

Protokol for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende antiretrovirale lægemidler til behandling af hiv-1-infektion

Opdatering af behandlingsvejledning



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger. Behandlingsvejledningerne indeholder vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige at behandle patienter med inden for et terapiområde. De danner dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for behandling af patienter på tværs af sygehuse og regioner.

Medicinrådet angiver kliniske rangeringer for de inkluderede lægemidler på baggrund af en redegørelse for evidensen for klinisk effekt og sikkerhed.

Om protokollen

Protokollen beskriver, hvordan Medicinrådet vil udarbejde behandlingsvejledningen eller opdatere en eksisterende vejledning. Formålet med behandlingsvejledningerne er i de fleste tilfælde at nå frem til en rangering af lægemidler og et klinisk sammenligningsgrundlag, som danner grundlag for den efterfølgende omkostningsanalyse (hvis relevant) og lægemiddelrekommandationen (pba. udbudsprocessen i Amgros).

Behandlingsvejledningen indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, og i protokollen beskrives formål med behandlingsvejledningen herunder relevante metoder til besvarelse af de(t) kliniske spørgsmål. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen, de lægemidler Medicinrådet vurderer og effektmålene. Udover de(t) kliniske spørgsmål indeholder protokollen også en beskrivelse af, hvordan litteratursøgning, -selektion og databehandling skal foregå.

Protokollen er udarbejdet med udgangspunkt i [Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde](#).

Dokumentoplysninger	
Godkendelsesdato	30. juni 2023
Dokumentnummer	175095
Versionsnummer	2.0

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

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 3. juli 2023



Indholdsfortegnelse

Begreber og forkortelser	3
1. Baggrund	5
2. Introduktion	5
2.1 Hiv-1-infektion	5
2.2 Behandling af hiv-1-infektion.....	5
2.3 Lægemidlerne	5
3. Medicinrådets kliniske spørgsmål	6
3.1 Kliniske spørgsmål.....	6
3.1.1 Klinisk spørgsmål 1.....	6
3.2 Valg af effektmål	7
3.2.1 Kritiske effektmål.....	8
3.2.2 Vigtige effektmål.....	8
3.3 Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler.....	8
3.3.1 Patientværdier og præferencer	9
4. Øvrige forhold vedrørende behandlingen.....	9
4.1 Monitorering af effekt	9
4.2 Kriterier for opstart, skift og seponering	9
5. Klinisk sammenligningsgrundlag og omkostningsanalyser	9
6. Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur	10
6.1 Strategi for litteratursøgning efter primærstudier	10
6.2 Strategi for litteratursøgning efter systematiske oversigtsartikler.....	10
6.3 Søgning efter kliniske retningslinjer.....	11
6.4 Øvrige søgninger eller anden indhentning af viden.....	11
6.5 Virksomhedsbidrag	11
6.6 Udvalgelse af litteratur	11
7. Kvalitetsvurdering	12
8. Databehandling og analyse	13
9. Forventet opdatering af behandlingsvejledningen.....	13
10. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	14
11. Versionslog.....	15



Begreber og forkortelser

ACTG:	<i>AIDS Clinical Trials Group</i>
AE:	<i>Adverse event (uønsket hændelse)</i>
AGREE-II:	<i>The Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation Instrument</i>
Aids:	<i>Acquired immunodeficiency syndrome (erhvervet immundefekt syndrom)</i>
AMSTAR:	<i>Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews</i>
ATC-kode:	<i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification System</i>
CD4:	<i>Cluster of differentiation 4</i>
CI:	<i>Confidence interval (konfidensinterval)</i>
CNS:	Centralnervesystemet
CYP:	Cytochrom P450
DHK:	Det Danske HIV Kohorte Studie
EMA:	<i>European Medicines Agency (Det Europæiske Lægemiddelagentur)</i>
GRADE:	<i>System til at vurdere evidens (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)</i>
Hiv:	Human immundefektvirus
HR:	<i>Hazard ratio</i>
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
MeSH:	<i>Medical Subject Headings</i>
NICE:	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
NNRTI	Non-nukleosid-revers-transkriptasehæmmer
NRTI:	Nukleosid- og nukleotid-revers-transkriptasehæmmer
OR:	<i>Odds ratio</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP:	<i>Per-protocol</i>
PrEP:	<i>Pre-exposure prophylaxis</i>



RCT: Randomiseret kontrolleret studie (Randomised Controlled Trial)

SMD: *Standardized Mean Difference*



1. Baggrund

Protokollen er udarbejdet af Medicinrådets fagudvalg vedrørende HIV/AIDS, fordi Medicinrådet den 14. december 2022 besluttede at opdatere en behandlingsvejledning vedrørende antiretrovirale lægemidler til behandling af hiv-1-infektion ([version 1.1 godkendt den 22. januar 2020](#)).

