0,94; 1,04)	0,95 (0,92; 0,99) (*)	0,93 (0,86; 1,02)	0,94 (0,88; 1,00)
BIC	1,07 (0,83; 1,38)	1,08 (1,01; 1,15) (*)	BIC	1,01 (0,94; 1,08)	1,05 (0,99; 1,11)	0,98 (0,95; 1,01)	1,00 (0,95; 1,04)	1,06 (1,01; 1,11) (*)	1,02 (0,96; 1,09)	1,00 (0,93; 1,08)	1,01 (0,96; 1,07)
DOR	1,06 (0,82; 1,37)	1,07 (0,99; 1,15)	0,99 (0,93; 1,06)	DOR	1,04 (0,98; 1,10)	0,97 (0,92; 1,03)	0,99 (0,93; 1,05)	1,05 (1,00; 1,11)	1,02 (0,95; 1,09)	1,00 (0,91; 1,09)	1,00 (0,94; 1,07)
DRV/c/r	1,02 (0,79; 1,32)	1,03 (0,96; 1,10)	0,96 (0,90; 1,01)	0,96 (0,91; 1,02)	DRV/c/r	0,94 (0,89; 0,98) (*)	0,95 (0,90; 1,01)	1,02 (0,96; 1,07)	0,98 (0,91; 1,05)	0,96 (0,88; 1,04)	0,97 (0,91; 1,03)
DTG	1,09 (0,85; 1,41)	1,10 (1,04; 1,16) (*)	1,02 (0,99; 1,06)	1,03 (0,97; 1,09)	1,07 (1,02; 1,12) (*)	DTG	1,02 (0,99; 1,05)	1,09 (1,05; 1,12) (*)	1,05 (0,99; 1,11)	1,03 (0,96; 1,10)	1,03 (0,99; 1,08)
DTG 2-stof	1,07 (0,83; 1,39)	1,08 (1,01; 1,15) (*)	1,00 (0,96; 1,05)	1,01 (0,95; 1,08)	1,05 (0,99; 1,11)	0,98 (0,95; 1,01)	DTG 2-stof	1,07 (1,02; 1,12) (*)	1,03 (0,97; 1,09)	1,01 (0,94; 1,09)	1,01 (0,96; 1,07)
EFV	1,01 (0,78; 1,30)	1,01 (0,96; 1,07)	0,94 (0,90; 0,99) (*)	0,95 (0,90; 1,00)	0,98 (0,93; 1,04)	0,92 (0,89; 0,95) (*)	0,94 (0,90; 0,98) (*)	EFV	0,96 (0,92; 1,01)	0,95 (0,88; 1,01)	0,95 (0,91; 1,00) (*)
EVG/c	1,05 (0,81; 1,35)	1,05 (1,01; 1,09) (*)	0,98 (0,92; 1,04)	0,98 (0,92; 1,06)	1,02 (0,95; 1,09)	0,96 (0,90; 1,01)	0,97 (0,91; 1,04)	1,04 (0,99; 1,09)	EVG/c	0,98 (0,90; 1,07)	0,99 (0,92; 1,05)
RAL 1200	1,07 (0,82; 1,38)	1,07 (0,98; 1,17)	1,00 (0,92; 1,07)	1,00 (0,92; 1,09)	1,04 (0,96; 1,13)	0,97 (0,91; 1,04)	0,99 (0,92; 1,07)	1,06 (0,99; 1,14)	1,02 (0,94; 1,11)	RAL 1200	1,01 (0,95; 1,06)
RAL 400	1,06 (0,82; 1,37)	1,06 (1,00; 1,14)	0,99 (0,94; 1,05)	1,00 (0,93; 1,07)	1,04 (0,97; 1,10)	0,97 (0,93; 1,01)	0,99 (0,94; 1,04)	1,05 (1,00; 1,10) (*)	1,01 (0,95; 1,08)	0,99 (0,94; 1,05)	RAL 400



Viral suppression (48 uger). Effektestimater for alle sammenligninger, RR (95 % CI)