Baggrunden for opdateringen er, at der er offentliggjort væsentlige nye data af betydning for sygdomsområdet, og der er derfor behov for at revurdere de nuværende anbefalinger og ligestilling af lægemidlerne.

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", ikke er omfattet af behandlingsvejledning. Samme afgrænsning bruges i denne opdatering.

2. Introduktion

2.1 Hiv-1-infektion

For beskrivelse af hiv-1-infektion henvises til Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende antiretrovirale lægemidler til behandlingsnaive patienter med hiv-1-infektion - version 1.1. (Medicinrådets behandlingsvejledning, version 1.1.)

2.2 Behandling af hiv-1-infektion

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

2.3 Lægemidlerne

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

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



Table 1. Overview of the drugs, which are included in the treatment guidance

ATC-code	Lægemiddel Generisk navn (handelsnavn)	Administration og dosering
"Tredje stof" - Non-nukleosid-revers-transkriptase-hæmmere (tredje stof)		
J05AG03	Efavirenz	600 mg én gang dagligt
J05AG	Doravirin	100 mg én gang dagligt
"Tredje stof" - Integrasehæmmere (tredje stof)		
J05AX08	Raltegravir	1200 mg én gang dagligt 400 mg to gange dagligt
J05AX12	Dolutegravir	50 mg én gang dagligt
-	Elvitegravir (findes kun i kombinationstablet)	150 mg én gang dagligt
-	Bictegravir (findes kun i kombinationstablet)	50 mg én gang dagligt
"Tredje stof" - Proteasehæmmere (tredje stof)		
J05AE08	Atazanavir	300 mg én gang dagligt
J05AE10	Darunavir	800 mg én gang dagligt

3. Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet 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 Medicinrådet undersøger (interventioner og komparatorer) og af effektmålene.

3.1 Kliniske spørgsmål

3.1.1 Klinisk spørgsmål 1

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



Population

Behandlingsnaive voksne patienter med hiv-1-infektion.

Fagudvalget ønsker også at se på subpopulationer som kvinder eller ældre, hvis muligt.

Interventioner

Fagudvalget vil vurdere, om der er klinisk betydende forskelle på lægemidlerne, der fremgår af Tabel 1.

Komparator

Lægemidlerne vil blive sammenlignet indbyrdes.

Effektmål

Se afsnit 3.2.

3.2 Valg af effektmål

Medicinrådet vurderer, at sammenligningen af lægemidlerne bedst bliver belyst af de effektmål, der er nævnt i Tabel 2.

Den mindste klinisk relevante forskel (MKRF) er defineret som den mindste absolutte forskel for effekt/bivirkninger, som vurderes at have en betydning for patienten og/eller i klinisk praksis er afgørende for, om et lægemiddel er at foretrække frem for et andet. I behandlingsvejledningen inddrager Medicinrådet som udgangspunkt kun MKRF, hvor der ses signifikante relative forskelle mellem to eller flere lægemidler for at belyse størrelsesordenen af effekten, og hvorvidt denne er klinisk relevant. I tilfælde, hvor MKRF ikke overskrides i sammenligningen af to eller flere lægemidler, kan disse som hovedregel ligestilles.

Tabel 2. 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	<i>Andel patienter, der opnår plasma hiv-RNA < 50 kopier/ml efter 48 og 96 uger.</i>	5 %-point
Resistensudvikling	Kritisk	<i>Andel af patienter, der udvikler resistens ved 96 uger.</i> <i>Kvalitativ analyse af forekomst og type af resistensmutation.</i>	2 %-point



Effekt mål	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Behandlingsophør pga. uønskede hændelser	Vigtigt	Andel af patienter med bivirkninger ved 48 og 96 uger.	5 %-point
Bivirkninger	Vigtigt	Andel af patienter med bivirkninger ved 48 og 96 uger. Kvalitativ analyse af hyppighed og type af bivirkninger, herunder alvorlige bivirkninger.	10 %-point

Jf. den oprindelige protokol ønskes data for hhv. 48 og 96 uger, og dette bibeholdes i opdateringen. Der medtages de samme kritiske og vigtige effektmål som i Medicinrådets behandlingsvejledning, version 1.1, jf. nedenstående:

3.2.1 Kritiske effektmål

Viral suppression

For beskrivelse af effektmålet henvises til Medicinrådets behandlingsvejledning, version 1.1.