Intervention	ATV/r	BIC	DOR	DRV/c/r	DTG	DTG 2-stof	EFV	EVG/c	RAL 1200	RAL 400
ATV/r	ATV/r	0,81 (0,73; 0,91) (*)	0,84 (0,76;0,93) (*)	0,91 (0,84; 0,99) (*)	0,79 (0,73; 0,87) (*)	0,83 (0,74; 0,92) (*)	0,89 (0,82; 0,96) (*)	0,92 (0,85; 0,99) (*)	0,81 (0,72; 0,92) (*)	0,83 (0,77; 0,90) (*)
BIC	1,23 (1,10; 1,37) (*)	BIC	1,03 (0,93; 1,15)	1,12 (1,02; 1,24) (*)	0,98 (0,92; 1,04)	1,01 (0,93; 1,11)	1,09 (1,00; 1,18)	1,13 (1,01; 1,26) (*)	1,00 (0,88; 1,14)	1,02 (0,93; 1,12)
DOR	1,19 (1,07; 1,31) (*)	0,97 (0,87; 1,08)	DOR	1,08 (1,00; 1,18)	0,94 (0,86; 1,03)	0,98 (0,88; 1,09)	1,05 (0,97; 1,13)	1,09 (0,99; 1,21)	0,97 (0,85; 1,10)	0,99 (0,90; 1,08)
DRV/c/r	1,09 (1,01; 1,19) (*)	0,89 (0,81; 0,98) (*)	0,92 (0,85; 1,00)	DRV/c/r	0,87 (0,81; 0,94) (*)	0,90 (0,82; 1,00) (*)	0,97 (0,90; 1,04)	1,01 (0,92; 1,11)	0,89 (0,79; 1,00)	0,91 (0,85; 0,98) (*)
DTG 2-stof	1,21 (1,09; 1,35) (*)	0,99 (0,90; 1,07)	1,02 (0,92; 1,13)	1,11 (1,00; 1,22) (*)	0,96 (0,91; 1,02)	DTG 2-stof	1,07 (0,99; 1,16)	1,11 (1,00; 1,24)	0,99 (0,87; 1,12)	1,01 (0,92; 1,10)
EFV	1,13 (1,04; 1,23) (*)	0,92 (0,85; 1,00)	0,95 (0,88; 1,03)	1,03 (0,96; 1,11)	0,90 (0,85; 0,95) (*)	0,93 (0,86; 1,01)	EFV	1,04 (0,96; 1,12)	0,92 (0,82; 1,03)	0,94 (0,88; 1,00)
EVG/c	1,09 (1,01; 1,17) (*)	0,89 (0,79; 0,99) (*)	0,92 (0,83; 1,01)	0,99 (0,90; 1,09)	0,86 (0,79; 0,94) (*)	0,90 (0,81; 1,00)	0,96 (0,89; 1,04)	EVG/c	0,88 (0,78; 1,01)	0,91 (0,83; 0,99) (*)
RAL 1200	1,23 (1,08; 1,39) (*)	1,00 (0,88; 1,14)	1,03 (0,91; 1,18)	1,12 (1,00; 1,26)	0,98 (0,87; 1,10)	1,01 (0,89; 1,16)	1,09 (0,97; 1,22)	1,13 (0,99; 1,29)	RAL 1200	1,02 (0,93; 1,12)
RAL 400	1,20 (1,11; 1,30) (*)	0,98 (0,89; 1,07)	1,01 (0,92; 1,11)	1,10 (1,02; 1,18) (*)	0,95 (0,89; 1,02)	0,99 (0,91; 1,08)	1,06 (1,00; 1,13)	1,10 (1,01; 1,21) (*)	0,98 (0,89;1,08)	RAL 400



Behandlingsophør pga. uønskede hændelser (48 uger). Effektestimater for alle sammenligninger, RR (95 % CI)

Intervention	ATV/r	BIC	DOR	DRV/c/r	DTG	DTG 2-stof	EFV	EVG/c	RAL 1200	RAL 400
ATV/r	ATV/r	1,99 (0,27; 14,44)	2,39 (0,80; 7,12)	1,63 (0,55; 4,86)	2,51 (1,17; 5,38) (*)	2,68 (0,82; 8,78)	0,88 (0,46; 1,67)	1,80 (0,90; 3,59)	4,49 (0,79; 25,55)	2,25 (0,80; 6,35)
BIC	0,50 (0,07; 3,66)	BIC	1,20 (0,15; 9,71)	0,82 (0,11; 6,24)	1,26 (0,20; 7,88)	1,35 (0,17; 10,41)	0,44 (0,06; 3,07)	0,90 (0,12; 6,98)	2,26 (0,19; 26,83)	1,13 (0,15; 8,73)
DOR	0,42 (0,14; 1,24)	0,83 (0,10; 6,71)	DOR	0,68 (0,25; 1,86)	1,05 (0,38; 2,86)	1,12 (0,29; 4,34)	0,37 (0,15; 0,92) (*)	0,75 (0,23; 2,42)	1,88 (0,29; 12,05)	0,94 (0,28; 3,21)
DRV/c/r	0,61 (0,21; 1,82)	1,22 (0,16; 9,26)	1,47 (0,54; 4,00)	DRV/c/r	1,54 (0,64; 3,68)	1,64 (0,46; 5,79)	0,54 (0,20; 1,43)	1,10 (0,33; 3,62)	2,75 (0,43; 17,44)	1,38 (0,41; 4,62)
DTG	0,40 (0,19; 0,85) (*)	0,79 (0,13; 4,94)	0,95 (0,35; 2,60)	0,65 (0,27; 1,55)	DTG	1,07 (0,43; 2,65)	0,35 (0,18; 0,66) (*)	0,72 (0,29; 1,78)	1,79 (0,34; 9,45)	0,90 (0,36; 2,22)
DTG 2-stof	0,37 (0,11; 1,23)	0,74 (0,10; 5,74)	0,89 (0,23; 3,47)	0,61 (0,17; 2,15)	0,94 (0,38; 2,33)	DTG 2-stof	0,33 (0,11; 1,00) (*)	0,67 (0,18; 2,43)	1,68 (0,25; 11,19)	0,84 (0,23; 3,04)
EFV	1,14 (0,60; 2,17)	2,27 (0,33; 15,79)	2,73 (1,09; 6,87) (*)	1,86 (0,70; 4,95)	2,87 (1,51; 5,44) (*)	3,06 (1,00; 9,31) (*)	EFV	2,05 (0,96; 4,36)	5,13 (0,99; 26,63)	2,57 (1,07; 6,17) (*)
EVG/c	0,56 (0,28; 1,11)	1,11 (0,14; 8,56)	1,33 (0,41; 4,30)	0,91 (0,28; 2,99)	1,40 (0,56; 3,48)	1,49 (0,41; 5,41)	0,49 (0,23; 1,04)	EVG/c	2,50 (0,42; 15,04)	1,25 (0,41; 3,87)
RAL 1200	0,22 (0,04; 1,27)	0,44 (0,04; 5,26)	0,53 (0,08; 3,42)	0,36 (0,06; 2,30)	0,56 (0,11; 2,96)	0,60 (0,09; 3,98)	0,20 (0,04; 1,01)	0,40 (0,07; 2,41)	RAL 1200	0,50 (0,12; 2,02)
RAL 400	0,44 (0,16; 1,25)	0,88 (0,11; 6,82)	1,06 (0,31; 3,63)	0,73 (0,22; 2,43)	1,12 (0,45; 2,77)	1,19 (0,33; 4,31)	0,39 (0,16; 0,94) (*)	0,80 (0,26; 2,47)	2,00 (0,49; 8,06)	RAL 400



Behandlingsophør pga. uønskede hændelser (96 uger). Effektestimater for alle sammenligninger, RR (95 % CI)