Resistensudvikling

For beskrivelse af effektmålet henvises til Medicinrådets behandlingsvejledning, version 1.1.

3.2.2 Vigtige effektmål

Behandlingsophør pga. uønskede hændelser

For beskrivelse af effektmålet henvises til Medicinrådets behandlingsvejledning, version 1.1.

Bivirkninger

For beskrivelse af effektmålet henvises til Medicinrådets behandlingsvejledning, version 1.1.

3.3 Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler

Dette afsnit beskriver forhold, som, Medicinrådet vurderer, har betydning for valget mellem lægemidlerne, og som Medicinrådet derfor vil tage i betragtning i behandlingsvejledningens kliniske rangering.



3.3.1 Patientværdier og præferencer

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

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

4. Øvrige forhold vedrørende behandlingen

Udover 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 vil der ikke blive taget yderligere stilling til øvrige forhold.

4.1 Monitorering af effekt

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

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

4.2 Kriterier for opstart, skift og seponering

I Medicinrådets behandlingsvejledning, version 1.1 er kriterier for opstart, skift og seponering beskrevet.

I opdateringen vil der ikke taget yderligere stilling til ovenstående kriterier.

5. Klinisk sammenligningsgrundlag og omkostningsanalyser

Medicinrådet vil udarbejde et opdateret klinisk sammenligningsgrundlag, der beskriver doser og sammenligningsperiode for de lægemidler, der bliver ligestillede i behandlingsvejledningen.



Der udarbejdes ikke en omkostningsanalyse, da der ikke vurderes at være væsentlig forskel på de behandlingsrelaterede omkostninger blandt de inkluderede lægemidler.

6. Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur

Medicinerådet vil søge efter litteratur i henhold til *Metodehåndbog for Medicinerådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde*, som kan findes på Medicinerådets hjemmeside. Det er de(t) kliniske spørgsmål i denne protokol og de tilhørende beskrivelser af patienter, interventioner, komparatorer og effektmål (PICO's), der definerer inklusions- og eksklusionskriterier i litteratursøgningen.

Opdateringen tager udgangspunkt i samme litteratursøgning som i Medicinerådets behandlingsvejledning, version 1.1 med tilføjelse af bicitgravir og doravirin, som ikke indgik i den oprindelige søgning, da der var tale om nyere præparater.

6.1 Strategi for litteratursøgning efter primærstudier

Medicinerådet vil søge efter primærartikler i nedenstående databaser og i de senest tilgængelige udgaver heraf:

	Cochrane DSR	MEDLINE	Embase	CENTRAL
Primærstudier		X	X	x

Medicinerådet inkluderer stoffernes generiske navne i søgningen sammen med deres handelsnavne og kombinerer det med termer fra terapiområdet. Hvor der er relevante indekseringstermer (f.eks. *Medical Subject Headings*, MeSH), inkluderer Medicinerådet disse i søgningen, ligesom Medicinerådet tager højde for alternative stavemåder og forskellige ordendelser.

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

6.2 Strategi for litteratursøgning efter systematiske oversigtsartikler

Medicinerådet vil *ikke* søge efter systematiske oversigtsartikler, fordi søgningen begrænses til søgning efter opdaterede data vedr. primærstudierne, jf. afsnit 6.1.



6.3 Søgning efter kliniske retningslinjer

Medicinrådet forventer ikke, at der foreligger opdaterede kliniske retningslinjer, der vedrører hiv-1-infektion, da opdateringen fokuserer på opdaterede data vedr. primærstudierne, jf. afsnit 6.1. Derfor søger Medicinrådet ikke efter kliniske retningslinjer.

6.4 Øvrige søgninger eller anden indhentning af viden

Patienternes værdier og præferencer

Medicinrådet søger ikke efter litteratur, der beskriver patienters værdier og præferencer i forhold til lægemiddelbehandling inden for terapiområdet, jf. afsnit 3.3.1.

Øvrige forhold

Medicinrådet foretager ikke en systematisk litteratursøgning for at belyse emnet, jf. kapitel 4.