Intervention	ATV/r	BIC	DOR	DRV/c/r	DTG	DTG 2-stof	EFV	EVG/c	RAL 1200	RAL 400
ATV/r	ATV/r	8,80 (1,94; 39,95) (*)	4,35 (1,76; 10,78) (*)	2,44 (1,29; 4,61) (*)	6,80 (2,89; 15,99) (*)	6,42 (2,02; 20,39) (*)	1,95 (0,89; 4,30)	1,97 (0,90; 4,32)	13,14 (2,90; 59,65) (*)	6,58 (2,84; 15,26) (*)
BIC	0,11 (0,03; 0,52) (*)	BIC	0,49 (0,11; 2,23)	0,28 (0,06; 1,20)	0,77 (0,22; 2,69)	0,73 (0,17; 3,17)	0,22 (0,06; 0,89) (*)	0,22 (0,05; 1,05)	1,49 (0,22; 10,18)	0,75 (0,18; 3,19)
DOR	0,23 (0,09; 0,57) (*)	2,02 (0,45; 9,10)	DOR	0,56 (0,25; 1,24)	1,56 (0,67; 3,62)	1,47 (0,47; 4,63)	0,45 (0,23; 0,88) (*)	0,45 (0,17; 1,18)	3,02 (0,64; 14,22)	1,51 (0,61; 3,74)
DRV/c/r	0,41 (0,22; 0,78) (*)	3,61 (0,83; 15,62)	1,79 (0,81; 3,96)	DRV/c/r	2,79 (1,29; 6,01) (*)	2,63 (0,88; 7,85)	0,80 (0,38; 1,67)	0,81 (0,34; 1,94)	5,39 (1,21; 24,01) (*)	2,70 (1,20; 6,05) (*)
DTG	0,15 (0,06; 0,35) (*)	1,29 (0,37; 4,51)	0,64 (0,28; 1,48)	0,36 (0,17; 0,77) (*)	DTG	0,94 (0,43; 2,05)	0,29 (0,16; 0,52) (*)	0,29 (0,12; 0,72) (*)	1,93 (0,45; 8,31)	0,97 (0,46; 2,03)
DTG 2-stof	0,16 (0,05; 0,50) (*)	1,37 (0,32; 5,97)	0,68 (0,22; 2,13)	0,38 (0,13; 1,13)	1,06 (0,49; 2,31)	DTG 2-stof	0,30 (0,11; 0,81) (*)	0,31 (0,09; 1,02)	2,05 (0,39; 10,70)	1,03 (0,35; 3,00)
EFV	0,51 (0,23; 1,13)	4,50 (1,13; 17,96) (*)	2,23 (1,14; 4,35) (*)	1,25 (0,60; 2,60)	3,48 (1,91; 6,32) (*)	3,28 (1,23; 8,76) (*)	EFV	1,01 (0,47; 2,18)	6,72 (1,59; 28,44) (*)	3,37 (1,66; 6,82) (*)
EVG/c	0,51 (0,23; 1,11)	4,46 (0,95; 20,91)	2,21 (0,84; 5,76)	1,24 (0,51; 2,97)	3,45 (1,39; 8,57) (*)	3,25 (0,98; 10,78)	0,99 (0,46; 2,14)	EVG/c	6,66 (1,38; 32,09) (*)	3,34 (1,30; 8,58) (*)
RAL 1200	0,08 (0,02; 0,35) (*)	0,67 (0,10; 4,57)	0,33 (0,07; 1,56)	0,19 (0,04; 0,83) (*)	0,52 (0,12; 2,22)	0,49 (0,09; 2,55)	0,15 (0,04; 0,63) (*)	0,15 (0,03; 0,72) (*)	RAL 1200	0,50 (0,14; 1,76)
RAL 400	0,15 (0,07; 0,35) (*)	1,34 (0,31; 5,70)	0,66 (0,27; 1,64)	0,37 (0,17; 0,83) (*)	1,03 (0,49; 2,16)	0,97 (0,33; 2,85)	0,30 (0,15; 0,60) (*)	0,30 (0,12; 0,77) (*)	2,00 (0,57; 7,02)	RAL 400



Bivirkninger (48 uger). Effektestimater for alle sammenligninger, RR (95 % CI)

Intervention	ATV/r	BIC	DOR	DRV/c/r	DTG	DTG 2-stof	EFV	EVG/c	RAL 1200	RAL 400
ATV/r	ATV/r	2,13 (1,60; 2,83) (*)	2,06 (1,58; 2,67) (*)	1,87 (1,44; 2,42) (*)	1,42 (1,16; 1,73) (*)	1,90 (1,40; 2,56) (*)	1,05 (0,85; 1,30)	1,62 (1,28; 2,03) (*)	1,87 (1,26; 2,77) (*)	1,79 (1,36; 2,35) (*)
BIC	0,47 (0,35; 0,63) (*)	BIC	0,97 (0,73; 1,29)	0,88 (0,65; 1,18)	0,67 (0,54; 0,82) (*)	0,89 (0,66; 1,21)	0,49 (0,39; 0,62) (*)	0,76 (0,54; 1,07)	0,88 (0,59; 1,32)	0,84 (0,63; 1,12)
DOR	0,49 (0,37; 0,63) (*)	1,03 (0,78; 1,38)	DOR	0,91 (0,74; 1,11)	0,69 (0,56; 0,84) (*)	0,92 (0,68; 1,25)	0,51 (0,42; 0,62) (*)	0,79 (0,57; 1,09)	0,91 (0,62; 1,33)	0,87 (0,67; 1,12)
DRV/c/r	0,54 (0,41; 0,69) (*)	1,14 (0,85; 1,53)	1,10 (0,90; 1,35)	DRV/c/r	0,76 (0,61; 0,94) (*)	1,02 (0,74; 1,38)	0,56 (0,45; 0,70) (*)	0,86 (0,62; 1,20)	1,00 (0,67; 1,49)	0,96 (0,73; 1,26)
DTG	0,71 (0,58; 0,86) (*)	1,50 (1,22; 1,84) (*)	1,45 (1,19; 1,77) (*)	1,32 (1,06; 1,63) (*)	DTG	1,34 (1,07; 1,68) (*)	0,74 (0,67; 0,82) (*)	1,14 (0,86; 1,50)	1,32 (0,93; 1,87)	1,26 (1,03; 1,55) (*)
DTG 2-stof	0,53 (0,39; 0,71) (*)	1,12 (0,83; 1,52)	1,08 (0,80; 1,47)	0,98 (0,72; 1,34)	0,75 (0,60; 0,94) (*)	DTG 2-stof	0,55 (0,43; 0,71) (*)	0,85 (0,60; 1,22)	0,98 (0,65; 1,49)	0,94 (0,70; 1,28)
EFV	0,95 (0,77; 1,18)	2,02 (1,61; 2,55) (*)	1,96 (1,63; 2,36) (*)	1,78 (1,43; 2,21) (*)	1,35 (1,21; 1,50) (*)	1,81 (1,41; 2,32) (*)	EFV	1,54 (1,16; 2,03) (*)	1,78 (1,27; 2,48) (*)	1,70 (1,43; 2,03) (*)
EVG/c	0,62 (0,49; 0,78) (*)	1,32 (0,93; 1,86)	1,27 (0,92; 1,76)	1,16 (0,84; 1,60)	0,88 (0,66; 1,16)	1,17 (0,82; 1,68)	0,65 (0,49; 0,86) (*)	EVG/c	1,16 (0,75; 1,79)	1,11 (0,80; 1,54)
RAL 1200	0,54 (0,36; 0,79) (*)	1,14 (0,76; 1,71)	1,10 (0,75; 1,61)	1,00 (0,67; 1,49)	0,76 (0,53; 1,08)	1,02 (0,67; 1,54)	0,56 (0,40; 0,78) (*)	0,86 (0,56; 1,34)	RAL 1200	0,96 (0,72; 1,27)
RAL 400	0,56 (0,42; 0,74) (*)	1,19 (0,89; 1,59)	1,15 (0,89; 1,48)	1,04 (0,79; 1,38)	0,79 (0,65; 0,97) (*)	1,06 (0,78; 1,44)	0,59 (0,49; 0,70) (*)	0,90 (0,65; 1,26)	1,04 (0,79; 1,39)	RAL 400



Bivirkninger (96 uger). Effektestimater for alle sammenligninger, RR (95 % CI)