6.5 Virksomhedsbidrag

Virksomheder med markedsføringstilladelser til relevante lægemidler vil blive inviteret til at indsende relevant litteratur i overensstemmelse med de kliniske spørgsmål og in- og eksklusionskriterier. Virksomhederne kan indsende upublicerede data, jf. [Medicinrådets kriteriepapir om anvendelse af upublicerede data](#). Medicinrådet kan overveje at inddrage dette data, hvis det er relevant og fagligt forsvarligt, og data kan styrke evidensgrundlaget markant.

6.6 Udvælgelse af litteratur

Medicinrådet vil screene artiklerne for, om de stemmer overens med de definerede kliniske spørgsmål og effektmål samt kriterier for studie- og publikationstype(r), jf. nedenstående:

	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 behandlingsnaive patienter med hiv-1-infektion?</i>		
Population	Behandlingsnaive voksne patienter med hiv-1-infektion	Behandlingsnaive voksne patienter med hiv-1-infektion < 18 år
Intervention	Jf. tabel 1	Øvrige interventioner
Komparator	Som angivet i RCT-studierne	
Effektmål (outcomes)	Jf. tabel 2.	Øvrige effektmål



	Inklusionskriterier	Eksklusionskriterier
Studiedesign	RCT-studier Abstracts med opfølgning på primære RCT-studier	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 vil uafhængigt af hinanden og på titel- og abstractniveau screene de primærartikler, som fremkommer ved søgningen. Uenighed om inklusion vil blive afklaret ved konsensus. Ved fortsat tvivl vil artiklen blive læst i sin helhed. To personer vil uafhængigt af hinanden gennemlæse de udvalgte primærartikler i deres fulde længde og vurdere, hvorvidt de skal inkluderes. Er der uoverensstemmelser, vil disse blive drøftet med en tredje part.

Medicinerådet vil redegøre for udvælgelsen af litteratur med PRISMA-flowdiagrammer og angive en årsag for hver artikel, som bliver ekskluderet på fuldtekstniveau.

7. Kvalitetsvurdering

Primærstudier

Medicinerådet foretager en kvalitetsvurdering, hvis der inkluderes nye randomiserede studier i opdateringen, og hvis estimerne indgår til at besvare de kliniske spørgsmål, jf. afsnit 3. To personer vil udarbejde en vurdering af *risk of bias* for de inkluderede studier ved hjælp af [Cochrane Risk of bias tool 2.0](#). Herefter vil de sammen lave en endelig vurdering af *risk of bias* ved konsensus. Der foretages ikke en ny kvalitetsvurdering af de randomiserede studier, som er inkluderet i Medicinerådets **behandlingsvejledning, version 1.1**.

Medicinerådet vil anvende [GRADE](#) til at vurdere den samlede evidenskvalitet, hvis der bliver udført opdaterede parvise metaanalyser, og [CINeMA](#) til at vurdere den samlede evidenskvalitet, hvis der bliver udført opdaterede netværksmetaanalyser.



8. Databehandling og analyse

To personer vil ekstrahere data uafhængigt af hinanden. Medicinrådet vil, hvor muligt, udarbejde nye netværksmetaanalyser efter 48 og 96 uger pga. af de opdaterede data og studier.

[Databehandling og analyse i behandlingsvejledninger](#) er beskrevet mere detaljeret på Medicinrådets hjemmeside.

9. Forventet opdatering af behandlingsvejledningen

Ved næste opdatering udarbejdes en ny protokol, som beskriver formål og metoder bag opdateringen.



10. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende HIV/AIDS

Formand

Ann-Brit Eg Hansen
Overlæge, klinisk lektor

Indstillet af

Lægevidenskabelige Selskaber

Medlemmer

Michael Dalager-Pedersen
Ledende overlæge, klinisk lektor

Region Nordjylland

Merete Storgaard
Overlæge

Region Midtjylland

Isik Johansen
Professor, overlæge

Region Syddanmark

Lothar Wiese
Specialeansvarlig overlæge

Region Sjælland

Jan Gerstoft
Professor, speciallæge

Region Hovedstaden

Marianne Kjettrup-Jensen
Farmaceut

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Samuel Azuz
Afdelingslæge

Dansk Selskab for Klinisk Farmakolog

Bjarne Ørskov Lindhardt
Ledende overlæge, klinisk lektor

Inviteret af formanden

Martin Carlsen
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter

Paul W. Thomsen
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet
Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø
+45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk



11. Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
2.0	30. juni 2023	Protokol for opdatering af behandlingsvejledningen pba. nye data.
1.0	10. april 2019	Godkendt af Medicinrådet.