Intervention	BIC	DOR	DRV/c/r	DTG	DTG 2-stof	EFV	RAL 1200	RAL 400
BIC	BIC	1,12 (0,70; 1,78)	1,12 (0,62; 2,01)	0,70 (0,54; 0,92) (*)	0,90 (0,58; 1,39)	0,55 (0,39; 0,76) (*)	0,94 (0,52; 1,69)	0,91 (0,58; 1,44)
DOR	0,90 (0,56; 1,43)	DOR	1,00 (0,70; 1,42)	0,63 (0,43; 0,93) (*)	0,81 (0,48; 1,35)	0,49 (0,35; 0,68) (*)	0,84 (0,46; 1,52)	0,82 (0,52; 1,29)
DRV/c/r	0,90 (0,50; 1,61)	1,00 (0,70; 1,42)	DRV/c/r	0,63 (0,37; 1,06)	0,81 (0,43; 1,51)	0,49 (0,30; 0,80) (*)	0,84 (0,42; 1,67)	0,82 (0,46; 1,46)
DTG	1,42 (1,09; 1,86) (*)	1,59 (1,08; 2,33) (*)	1,59 (0,94; 2,67)	DTG	1,28 (0,90; 1,80)	0,78 (0,64; 0,95) (*)	1,33 (0,78; 2,26)	1,29 (0,89; 1,88)
DTG 2-stof	1,11 (0,72; 1,72)	1,24 (0,74; 2,08)	1,24 (0,66; 2,32)	0,78 (0,55; 1,11)	DTG 2-stof	0,61 (0,41; 0,91) (*)	1,04 (0,55; 1,96)	1,01 (0,61; 1,68)
EFV	1,82 (1,31; 2,53) (*)	2,03 (1,46; 2,83) (*)	2,03 (1,25; 3,30) (*)	1,28 (1,06; 1,56) (*)	1,64 (1,10; 2,44) (*)	EFV	1,71 (1,04; 2,79) (*)	1,66 (1,21; 2,28) (*)
RAL 1200	1,07 (0,59; 1,93)	1,19 (0,66; 2,16)	1,19 (0,60; 2,38)	0,75 (0,44; 1,28)	0,96 (0,51; 1,81)	0,59 (0,36; 0,96) (*)	RAL 1200	0,97 (0,67; 1,42)
RAL 400	1,10 (0,69; 1,73)	1,23 (0,77; 1,94)	1,23 (0,69; 2,18)	0,77 (0,53; 1,12)	0,99 (0,59; 1,64)	0,60 (0,44; 0,83) (*)	1,03 (0,70; 1,50)	RAL 400



Bilag 6: Risiko for bias

Vurdering af risiko for bias ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#).

Vurdering af risiko for bias: SYMTRI

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Forbehold	Computer-genereret blok randomisering. Ingen information om allokeringsskvens var skjult. Kun patienter, der har modtaget mindst én dosis, indgår i intention-to-treat-analysen (ITT-exposed population).
Effekt af tildeling til intervention	Forbehold	Open label-studie.
Manglende data for effektmål	Lav	Transparent og ens frafald uden betydelige forskelle i årsager til frafald mellem grupperne. Der var flere patienter end forventet, som ophørte behandling af årsager, der ikke var relateret til uønskede hændelser eller død i begge grupper (pga. corona).
Risiko for bias ved opfølgelse af outcome	Forbehold	Effektmålene, uønskede hændelser og behandlingsophør pga. uønskede hændelser kan være påvirket af viden om behandling. Uvist, om outcome assessor er blindet. Der blev ikke anvendt pilletælling eller andre mere præcise metoder til at vurdere adhærence.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Alle angivende effektmål i studiet er rapporteret og i overensstemmelse med statistisk analyseplan i artiklen (kan ikke fremsøge protokol for studiet eller finde studiet i clinical trials.gov).
Overordnet risiko for bias	Forbehold	Randomisering mangelfuldt beskrevet, og forsøget er ublindat.



Vurdering af risiko for bias: OPTIPRIM2-ANRS 169

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Forbehold	Minimization randomization. Ingen information om allokeringsskævhed var skjult. Potentiel skævhed i baseline: "We observed a trend towards higher baseline HIV-1 DNA and RNA levels in the DRV/c group compared with DTG".
Effekt af tildeling til intervention	Forbehold	Patienter og behandlere var ikke blindet ved allokering til behandling. De bruger en modificeret ITT, hvor kun dem med en målt HIV-1 DNA ved baseline inkluderes.
Manglende data for effektmål	Lav	Begrænset frafald og ens i begge grupper.
Risiko for bias ved opgørelse af outcome	Forbehold	Effektmålene uønskede hændelser kan være påvirket af viden om behandling (data på dette dog ikke inkluderet i netværksmetaanalyse, da samlet drugrelated AE ikke er rapporteret). Investigator var blindet.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Ingen protokol. Rimelig overensstemmelse mellem effektmål i clinicaltrials.gov.
Overordnet risiko for bias	Forbehold	Randomisering mangelfuldt beskrevet og forsøget er ublindet.



Bilag 7: Vurdering af evidens (GRADE)

Nedenstående tabeller viser opdatering af evidensen for de parvise sammenligninger af interventioner, hvor der er kommet nye data eller studier. For parvise sammenligninger, hvor der ikke er kommet nye data, henvises til behandlingsvejledningen, version 1.1.

DRV/c vs. DTG (SYMTRI, OPTIPRIM2-ANRS 169 og Flamingo)

Sikkerhedsvurdering							Effekt		Sikkerhed	Vigtighed
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Relativ: RR (95 % CI)	Absolut: %-point (95 % CI)		
Viral suppression, 48 uger*										
3	RCT	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Alvorlig ^d	Ingen	0,94 (0,89;0,98)	-5,75 (-9,55; -1,77)	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
Behandlingsophør pga. uønskede hændelser, 48 uger*										
3	RCT	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Meget alvorlig ^c	Ingen	1,54 (0,64;3,68)	0,99 (-0,66; 4,92)	⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIGT
Bivirkninger, 48 uger*										
3	RCT	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Alvorlig ^d	Ingen	0,76 (0,61;0,94)	-11,54 (-18,51; -2,92)	⊕⊕○○ LAV	VIGTIGT
Kvalitet af den samlede evidens			LAV ^e							

* Vurdering på baggrund af nye data for SYMTRI og OPTIPRIM2-ANRS 169. Oplysninger for Flamingo taget fra behandlingsvejledning, version 1.1.

^a Der er nedgraderet ét niveau, da der var nogle forbehold i vurderingen af risiko for bias.

^b Der er nedgraderet ét niveau, da der kun var ét studie.

^c Der er nedgraderet to niveauer, da konfidensintervallet er meget bredt og indeholder både positive og negative konklusioner.

^d Der er nedgraderet ét niveau, da konfidensintervallet indeholder én beslutningsgrænse (MKRF).

^e Den samlede evidenskvalitet er vurderet ud fra den laveste kvalitet af de kritiske effektmål.



DTG vs. DTG 2-stof (GEMINI-1 og GEMINI-2)

Sikkerhedsvurdering							Effekt		Sikkerhed	Vigtighed
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Relativ: RR (95 % CI)	Absolut: %-point (95 % CI)		
Viral suppression, 96 uger										
2	RCT	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Meget alvorlig ^c	Ingen	1,04 (0,98; 1,10)	3,18 (-1,56; 8,21)	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
Behandlingsophør pga. uønskede hændelser, 96 uger										
2	RCT	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Meget alvorlig ^c	Ingen	0,94 (0,43; 2,05)	-0,14 (-1,42; 2,65)	⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIGT
Bivirkninger, 96 uger										
2	RCT	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Meget alvorlig ^c	Ingen	1,28 (0,90; 1,80)	11,33 (-3,96; 32,93)	⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIGT
Kvalitet af den samlede evidens			MEGET LAV ^e							

^a Der er nedgraderet ét niveau, da der var nogle forbehold i vurderingen af risiko for bias.

^b Der er nedgraderet ét niveau, da der kun var ét studie.

^c Der er nedgraderet to niveauer, da konfidensintervallet er meget bredt og indeholder både positive og negative konklusioner.

^d Der er nedgraderet ét niveau, da konfidensintervallet indeholder én beslutningsgrænse (MKRF).

^e Den samlede evidenskvalitet er vurderet ud fra den laveste kvalitet af de kritiske effektmål.



DOR vs. DRV/r (DRIVE-FORWARD)

Sikkerhedsvurdering							Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Relativ: RR (95 % CI)	Absolut: %-point (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
Viral suppression, 96 uger										
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Alvorlig ^d	Ingen	1,08 (1,00; 1,18)	6,03 (-0,23; 12,85)	⊕⊕○○ LAV	KRISTISK
Behandlingsophør pga. uønskede hændelser, 96 uger										
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Meget alvorlig ^c	Ingen	0,56 (0,25; 1,24)	-2,91 (-4,94; 1,59)	⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIGT
Bivirkninger, 96 uger										
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Meget alvorlig ^c	Ingen	1,00 (0,70; 1,42)	-0,00 (-9,78; 13,91)	⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIGT
Kvalitet af den samlede evidens			LAV ^e							

^a Der er nedgraderet ét niveau, da der var nogle forbehold i vurderingen af risiko for bias.

^b Der er nedgraderet ét niveau, da der kun var ét studie.

^c Der er nedgraderet to niveauer, da konfidensintervallet er meget bredt og indeholder både positive og negative konklusioner.

^d Der er nedgraderet ét niveau, da konfidensintervallet indeholder én beslutningsgrænse (MKRF).

^e Den samlede evidenskvalitet er vurderet ud fra den laveste kvalitet af de kritiske effektmål.



EFV vs. DOR (DRIVE-AHEAD)

Sikkerhedsvurdering							Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Relativ: RR (95 % CI)	Absolut: %-point (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
Viral suppression, 96 uger										
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Meget alvorlig ^c	Ingen	0,95 (0,88; 1,03)	-3,77 (-9,11; 1,99)	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
Behandlingsophør pga. uønskede hændelser, 96 uger										
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Alvorlig ^d	Ingen	2,23 (1,14; 4,35)	4,54 (0,52; 12,41)	⊕⊕○○ LAV	VIGTIGT
Bivirkninger, 96 uger										
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	2,03 (1,46; 2,83)	34,10 (15,18; 60,46)	⊕⊕○○ MODERAT	VIGTIGT
Kvalitet af den samlede evidens			MEGET LAV ^e							

^a Der er nedgraderet ét niveau, da der var nogle forbehold i vurderingen af risiko for bias.

^b Der er nedgraderet ét niveau, da der kun var ét studie.

^c Der er nedgraderet to niveauer, da konfidensintervallet er meget bredt og indeholder både positive og negative konklusioner.

^d Der er nedgraderet ét niveau, da konfidensintervallet indeholder én beslutningsgrænse (MKRF).

^e Den samlede evidenskvalitet er vurderet ud fra den laveste kvalitet af de kritiske effektmål.



DTG vs. EFV (SPRING-1, SINGLE og ADVANCE)

Sikkerhedsvurdering							Effekt		Sikkerhed	Vigtighed
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Relativ: RR (95 % CI)	Absolut (95 % CI)		
Viral suppression, 96 uger*										
3	RCT	Alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Alvorlig ^d	Ingen	1,11 (1,05; 1,18)	8,41 (3,93; 13,16)	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
Behandlingsophør pga. uønskede hændelser, 96 uger*										
3	RCT	Alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Alvorlig ^d	Ingen	0,29 (0,16; 0,52)	-5,87 (-6,94; -3,94)	⊕⊕○○ LAV	VIGTIGT
Bivirkninger, 96 uger*										
3	RCT	Alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Alvorlig ^d	Ingen	0,78 (0,64; 0,95)	-14,81 (-23,99; -3,69)	⊕⊕○○ LAV	VIGTIGT
Kvalitet af den samlede evidens			LAV ^e							

* Vurdering på baggrund af opdaterede data for ADVANCE-studiet. Oplysninger for Spring-1 og SINGLE taget fra behandlingsvejledning, version 1.1.

^a Der er nedgraderet ét niveau, da der var nogle forbehold i vurderingen af risiko for bias.

^b Der er nedgraderet ét niveau, da der kun var ét studie.

^c Der er nedgraderet to niveauer, da konfidensintervallet er meget bredt og indeholder både positive og negative konklusioner.

^d Der er nedgraderet ét niveau, da konfidensintervallet indeholder én beslutningsgrænse.

^e Den samlede evidenskvalitet er vurderet ud fra den laveste kvalitet af de kritiske effektmål.

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk