



Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

ID2018_047: Doravirin -
Behandling av HIV-infeksjon

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

11-04-2019

Statens legemiddelverk

FORORD

Implementering av Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte i forhold til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i det nye systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til etablering og implementering av det nye systemet. Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. I tillegg vurderes alvorlighetsgrad. Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen utarbeidet av MT-innehaver, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av relativ effekt, kostnader, kostnadseffektivitet, alvorlighetsgrad og budsjettkonsekvenser.

Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte-risiko-balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelsesprosedyren. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport med utredning av de tre prioriteringskriteriene vurderer beslutningstaker (Beslutningsforum) kostnad-effektbrøken opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no).

OPPSUMMERING

Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Pifeltro (doravirin; DOR). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt og sikkerhet ved bruk av Pifeltro i henhold til bestilling (ID2018_047: Doravirin –Behandling av HIV-infeksjon), og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av MSD Norge AS (MSD).

Bakgrunn

Pifeltro er et legemiddel til behandling av humant immunsviktvirus (HIV)-1 infeksjon. Legemidlet tilhører klassen ikke-nukleosid revers transkriptasehemmer (NNRTI), og skal benyttes i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler. Den generelle kliniske effekten ved behandling av HIV-1-infeksjon er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 4000 pasienter mottar antiretroviral terapi (ART) rettet mot HIV-infeksjon i Norge i dag, og et ukjent antall av disse vil være aktuelle for behandling med Pifeltro.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Studiene som ligger til grunn for denne metodevurderingen er de samme som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen (MT). Det foreligger en direkte sammenlikning av DOR versus darunavir (en proteasehemmer) + ritonavir (booster) (DRV+r), med tillegg av enten kombinasjonen emtricitabin (FTC)/tenofoviridisoproksilfumarat (TDF) eller abakavir (ABC)/lamivudin (3TC), i begge behandlingsarmer (DRIVE-FORWARD studien). Det foreligger også en direkte sammenlikning av den faste trippelkombinasjonen DOR/3TC/TDF versus den faste trippelkombinasjonen efavirenz (EFV)/FTC/TDF (DRIVE-AHEAD studien). Non-inferioritet ble vist i begge studiene.

Av de to sammenliknende kombinasjonsbehandlingene nevnt over, er kombinasjonen DRV+booster + FTC/TDF, alternativt DRV+booster + ABC/3TC, begge innplassert i gruppen som omtales som «*Legemidler til behandling av HIV*» i LIS-anbudsanbefalingene, dvs. er blant de foretrukne behandlingsregimene i klinisk praksis. Generelt anses alle behandlingalternativene listet i denne gruppen som medisinsk likeverdige alternativer. Kombinasjonen EFV/FTC/TDF er innplassert i LIS-anbefalingene under gruppen «*Andre legemidler til behandling av HIV*», dvs. kan benyttes av pasienter som av medisinske årsaker ikke kan bruke alternativene i den første gruppen. Studien DRIVE-FORWARD synes dermed mest relevant med hensyn til norsk klinisk praksis og dagens behandlingsanbefalinger fra LIS-anbudet.

Legemiddelverket mener at effekten er tilstrekkelig godt dokumentert til å hevde at Pifeltro, når administrert i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler, er minst like god som de andre komplette og foretrukne behandlingsregimene som er tilgjengelige i Norge for behandling av HIV-infeksjon.

Alvorlighet og helsetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Dette kriteriet får kun betydning dersom legemiddelfirma dokumenterer kostnadseffektivitet ved hjelp av en kostnad-effekt analyse. Denne metodevurderingen er avgrenset til å vurdere om Pifeltro, i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler, har sammenliknbar effekt og sikkerhet som relevant komparator. Legemiddelverket har derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har ikke vurdert om behandling med Pifeltro, når administrert i kombinasjon med andre ART, er kostnadseffektiv, kun om det har sammenliknbar effekt og sikkerhet som andre legemidler til behandling av HIV-infeksjon. Det er ikke dokumentert at eventuelle fordeler ved behandlingen med Pifeltro, når administrert i kombinasjon med andre ART, kan rettferdiggjøre at dette kan ha en høyere pris enn andre behandlingsregimer i anbefalingene i LIS-anbudet for legemidler til behandling av HIV-infeksjon.

Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvenser er ikke beregnet i denne metodevurderingen.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
INNHALDSFORTEGNELSE	5
LOGG	7
ORDLISTE	8
1 BAKGRUNN.....	9
1.1 PROBLEMSTILLING	9
1.2 HIV-INFESJON	9
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP	9
1.4 BEHANDLING AV HIV-INFESJON.....	10
1.4.1 <i>Behandling med doravirin (DOR)</i>	10
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	10
1.4.3 <i>Komparator</i>	14
1.4.4 <i>Behandling med darunavir/kobicistat (Rezolsta)</i>	15
1.4.5 <i>Behandling med emtricitabin/tenofovirdisoproksil (FTC/TDF)</i>	15
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	17
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	17
3 PICO.....	21
3.1 PASIENTPOPULASJON	21
3.2 INTERVENSJON	21
3.3 KOMPARATOR	22
3.4 UTFALLSMÅL.....	23
3.4.1 <i>Effekt</i>	23
3.4.2 <i>Bivirkninger</i>	24
3.4.3 <i>Helsenytte/helsetap</i>	27
4 OPPSUMMERING	28
REFERANSER.....	29
APPENDIKS 1: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN	31

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....35

LOGG

Bestilling:	ID2018_047: Doravirin – Behandling av HIV-infeksjon
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	MSD Norge AS (MSD)
Preparat:	Pifeltro
Virkestoff:	Doravirin
Indikasjon:	Pifeltro er indisert, i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler, til å behandle voksne infisert med HIV-1 uten tidligere påvist eller nåværende resistens mot klassen ikke-nukleosid revers transkriptasehemmer (NNRTI)
ATC-nr:	J05AG06
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	29-05-2018
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	31-10-2018
Klinikere kontaktet for første gang:	n.a.
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	20-03-2019
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	n.a.
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	n.a.
Rapport ferdigstilt:	11-04-2019
Saksbehandlingstid:	162 dager hvorav 0 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma.
Saksutredere:	Elin H. J. Bjørnhaug
Kliniske eksperter:	Kliniske eksperter er ikke kontaktet i denne saken.

ORDLISTE

3TC	Lamivudin
ABC	Abakavir
AE	Uønskede medisinske hendelser
AIDS	Ervervet immunsvikt
ART	Antiretroviral terapi
DOR	Doravirin
DRV	Darunavir
DRV+r	Darunavir + ritonavir
EFV	Efavirenz
EVG	Elvitegravir
FTC	Emtricitabin
HIV	Humant immunsviktvirus
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
NNRTI	Ikke-nukleosid revers transkriptasehemmer
NRTI	Nukleosid/nukleotid revers transkriptasehemmer
PI	Proteasehemmer
TAF	Tenofoviralafenamid
TDF	Tenofovirdisoproksilfumarat

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Doravirin (DOR) er et nytt virkestoff i klassen ikke-nukleosid revers transkriptasehemmer (NNRTI). Det skal benyttes i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler til behandling av humant immunsviktvirus (HIV)-1 infeksjon.

Fra 01.09.2018 ble det iverksatt en anbudsordning for innkjøp av legemidler til behandling av HIV-infeksjon i Norge. Dette medfører at valg av legemiddelbehandling for pasienter med HIV skal styres av en rangering av godkjente behandlingsregimer, basert på hvilket regime som har laveste behandlingskostnader per år (pris). Denne metodevurderingen er derfor avgrenset til kun å vurdere hvorvidt DOR, i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler tilgjengelig på det norske markedet, har sammenliknbar effekt og sikkerhet som andre etablerte og foretrukne legemiddelregimer til behandling av HIV-infeksjon.

1.2 HIV-INFESJON

Humant immunsviktvirus (HIV) er et retrovirus som fører til kronisk livslang infeksjon. Ubehandlet vil infeksjonen vanligvis i løpet av 7-10 år føre til ervervet immunsviktsyndrom (AIDS), en dødelig tilstand. HIV smitter gjennom blod og sekreter, vanligvis via seksuell kontakt eller fra mor til barn under graviditet. HIV infiserer T-lymfocytter ved å feste seg primært til CD4-overflatereseptoren, som særlig uttrykkes på aktiverte CD4 T-lymfocytter. Inne i T-lymfocytten vil virus-DNAet inkorporeres i cellens eget DNA. I infiserte CD4-celler kan HIV da forbli integrert (latent infeksjon), eller være aktivt replikerende. Når HIV replikerer og danner nye virus inne i cellen, vil etter hvert CD4-cellen dø og slippe nye virus ut i blodstrømmen. Disse virusene vil igjen infisere nye celler, og holde syklusen gående. Resultatet er en gradvis reduksjon i pasientens nivåer av CD4 T-lymfocytter. Siden CD4-celler styrer og hjelper funksjonen til andre lymfocytter, slik som CD8 T-celler og B-lymfocytter, utvikles derfor gradvis en generell immunsvikt (1).

Siden antall meldte HIV-tilfeller nådde en topp i 2008 med 299 tilfeller, har antall meldte tilfeller i Norge gradvis gått ned til 191 tilfeller i 2018 (122 [64 %] menn og 69 [36 %] kvinner), mot 213 i 2017 (2). Ved utgangen av 2018 var det totalt (kumulativt) diagnostisert 6.468 HIV-positive personer i Norge (4.382 menn og 2.086 kvinner). Det er beregnet at det per 2018 er anslagsvis 4.500-5.000 personer som lever med HIV-infeksjon i Norge (3). Det er i forbindelse med tidligere metodevurderinger anslått at omtrent 4.000 pasienter mottar antiretroviral terapi (ART) rettet mot HIV-infeksjonen (4, 5).

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Ved høy alvorlighet aksepteres høyere ressursbruk i forhold til nytten enn ved lavere alvorlighet. Dette kriteriet får kun betydning dersom legemiddelfirma dokumenterer kostnadseffektivitet ved hjelp av en kostnad-effekt analyse. MSD har i dette tilfellet kun levert inn dokumentasjon på effekt og sikkerhet, for å dokumentere at DOR, i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler, har sammenliknbar effekt

og sikkerhet som relevant komparator. Legemiddelverket har derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

1.4 BEHANDLING AV HIV-INFEKSJON

1.4.1 Behandling med doravirin (DOR)

- Indikasjon
Er indisert, i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler, til å behandle voksne infisert med HIV-1 uten tidligere påvist eller nåværende resistens mot klassen ikke-nukleosid revers transkriptasehemmer (NNRTI).
- Virkningsmekanisme
DOR er en ikke-nukleosid revers transkriptasehemmer (NNRTI) av HIV-1, og hemmer HIV-1-replikering ved ikke-kompetitiv hemming av HIV-1 revers transkriptase. Revers transkriptase er et enzym som viruset behøver for å omdanne sitt enkelttrådede RNA til dobbeltrådet DNA, som igjen inkorporeres i vertscellens eget DNA.
- Dosering
Den anbefalte dosen er én 100 mg tablett tatt peroralt én gang daglig med eller uten mat.
- Bivirkninger
De vanligst rapporterte bivirkningene vurdert som mulig eller sannsynlig forbundet med doravirin var kvalme (6 %) og hodepine (5 %).
For øvrig er følgende bivirkninger angitt å være forbundet med DOR brukt i kombinasjon med andre antiretrovirale midler, og forekommer med en frekvens $\geq 1/100$ til $< 1/10$ (vanlig forekommende): unormale drømmer, insomni, mareritt, depresjon, hodepine, svimmelhet, somnolens, hoste, nesesyntomer, kvalme, diaré, abdominalsmerter, oppkast, alopesi, utslett, muskelforstyrrelser, fatigue og feber.

For utfyllende informasjon om DOR henvises det til preparatomtalen til Pifeltro (6).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Infeksjon med HIV var tidligere en dødelig tilstand. Ubehandlet er forløpstiden til immunsvikt svært varierende, men dødeligheten ved fullt utviklet AIDS er ca. 80 % etter 2 år og 100 % etter 5 år. Etter at effektive kombinasjoner av antiretroviral terapi (ART) ble introdusert, har infeksjonen gått over til, i de fleste tilfeller, å være en kronisk sykdom. Over 90 % oppnår varig legemiddelkontroll av HIV-replikasjonen, påfølgende immunologisk rekonstitusjon tilstrekkelig for god helse og noe nær normale livsutsikter. Behandlingen er livslang og har som formål å holde virusnivåene i blodet lave (HIV-RNA < 500 kopier/ml etter 12 uker og < 50 kopier/ml etter 24 uker) og CD4-nivået i blodet høyt, og dermed forhindre at infeksjonen fører til ervervet immunsvikt (AIDS). God etterlevelse av legemiddelbehandlingen er avgjørende for å unngå resistensutvikling og terapivikt. Optimal legemiddelbehandling mot HIV fører til en betydelig reduksjon i sykkelighet og dødelighet for HIV-pasienter (1, 7).

Sen oppstart med behandling eller manifest klinisk immunsvikt gir oftere dårligere regenerasjon av immunsystemet og en lavgradig, kronisk immunaktivering. Dette øker risikoen over tid for andre typer

komplikasjoner, bl.a. malignitet, kardiovaskulære komplikasjoner, hypertensjon, osteoporose og metabolsk syndrom. Tidlig oppstart av behandling i asymptomatisk fase gir en viss klinisk beskyttelse mot slike komplikasjoner. Effektiv behandling stopper dessuten i praksis videre smitte (1, 7).

I dag anbefales det at alle pasienter med bekreftet HIV-infeksjon tilbys ART, uavhengig av CD4-nivåer. For å holde den virale belastningen lav og å redusere faren for resistensutvikling, består behandlingen alltid av en kombinasjon av flere ulike virkestoffer. Initialterapi for behandlingsnaive HIV-pasienter i Norge er primært en integrasehemmer (INSTI) i kombinasjon med to nukleosid/nukleotid revers transkriptasehemmere (NRTI). Sekundært velges et ikke-nukleosid revers transkriptasehemmer (NNRTI) eller proteasehemmer (PI) basert regime, sistnevnte boostret med kobicistat eller ritonavir.

I de reviderte faglige retningslinjene for oppfølging og behandling av HIV fra 2019, er det også introdusert muligheten for et alternativt oppstartregime med et 2-tablettsregime (dolutegravir + lamivudin), men da med en del spesifiserte forutsetninger (7).

Tabell 1: Anbefalte virkestoffer til behandling av ART-naive pasienter (7)

Legemiddelgruppe	Virkestoff
Integrasehemmere (INSTI)	Biktegravir (BIC) Dolutegravir (DTG) Elvitegravir (EVG) Raltegravir (RAL)
Nukleosid/nukleotid revers transkriptasehemmere (NRTI)	Abakavir (ABC) Emtricitabin (FTC) Lamivudin (3TC) Tenofovirafenamid (TAF) Tenofoviridisoproksilfumarat (TDF)
Ikke-nukleosid revers transkriptasehemmer (NNRTI)	Rilpivirin (RPV)
Proteasehemmer (PI)	Darunavir (DRV)
Booster	Kobicistat Ritonavir

For ART-erfarne pasienter foreligger det enda flere behandlingalternativer enn de som er nevnt i Tabell 1 over. Det foreligger i dag mange legemiddelkombinasjoner av virkestoffene i Tabell 1 på markedet, både som éntablettskombinasjoner og som flertablettskombinasjoner (2-4 tabletter). Alle behandlingsregimene bestående av virkestoffene i Tabell 1 anses i utgangspunktet som likeverdige alternativer, men aspekter knyttet til bivirkningsprofil, pasientens HLA-B*5701-status¹, praktiske hensyn mv. kan påvirke valg av behandlingsregime for den enkelte (7).

¹ HLA-B*5701: Genotypisk variant som disponerer for hypersensitivitet for abakavir.

LIS-anbud

Fra og med 01.09.2018 ble det iverksatt en anbudsordning for legemidler til behandling av HIV. Dette medfører at behandlingsalternativer som er å anse som medisinsk likeverdige vil rangeres etter behandlingskostnad per år. I anbudsanbefalingene er alle komplette behandlingsregimer plassert i én av to grupper: «*Legemidler til behandling av HIV*» og «*Andre legemidler til behandling av HIV*». Preparatene som inngår i førstnevnte gruppe er lagt opp for å benyttes som førstevalg ved behandling av HIV-infeksjon. Preparatene som inngår i den andre gruppen kan benyttes av pasienter som av medisinske årsaker ikke kan bruke alternativene i den første gruppen.

Forskrivende leger skal i utgangspunktet benytte det rimeligste behandlingsregimet fra anbudsanbefalingene ved valg av behandling, men kan ved medisinske årsaker velge et dyrere alternativ. Hvis dette er tilfelle, skal valg av behandling følge rangeringen i anbefalingene. Avvik fra føringene i anbudet skal begrunnes i pasientens journal. Rangeringen av behandlingsregimer i gruppen «*Legemidler til behandling av HIV*» i anbefalingene er vist i Tabell 2 under.

Tabell 2: Behandlingsregimer fra gruppen «Legemidler til behandling av HIV» i LIS-anbudet for HIV-legemidler for perioden 01.09.2018-01.09.2019, rangert etter behandlingskostnad per år (8)

Rangering	Rimeligste kombinasjon	Behandlingskost/år LIS rabatterte AUP	Merknad
1. valg	Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Accord + darunavir/kobicistat (Rezolsta®)		Emtricitabine/Tenofovir Accord 1 tablett daglig Rezolsta 1 tablett daglig

Rangering	Alternative kombinasjoner, i prioritert rekkefølge	Behandlingskost/år LIS rabatterte AUP	Merknad
2. valg	Abakavir/Lamivudin (Kivexa®) + darunavir/kobicistat (Rezolsta®)		Kivexa 1 tablett daglig Rezolsta 1 tablett daglig
3. valg	Abakavir/Lamivudin Mylan + darunavir/kobicistat (Rezolsta®)		Abacavir/Lamivudin Mylan 1 tablett daglig Rezolsta 1 tablett daglig
4. valg	Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Accord + raltegravir (Isentress®, 600 mg)		Emtricitabine/Tenofovir Accord 1 tablett daglig Isentress 2 tabletter 1 gang daglig
5. valg	Abakavir/lamivudin (Kivexa®) + raltegravir (Isentress®, 600 mg)		Kivexa 1 tablett daglig Isentress 2 tabletter 1 gang daglig
6. valg	Abakavir/lamivudin Mylan + raltegravir (Isentress®, 600 mg)		Abacavir/Lamivudin Mylan 1 tablett daglig Isentress 2 tabletter 1 gang daglig
7. valg	Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Accord + dolutegravir (Tivicay®, 50 mg)		Emtricitabine/Tenofovir Accord 1 tablett daglig Tivicay 1 tablett daglig
8. valg	Abakavir/lamivudin (Kivexa®) + dolutegravir (Tivicay®, 50 mg)		Kivexa 1 tablett daglig Tivicay 1 tablett daglig
9. valg	Abakavir/Lamivudin Mylan + dolutegravir (Tivicay®, 50 mg)		Abacavir/Lamivudin Mylan 1 tablett daglig Tivicay 1 tablett daglig
10. valg	Abakavir/lamivudin/dolutegravir (Triumeq®)		Triumeq 1 tablett daglig

1.4.3 Komparator

Doravirin (DOR) er et nytt virkestoff i klassen ikke-nukleosid revers transkriptasehemmer (NNRTI), og skal benyttes i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler til behandling av HIV-1 infeksjon.

Per i dag er ingen legemidler i gruppen NNRTI listet opp under «*Legemidler til behandling av HIV*» i LIS-anbudsanbefalingene (dvs. som førstevalg), men rilpivirin (et NNRTI) finnes i et trippelkombinasjonspreparat med FTC/TAF listet under «*Andre legemidler til behandling av HIV*» (dvs. kan benyttes av pasienter som av medisinske årsaker ikke kan bruke alternativene i den første gruppen). Dette kan nok forklares med at ingen NNRTI var anbefalt som initialterapi hos behandlingsnaive HIV-pasienter i de faglige retningslinjene fra 2018. Men som også nevnt i kapittel 1.4.2 over, er NNRTI-baserte regimer nå tatt inn som et alternativt oppstartregime hos behandlingsnaive HIV-pasienter i de reviderte faglige retningslinjene fra 2019 (7).

Det er uklart hvordan DOR ev. vil innplasseres i et framtidig HIV LIS-anbud.

Det foreligger en direkte sammenlikning av DOR versus darunavir (en proteasehemmer) + ritonavir (booster) (DRV+r), med tillegg av enten kombinasjonen FTC/TDF (87 % av pasientene i studien) eller ABC/3TC (13 % av pasientene i studien), i begge behandlingsarmer.

Det foreligger også en direkte sammenlikning av den faste trippelkombinasjonen DOR/3TC/TDF versus den faste trippelkombinasjonen EFV/FTC/TDF.

Av de to sammenliknende kombinasjonsbehandlingene nevnt over, er kombinasjonen DRV+booster + FTC/TDF, alternativt DRV+booster + ABC/3TC, begge innplassert i gruppen som omtales som «*Legemidler til behandling av HIV*» i LIS-anbudsanbefalingene (førstevalg). I disse LIS-anbefalingene inngår riktignok en annen booster (i.e. kobicistat) enn den som er benyttet i de direkte sammenliknende studiene (i.e. ritonavir). I faglige retningslinjer for oppfølging og behandling av HIV (7) er det ikke differensiert mellom kobicistat og ritonavir – det angis at alle proteasehemmere bør boostres med kobicistat eller ritonavir for å sikre en tilstrekkelig serumkonsentrasjon gjennom hele døgnet og redusere risiko for resistensutvikling. Ritonavir foreligger som et separat legemiddel, mens kobicistat brukes i praksis kun i faste kombinasjoner. MSD viser til en studie som indikerer at DRV+kobicistat synes å ha minst like god effekt som DRV+ritonavir når det gjelder å opprettholde virologisk respons (9).

Basert på avsnittene over velger Legemiddelverket å benytte kombinasjonen DRV+kobicistat med tillegg av kombinasjonen FTC/TDF som hovedkomparator for denne metodevurderingen. Dette er også det primære førstevalget i LIS-anbefalingene for HIV-legemidler.

1.4.4 Behandling med darunavir/kobicistat (Rezolsta)

- Indikasjon
Indisert i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler til behandling av humant immunsviktvirus-1 (HIV-1) infeksjon hos voksne fra 18 år og eldre. Genotypetesting bør veilede bruken.
- Virkningsmekanisme
 - Darunavir (DRV) er en proteasehemmer. Virker ved å hemme aktiviteten av HIV-1-protease, som er nødvendig for at viruset skal reprodusere seg inne i den infiserte cellen. Dermed forhindres dannelse av modne infeksjøs viruspartikler.
 - Kobicistat er en booster. Den hemmer cytokrom P450 i CYP3A-undergruppen. Hemming av CYP3A-mediert metabolisme øker systemisk eksponering av CYP3A-substrater, som darunavir, hvor biotilgjengeligheten er begrenset og halveringstiden redusert på grunn av CYP3A-avhengig metabolisme.
- Dosering
Anbefalt doseringsregime er én tablett én gang daglig, tatt sammen med mat.
- Bivirkninger
Følgende bivirkninger er angitt å være forbundet med DRV+kobicistat og forekommer med en frekvens $\geq 1/10$ (svært vanlige): hodepine, diaré, kvalme og utslett.
Følgende bivirkninger er angitt å forekomme med en frekvens $\geq 1/100$ til $< 1/10$ (vanlig forekommende): (legemiddel)overfølsomhet, anoreksi, diabetes mellitus, hyperkolesterolemi, hypertriglyseridemi, hyperlipidemi, unormale drømmer, oppkast, abdominalsmerter, abdominal distensjon, dyspepsi, flatulens, økte pankreaszymer, økte leverenzzymer, angioødem, kløe, urtikaria, myalgi, tretthet og økt blodkreatinin.

For utfyllende informasjon om DRV+kobicistat henvises det til preparatomtalen til Rezolsta (10).

1.4.5 Behandling med emtricitabin/tenofovirdisoproksil (FTC/TDF)

- Indikasjon
Indisert i antiretroviral kombinasjonsterapi for behandling av HIV-1-infiserte voksne. Er også indisert for pre-eksposisjonell profylakse i kombinasjon med praktisering av sikker sex for å redusere risikoen for seksuell overført HIV-1 smitte hos voksne med høy risiko.
- Virkningsmekanisme
 - Emtricitabin (FTC) er en nukleosid/nukleotid revers transkriptasehemmer (NRTI). Emtricitabin fosforyleres av cellulære enzymer og danner emtricitabintrifosfat. Emtricitabintrifosfat hemmer kompetitivt HIV-1 revers transkriptase (et enzym som viruset behøver for å omdanne sitt enkeltrådet RNA til dobbeltrådet DNA, som igjen inkorporeres i vertscellens eget DNA), noe som fører til DNA-kjedeterminering.
 - Tenofovirdisoproksil (TDF) er en nukleosid/nukleotid revers transkriptasehemmer (NRTI). Tenofovirdisoproksil konverteres in vivo til tenofovir, som igjen fosforyleres av cellulære enzymer og danner tenofovirdifosfat. Tenofovirdifosfat hemmer kompetitivt HIV-1 revers transkriptase (et enzym som viruset behøver for å omdanne sitt enkeltrådet RNA til

dobbeltrådet DNA, som igjen inkorporeres i vertscellens eget DNA), noe som fører til DNA-kjedeterminering.

- Dosering
Behandling eller forebygging av HIV hos voksne: Én tablett én gang per dag.
- Bivirkninger
Følgende bivirkninger er angitt å være forbundet med FTC og/eller TDF og forekommer med en frekvens $\geq 1/10$ (svært vanlige): diaré, kvalme, oppkast, hodepine, svimmelhet, utslett, asteni, forhøyet kreatinkinase og hypofosfatemi.
Følgende bivirkninger er angitt å forekomme med en frekvens $\geq 1/100$ til $< 1/10$ (vanlig forekommende): nøyttropeni, hyperglykemi, hypertriglyseridemi, forhøyet amylase inkludert forhøyet pankreatisk amylase, forhøyet serumlipase, forhøyede transaminaser (ASAT, ALAT), hyperbilirubinemi, oppkast, abdominale smerter, abdominal distensjon, dyspepsi, flatulens, søvnløshet, unormale drømmer og allergiske reaksjoner.

For utfyllende informasjon om FTC/TDF henvises det til preparatomtalen til Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Accord (11).

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

MSD har ikke gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser. Studiene som ligger til grunn for denne søknaden er imidlertid de samme som ble brukt for å søke om markedsføringstillatelse (MT). EMA har vurdert at doravirin (DOR) gir en nytte som overstiger risikoen ved den godkjente indikasjonen (i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler, å behandle voksne infisert med HIV-1 uten tidligere påvist eller nåværende resistens mot klassen ikke-revers transkriptasehemmer [NNRTI]). De aktuelle studiene er oppsummert i Tabell 3 under.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen:

Tabell 3: Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/ kontrollarm	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
DRIVE-FORWARD (Protokollkode 018) NCT02275780 (12)	Voksne ART-naive HIV-1 infiserte pasienter (n=766)	DOR i kombinasjon med enten FTC/TDF (Truvada), eller ABC/3TC (Kivexa) (utprøvers/klinikers valg)	DRV+r i kombinasjon med enten FTC/TDF (Truvada), eller ABC/3TC (Kivexa) (utprøvers/klinikers valg)	Andel pasienter med plasma HIV-1 RNA <50 kopier/ml ved uke 48	Andel pasienter med plasma HIV-1 RNA <50 kopier/ml ved uke 96; endringer i CD4-tall fra baseline til uke 48 og uke 96; endringer i ulike blodlipider fra baseline til uke 48
DRIVE-AHEAD (Protokollkode 021) NCT02403674 (13)	Voksne ART-naive HIV-1 infiserte pasienter (n=728)	DOR/3TC/TDF	EFV/FTC/TDF (Atripla)	Andel pasienter med plasma HIV-1 RNA <50 kopier/ml ved uke 48	Andel pasienter med plasma HIV-1 RNA <50 kopier/ml ved uke 96; andel pasienter med plasma HIV-1 RNA <40 kopier/ml ved uke 48 og uke 96; endringer i CD4-tall fra baseline til uke 48 og uke 96; endringer i ulike blodlipider fra baseline til uke 48
DRIVE-SHIFT (Protokollkode 024) NCT02397096 (14)	Voksne HIV-1 virus-supprimerte pasienter som allerede får behandling med ART (ulike behandlinger tillatt) (n=673)	DOR/3TC/TDF («Immediate switch group»)	Fortsette allerede igangsatt behandling med ART (ulike behandlinger tillatt: 2 NRTI + boostret PI, boostret EVG eller NNRTI) til uke 24 i studien, deretter skifte til DOR/3TC/TDF («Delayed switch group»)	Andel pasienter med plasma HIV-1 RNA <50 kopier/ml ved uke 24 eller uke 48	Endringer i ulike blodlipider fra baseline til uke 24; endringer i CD4-tall fra baseline til uke 24 eller uke 48; andel pasienter med plasma HIV-1 RNA ≥50 kopier/ml ved uke 24 eller uke 48

3TC=lamivudin; ABC=abakavir; ART=antiretroviral terapi; DOR=doravirin; DRV+r=darunavir + ritonavir; EFV=efavirenz; EVG=elvitegravir; FTC=emtricitabin; PI=proteasehemmer; TDF=tenofovirdisoproksilfumarat

DRIVE-FORWARD studien

I denne studien ble 766 behandlingsnaive pasienter randomisert og fikk minst én dose med enten doravirin 100 mg eller darunavir + ritonavir 800+100 mg én gang daglig, hver i kombinasjon med enten FTC/TDF eller ABC/3TC (etter utprøvers/klinikers valg). Ved baseline var:

- median alder til pasientene 33 år (variasjon 18-69 år)
- 86 % hadde CD4+ T-celleverdi >200 celler/mm³
- 84 % var menn
- 27 % var ikke-hvite
- 4 % hadde koinfeksjon med hepatitt B og/eller C
- 10 % hadde tidligere hatt AIDS
- 20 % hadde HIV-1 RNA >100 000 kopier/ml

13 % av pasientene fikk ABC/3TC og 87 % av pasientene fikk FTC/TDF som basisbehandling i studien. De nevnte karakteristikaene var tilsvarende mellom behandlingsgruppene. Non-inferioritet ble vist i studien.

DRIVE-AHEAD studien

I denne studien ble 728 behandlingsnaive pasienter randomisert og fikk minst én dose med enten DOR/3TC/TDF 100/300/245 mg eller EFV/FTC/TDF (Atripla) én gang daglig (begge som faste trippelkombinasjoner).

Ved baseline var:

- median alder til pasientene 31 år (variasjon 18-70 år)
- 85 % var menn
- 52 % var ikke-hvite
- 3 % hadde koinfeksjon med hepatitt B eller C
- 14 % hadde tidligere hatt AIDS
- 21 % hadde HIV-1 RNA >100 000 kopier/ml

Disse karakteristikaene var tilsvarende mellom behandlingsgruppene. Non-inferioritet ble vist i studien.

Studier som pågår

De tre studiene nevnt over (DRIVE-FORWARD, DRIVE-AHEAD og DRIVE-SHIFT) er så langt ikke meldt avsluttet og pågår fortsatt med tanke på innsamling av (langtids)data (effekt og sikkerhet).

Følgende studier framheves av MSD som de mest relevante pågående studiene:

- Protokollkode 1439A-028 ([NCT02652260](#); EudraCTnr. 2015-003617-18): er en dobbeltblindet, randomisert fase II-studie som skal evaluere medikamentbytte fra EFV/FTC/TDF (Atripla) til DOR/3TC/TDF hos virussupprimerte HIV-1-infiserte pasienter (<50 kopier/ml). Hensikten er å undersøke effekten av et slikt bytte med tanke på (ev. reduksjon i) CNS-bivirkninger, hvor det primære endepunktet er andel pasienter som har minst én CNS-bivirkning av grad 2 intensitet eller høyere etter 12 ukers behandling.
- Protokollkode 1439A-030 ([NCT02629822](#); EudraCTnr. 2015-003616-20; DRIVE BEYOND): er en åpen fase II-studie som skal undersøke effekt og sikkerhet av DOR/3TC/TDF hos ART-behandlingsnaive HIV-1-infiserte pasienter med selekterte resistensmutasjoner mot ikke-nukleosid revers transkriptasehemmer (NNRTI).

For ytterligere opplysninger om de aktuelle studiene nevnt over og for en oversikt over øvrige pågående studier henvises det til nettstedet ClinicalTrials.gov.

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Effekt og sikkerhet av DOR er dokumentert primært gjennom to randomiserte, aktivt kontrollerte kliniske fase III-studier (DRIVE-FORWARD og DRIVE-AHEAD) hos HIV-1-infiserte pasienter som var behandlings-naive overfor antiretrovirale midler (ART). Begge disse studiene lå til grunn for markedsføringstillatelsen til DOR. I henhold til EMA sine retningslinjer for kliniske studier av legemidler til behandling av HIV, er ART-behandlingsnaive pasienter i de fleste tilfeller den foretrukne pasientpopulasjonen og det er akseptabelt å ekstrapolere data for denne populasjonen til å omfatte alle HIV-infiserte pasienter (15). Det er i studiene benyttet anerkjente og relevante endepunkter på effekt og sikkerhet, og Legemiddelverket mener at den foreliggende dokumentasjonen er tilstrekkelig som grunnlag for vurdering av relativ effekt og sikkerhet i en hurtig metodevurdering.

Studiene DRIVE-FORWARD og DRIVE-AHEAD var begge non-inferiority-studier utført på en ART-naiv populasjon, og begge var dobbeltblindete, noe som reduserer faren for bias.

I DRIVE-FORWARD studien sammenliknes DOR mot DRV+r, begge i kombinasjon med FTC/TDF eller ABC/3TC (etter utprøvers/klinikers valg). Med andre ord sammenliknes en kombinasjon av én NNRTI (DOR) og to NRTIer (FTC/TDF alternativt ABC/3TC) mot en kombinasjon av PI + booster (DRV+r) og to NRTIer (FTC/TDF alternativt ABC/3TC). Begge de to NRTI-kombinasjonsalternativene (FTC/TDF alternativt ABC/3TC), kombinert med DRV + booster, er innplassert i gruppen som omtales som «*Legemidler til behandling av HIV*» i LIS-anbefalingene, dvs. er blant de foretrukne behandlingsregimene i klinisk praksis. Det er riktignok en annen booster som blir benyttet i studien enn den som listes som rimeligste alternativ i LIS-anbefalingene, men klinisk skal ikke dette ha noen vesentlig betydning. Se også diskusjon under kap. 1.4.3 over. Generelt anses alle behandlingsalternativene listet i gruppen «*Legemidler til behandling av HIV*» i LIS-anbefalingene som medisinsk likeverdige alternativer.

I DRIVE-AHEAD studien sammenliknes den faste trippelkombinasjonen DOR/3TC/TDF mot den faste trippelkombinasjonen EFV/FTC/TDF. Med andre ord sammenliknes to ulike trippelkombinasjoner av én NNRTI og to NRTIer. Kombinasjonen EFV/FTC/TDF er innplassert i LIS-anbefalingene under gruppen «*Andre legemidler til behandling av HIV*», dvs. kan benyttes av pasienter som av medisinske årsaker ikke kan bruke alternativene i den første gruppen.

Studien DRIVE-FORWARD synes dermed mest relevant med hensyn til norsk klinisk praksis og dagens behandlingsanbefalinger fra LIS-anbudet. Legemiddelverket vil derfor primært vektlegge denne studien i denne metodevurderingen.

For videre diskusjon rundt pasientpopulasjon, intervensjon, komparator og utfallsmål vises det til kapittel 3.

3 PICO²

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

Av de 191 nye HIV-tilfellene som ble rapportert i 2018, var 64 % menn og 36 % kvinner (2). Ca. 74 % av de nye tilfellene var pasienter i alderen 20-49 år. Majoriteten av nye HIV-pasienter i Norge er i aldersgruppen 30-39 år (16). I henhold til norske retningslinjer skal alle pasienter med HIV-infeksjon tilbys ART, uavhengig av CD4-tall (7).

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

For å delta i DRIVE-FORWARD studien måtte pasientene være ART-naive, med plasma HIV-1-RNA ≥ 1000 kopier/ml ved screening og ingen dokumentert eller kjent resistens mot DOR eller noen av de andre legemidlene i studien. Pasientene måtte i tillegg ha adekvat nyrefunksjon (kreatinin clearance ≥ 50 ml/min). Det var ingen minimumskrav til CD4-tall. Pasienter med aktiv akutt hepatitt ble ekskludert. I studien var 84 % av deltakerne menn, og gjennomsnittsalderen var 35 år.

Legemiddelverkets vurdering

Inklusjonskriteriene i studien var noe strengere enn det som er tilfelle i norsk klinisk praksis, ettersom det ikke er noe krav om at HIV-1-RNA skal være over et visst nivå for at ART-naive pasienter skal motta behandling for HIV-infeksjon. Det var ingen minimumskrav til CD4-tall for inklusjon i studien, noe som samsvarer med norsk klinisk praksis. Legemiddelverket anser pasientpopulasjonen fra DRIVE-FORWARD studien som tilstrekkelig relevant og overførbart til den norske pasientpopulasjonen.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

I henhold til godkjent preparatomtale er anbefalt dosering for DOR én 100 mg tablett tatt peroralt én gang daglig, med eller uten mat (6).

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I DRIVE-FORWARD studien ble DOR administrert som enkeltkomponent i dosen 100 mg (i kombinasjon med FTC/TDF eller ABC/3TC; gitt i henhold til godkjente preparatomtaler). Denne dosen av DOR inngår i trippelkombinasjonstabletten DOR/3TC/TDF. I DRIVE-AHEAD studien ble kombinasjonen DOR/3TC/TDF benyttet, og doseringen av denne var i henhold til godkjent preparatomtale. Behandlingen ble i begge studiene gitt i opptil 96 uker.

² Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener at DOR vil bli brukt i henhold til godkjent preparatomtale. Legemiddelverket antar at pasientene vil fortsette behandlingen med DOR så lenge de oppnår virologisk suppressjon, uten at de opplever uakseptable bivirkninger, interaksjoner med andre legemidler eller utvikler resistens mot virkestoffene i preparatet.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

I det eksisterende LIS-anbudet på legemidler til behandling av HIV-infeksjon anses alle komplette behandlingsregimer som er plassert i gruppen som omtales som «*Legemidler til behandling av HIV*» å ha likeverdig effekt og sikkerhet. Behandlende lege skal i utgangspunktet velge det rimeligste behandlingsalternativet i gruppen ved oppstart av behandling for nye pasienter, eller ved skifte av behandlingsregime for eksisterende pasienter. Behandlende lege kan av medisinske årsaker avvike fra føringene i LIS-anbudet. I prinsippet kan derfor alle behandlingsregimer som er plassert i denne gruppen anses som aktuelle komparatorer.

I de reviderte faglige retningslinjene for oppfølging og behandling av HIV fra 2019 er det gjort endringer i anbefalingene som gjelder legemiddelbehandling, slik at disse skal være i tråd med europeiske retningslinjer. I henhold til disse skal initialterapi for behandlingsnaive HIV-pasienter i Norge primært være en INSTI i kombinasjon med to NRTIer (enten FTC/TDF eller ABC/3TC). Sekundært velges et NNRTI- eller PI-basert regime, sistnevnte boostret med kobicistat eller ritonavir (7).

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I DRIVE-FORWARD studien ble DRV (en PI) boostret med ritonavir i kombinasjon med enten FTC/TDF (87 % av pasientene i studien) eller ABC/3TC (13 % av pasientene i studien) benyttet som komparator. Behandlingene ble gitt i henhold til godkjente preparatomtaler.

Kombinasjonen DRV+booster + FTC/TDF, alternativt DRV+booster + ABC/3TC, er begge innplassert i gruppen som omtales som «*Legemidler til behandling av HIV*» i LIS-anbudsanbefalingene (førstevalg). Det er riktignok en annen booster som blir benyttet i studien enn den som listes som rimeligste alternativ i LIS-anbefalingene (i.e. kobicistat), men klinisk skal ikke dette ha noen vesentlig betydning.

Legemiddelverkets vurdering

Kombinasjonen DRV+kobicistat med tillegg av kombinasjonen FTC/TDF anses som hovedkomparator for denne metodevurderingen. Dette er også førstevalget i de gjeldende LIS-anbefalingene for HIV-legemidler.

Det utelukkes imidlertid ikke at man i forbindelse med framtidig LIS-anbud vil gjøre endringer for å tilpasse dette til de reviderte faglige retningslinjene for oppfølging og behandling av HIV fra 2019, men det er uklart hvordan DOR ev. vil innplasseres i et slikt framtidig HIV LIS-anbud. Komparatorarmen som er

benyttet i DRIVE-FORWARD studien anses imidlertid også å være i tråd med de sist reviderte behandlingsretningslinjene fra 2019.

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

Det primære effektendepunktet i DRIVE-FORWARD studien var andelen pasienter med virologisk respons, definert som plasma HIV-1-RNA <50 kopier/ml, etter 48 ukers behandling. Utfallmål ved uke 48 er vist i Tabell 4 under.

Tabell 4: Virologiske utfallsmål ved uke 48 (dag 295-378) (12)

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

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

Virologisk respons ble vurdert etter FDA snapshot-metoden, det vil si at alle pasienter med manglende virologiske data ved uke 48 regnes å ikke ha oppnådd virologisk respons.

Ved uke 48 hadde 321 pasienter (84 %) i DOR-armen og 306 pasienter (80 %) i DRV+r-armen et plasma HIV-1-RNA-nivå <50 kopier/ml (differanse: 3,9 %; 95 % KI: -1,6 til 9,4). Resultatene bekreftet non-inferioritet av DOR-behandlingsregimet sammenliknet med DRV+r-behandlingsregimet, innenfor en forhåndsdefinert margin på 10 %.

Legemiddelverkets vurdering

Virologisk respons anses som et relevant og viktig endepunkt for å vurdere effekt av behandling av HIV-infeksjon, og det er godt dokumentert at lav viral belastning er assosiert med redusert risiko for at infeksjonen progredierer til AIDS eller død (17). HIV-1-RNA-nivåer <50 kopier/ml er også behandlingsmål for HIV-behandling i norsk klinisk praksis (7).

Den kliniske studien DRIVE-FORWARD dokumenterer at DOR er non-inferior sammenliknet med DRV+ med hensyn til å redusere den virale belastningen hos ART-naive pasienter, når begge blir administrert i kombinasjon med to NRTIer (FTC/TDF eller ABC/3TC).

Legemiddelverket godtar effektdata framskaffet i DRIVE-FORWARD studien som dokumentasjonsgrunnlag for DOR, ettersom DOR skal gis i kombinasjon med andre antiretrovirale midler.

3.4.2 Bivirkninger**Innsendt klinisk dokumentasjon**

Bivirkningsprofilen som ble observert i DRIVE-FORWARD studien er vist i

Tabell 5 under.

Tabell 5: Oppsummering av uønskede medisinske hendelser (AE) i DRIVE-FORWARD studien (12)

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

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

De vanligste rapportert bivirkningene i studien (vurdert som legemiddelrelaterte) var diaré, kvalme og hodepine. Disse var også de mest vanlig rapporterte uønskede medisinske hendelsene (AE) totalt sett, uavhengig av relasjon til studielegemiddel. Med unntak av høyere forekomst av diaré i DRV+r-behandlingsarmen sammenliknet med DOR-behandlingsarmen (hhv. 21/383 pasienter [5 %] vs. 49/383 pasienter [13 %]), var det ingen klinisk relevante forskjeller mellom behandlingsarmene i forekomst av spesifikke legemiddelrelaterte bivirkninger.

DOR ble generelt godt tolerert, med få behandlingsavbrudd som følge av AE (2 %) og med kun én alvorlig bivirkning (kvalme/oppkast) vurdert som legemiddelrelatert (<1 %). DOR synes også å ha en gunstigere påvirkning på fastende lipidverdier i blodet enn DRV+r (signifikant forskjell mellom behandlingsgruppene i LDL- og non-HDL-kolesterol).

Legemiddelverkets vurdering

Den observerte sikkerhetsprofilen til legemidlene som ble benyttet i DRIVE-FORWARD studien samsvarte godt med det som er kjent for virkestoffene fra før. Legemiddelverket mener det ikke er dokumentert vesentlige forskjeller i bivirkningsprofilen mellom DOR-behandlingsarmen og DRV+r-behandlingsarmen.

3.4.3 Helsenytt/helsetap**Innsendt dokumentasjon**

Det er ikke sendt inn dokumentasjon for behandlingens innvirkning på pasientenes helserelaterte livskvalitet (HRQoL).

Legemiddelverkets vurdering

Det framkommer ikke av den innsendte dokumentasjonen at livskvalitetsmålinger ble gjennomført som en del av de aktuelle kliniske studiene. Dette kan sies å være en svakhet, men er imidlertid mindre relevant i denne metodevurderingen, ettersom den kun har som formål å vurdere om det foreligger vesentlige forskjeller mellom behandlingene. Legemiddelverket godtar derfor at det i dette tilfellet ikke er sendt inn dokumentasjon på HRQoL.

4 OPPSUMMERING

Doravirin (DOR) er et nytt virkestoff i klassen ikke-nukleosid revers transkriptasehemmer (NNRTI). Det skal benyttes i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler til behandling av humant immunsviktvirus (HIV)-1 infeksjon.

I DRIVE-FORWARD studien ble DOR gitt i kombinasjon med to andre NRTI-kombinasjoner (FTC/TDF eller ABC/3TC), etter utprøvers/klinikers valg. Studien demonstrerte at DOR er non-inferior sammenliknet med DRV+r med hensyn til å redusere den virale belastningen hos ART-naive pasienter, når begge blir administrert i kombinasjon med to NRTIer (FTC/TDF eller ABC/3TC). Studien viste samtidig at det ikke er noen vesentlige forskjeller i bivirkningsprofilen mellom DOR-behandlingsarmen og DRV+r-behandlingsarmen.

Som også diskutert tidligere i denne rapporten, anses de ulike NRTIene som medisinsk likeverdige alternativer, men aspekter knyttet til bivirkningsprofil, pasientens HLA-B*5701-status, praktiske hensyn mv. kan påvirke valg av behandlingsregime for den enkelte (7). Behandlingsregimene som ble gitt i komparatorarmen i DRIVE-FORWARD studien er for øvrig også innplassert i gruppen som omtales som «*Legemidler til behandling av HIV*» i LIS-anbudsanbefalingene (førstevalg) (8), og de ulike behandlingsalternativene anses generelt som medisinsk likeverdige alternativer.

Legemiddelverket mener det gjennom DRIVE-FORWARD studien er tilstrekkelig dokumentert at DOR, når administrert i kombinasjon med andre ART, er minst like effektiv og sikker som de andre komplette og foretrukne behandlingsregimene som er tilgjengelige i Norge for behandling av HIV-infeksjon.

Legemiddelverket har ikke vurdert om behandlingen med DOR, når administrert i kombinasjon med andre ART, er kostnadseffektiv. Det er ikke dokumentert at eventuelle fordeler ved behandlingen med DOR, når administrert i kombinasjon med andre ART (f.eks. lavere forekomst av enkelte bivirkninger), kan rettferdiggjøre at dette kan ha en høyere pris enn andre behandlingsregimer i anbefalingene i LIS-anbudet for legemidler til behandling av HIV-infeksjon.

Statens legemiddelverk, 11-04-2019

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Elin H. J. Bjørnhaug
saksutreder

REFERANSER

1. Norsk legemiddelhåndbok. T1.9 HIV-infeksjon og AIDS. [updated 14.10.2016. Available from: <https://www.legemiddelhandboka.no/legacy/chapter/T1.9>.
2. Folkehelseinstituttet. Hivsituasjonen i Norge per 31.12.2018. 2019.
3. Folkehelseinstituttet. Smittevernveilederen: Hivinfeksjon/Aids - veileder for helsepersonell 2019 [updated 05.03.2019. Available from: <https://www.fhi.no/nettpub/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/hivinfeksjonaid---veileder-for-hel/>.
4. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten. Biktegravir/emtricitabin/ tenofovir-alafenamid (Biktarvy) til behandling av hiv-infeksjon. 2018.
5. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten. Darnuavir/kobicistat/emtricitabin/tenofovir-alafenamid (Symtuza) til behandling av HIV. 2018.
6. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC): Pifeltro (doravirin) [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pifeltro-epar-product-information_no.pdf.
7. Norsk forening for infeksjonsmedisin (Den norske legeforening). Faglige retningslinjer for oppfølging og behandling av HIV. 2019.
8. Sykehusinnkjøp HF - divisjon legemidler. LIS-HIV AVTALE I PERIODEN 01.09.2018 – 01.09.2019. [Available from: <https://sykehusinnkjop.no/Documents/Legemidler/Avtaler%20og%20anbefalinger/2018/Hiv%20anbefalinger%202018.pdf>.
9. Gutierrez-Valencia A, Trujillo-Rodriguez M, Fernandez-Magdaleno T, Espinosa N, Viciano P, Lopez-Cortes LF. Darunavir/cobicistat showing similar effectiveness as darunavir/ritonavir monotherapy despite lower trough concentrations. *Journal of the International AIDS Society*. 2018;21((2)):e25072.
10. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC): Rezolsta (darunavir/kobicistat). [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rezolsta-epar-product-information_no.pdf.
11. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC): Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Accord. [Available from: https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/16-11080.pdf.
12. 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): 48-week results of a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2018;5(May 2018):e211–20.
13. Orkin C, Squires KE, Molina J-M, Sax PE, Wong W-W, Sussmann O, et al. Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate is Non-inferior to Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment-naive Adults With Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Week 48 Results of the DRIVE-AHEAD Trial. *Clin Infect Dis*. 2019;Feb 1; 68(4):535-44.

14. European Medicines Agency. Pifeltro: EPAR - Public Assessment Report 2018 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pifeltro-epar-public-assessment-report_en.pdf].
15. European Medicines Agency - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection.; 2016 28 April 2016. Contract No.: EMEA/CPMP/EWP/633/02 Rev. 3.
16. Folkehelseinstituttet. MSIS-Statistikk - HIV-infeksjon. 2018 [Available from: <http://www.msis.no/>].
17. U.S. Department of Health and Human Services. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. 2018 [updated 25.10.2018. Available from: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-arv/9/treatment-goals>].

APPENDIKS 1: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

Legemiddelverket har i flere år vurdert kostnadseffektivitet av legemidler som søker opptak til forhåndsgodkjent refusjon. Slike vurderinger baserer seg på "Forskrift om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften)".

Følgende faglige kriterier vurderes:

- Om legemidlet skal brukes til behandling av alvorlige sykdommer eller av risikofaktorer som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom
- Om sykdommen eller risiko for sykdom som nevnt i punktet over medfører behov eller risiko for gjentatt behandling over en langvarig periode
- Om legemidlet har en vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon
- Om kostnadene ved bruk av legemidlet står i et rimelig forhold til den behandlingsmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling.

Produsenten av legemiddelet utarbeider en legemiddeløkonomisk analyse for å dokumentere at disse kriteriene er oppfylt hvorpå Legemiddelverket kritisk vurderer den innsendte analysen med tilhørende dokumentasjon.

Legemiddelverket har fra 2013 fått i oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet å vurdere kostnadseffektiviteten av legemidler som vurderes innført i spesialisthelsetjenesten. Vurderingen baseres i hovedsak på legemiddeløkonomiske analyser utarbeidet av legemiddelprodusenten etter tilsvarende mal som for blåreseptsaker.

Vurdering av kostnadseffektivitet kan bidra til at samfunnet kan velge de tiltakene som maksimerer nytte gitt hensyn til fordeling m.m.

For lettere å forstå innholdet i rapporten gis det nedenfor en kort innføring i helseøkonomiske begreper som også i denne saken vil kunne forekomme.

Legemiddeløkonomisk evaluering – er en helseøkonomisk evaluering der intervensjonene som evalueres er legemidler

Intervensjon – er det behandlingsalternativet/legemidlet som vurderes og som er utgangspunkt for analysen.

Komparator – er det behandlingsalternativet/legemidlet som sannsynligvis vil fortrenses dersom intervensjonen tas i bruk.

ICER – er en måleenhet for kostnader i forhold til effekt, for vurdering av kostnadseffektivitet. ICER står for incremental cost-effect ratio, og angir den inkrementelle kostnads-effekt raten (IKER på norsk):

$$\text{ICER} = \frac{\text{Kostnader Intervensjon} - \text{Kostnader Komparator}}{\text{Helseeffekt Intervensjon} - \text{Helseeffekt Komparator}}$$

Dette betyr at ICER påvirkes av både kostnader og effekter. Usikkerheter rundt en eller begge av disse, kan ha stor betydning for ICER. I analysene inngår legemiddelkostnader, men også kostnader til sykehusinnleggelse, primærhelsetjenesten m.m. knyttet til de to behandlingene (intervensjon og komparator). ICER angir således netto merkostnad per vunnet enhet helseeffekt for den nye behandlingen sammenliknet med komparator, for eksempel merkostnader per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALYs).

Kostnadseffektivitet – en intervensjon vurderes gjerne som kostnadseffektiv (sammenliknet med komparator) dersom ICER er lavere enn det man er villig til å betale for helseeffekten som oppnås. Betalingsvilligheten kan variere med alvorlighetsgrad, effektstørrelse m.m.

Modeller – For vurdering av kostnadseffektivitet brukes ofte helseøkonomiske beregningsmodeller. Dette fordi datagrunnlaget fra kliniske studier ofte er for begrenset til å vurdere alle relevante helseeffekter og kostnader over tilstrekkelig lang tidsperiode. I modellene kombineres best mulig informasjon fra ulike kilder matematisk for å anslå forventede effekter på helse, livskvalitet og kostnader av ulike behandlinger.

QALY – er et mål på størrelsen av helsegevinster. QALY står for quality adjusted life year, og angir effekt både på levetid og helserelatert livskvalitet. Til beregningene benyttes QALY-vekter (også kalt nyttevekter) for ulike helsetilstander, fra 0 ved død til 1 ved full helse. Ett år med perfekt helse tilsvarer 1 QALY. Dersom et tiltak øker levetiden til en pasient med 1 år, men at kvaliteten på dette året vurderes som lavere enn perfekt helse, vil denne gevinsten få en lavere verdi enn 1. Også effekten av tiltak som ikke er livsforlengende kan måles i QALY, i det de kan bedre helsetilstanden til pasienten i en gitt periode.

LYG – er en måleenhet som angir helseeffekten i vunne leveår (life years gained). Denne måleenheten kobles ofte opp mot kostnaden for en behandling og uttrykkes som merkostnad per vunne leveår. I motsetning til QALY tar LYG ikke hensyn til livskvaliteten i de vunne leveårene.

TTO – er en måte å måle QALY på. TTO står for "time trade off", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir bedt om å angi hvor mye tid i perfekt helse, av en fremtidig periode på 10 år, individet er villig til å oppgi for å unngå 10 år i tilstanden man vil verdsette.

SG – er en måte å måle QALY på. SG står for "standard gamble", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir presentert for to alternativer: Alternativ 1 er å leve resten av livet med tilstanden man vil verdsette; alternativ 2 er en fiktiv intervensjon som enten vil gjøre individet frisk fra tilstanden for resten av individets levetid eller være dødelig. Individet blir så spurt om hvor liten sannsynlighet for overlevelse ved intervensjonen individet vil være villig til å akseptere, og

fortsatt takke ja til intervensjonen. Er tilstanden veldig alvorlig og lite ønskelig, vil pasienten være villig til å risikere livet i større grad og akseptere en lavere sannsynlighet for å overleve intervensjonen.

Analyseperspektiv – angir hvilket perspektiv analysen har. Her skiller man gjerne mellom helsetjenesteperspektiv og samfunnsperspektiv. Mens helsetjenesteperspektivet kun tar hensyn til effekter og kostnader i helsetjenesten vil man i et samfunnsperspektiv i tillegg også inkludere andre gevinster/kostnader utenom spesialisthelsetjenesten som endringer i produktivitetstap, spart tid osv.

Ekstrapolering – innebærer framskrivning av data utover tidsperioden med konkrete studiedata. Dette vil si en form for modellering av sannsynligheten for fremtidige hendelser basert på tilgjengelige data. Dette gjøres for eksempel i analyser hvor det kun finnes studiedata for en kortere periode. Sannsynligheten for overlevelse vurderes da utover tidsperioden dekket av tilgjengelige studiedata, og man lager en prognose på bakgrunn av dette. En slik ekstrapolering vil kunne brukes som grunnlag for et tidsperspektiv som er lengre enn det finnes studiedata for.

Diskontering – er en metode som benyttes for å kunne sammenlikne og summere helseeffekter og kostnader som oppstår i ulike år. De årlige helse- og kostnadsvirkninger omregnes til en nåverdi og i en slik nåverdiberegning blir både helseeffekter og kostnader diskontert med en rate som i skrivende stund er 4 prosent per år. Dette antas å gjelde de fleste tiltak innen helsesektoren. Nåverdien regnes ut etter følgende formel hvor P er nåverdi, F er kostnaden (eller helseeffekten), t er tiden og r er diskonteringsraten:

$$P = \frac{F}{(1 + r)^t}$$

Deterministisk sensitivetsanalyse (DSA) – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. DSA tar utgangspunkt i en deterministisk hovedanalyse. I den deterministiske hovedanalysen bruker man en fastsatt verdi for hver parameter uten å ta hensyn til usikkerheten rundt parameteren. I en deterministisk *sensitivetsanalyse* endrer man en og en eller kun et mindre antall variabler om gangen. Ved å gjøre dette får man se effekten en bestemt variabel har på utfallet.

Probabilistisk sensitivetsanalyse (PSA) – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. De enkelte parametre i den økonomiske beregningsmodellen tilordnes en sannsynlighetsfordeling. I en probabilistisk sensitivetsanalyse utføres en rekke (f.eks. 2000) simuleringer med modellen. I hver simulering trekkes en verdi for hver parameter ut ifra sannsynlighetsfordelingene. Modellen simuleres så med disse parameterverdiene. Hver simulering gir et anslag på kostnader og effekt. En kan derfor si at i en PSA endrer man en rekke gitte variabler innenfor et forhåndsbestemt intervall samtidig i hver simulering. Resultatene av simuleringene presenteres gjerne som en «sky» i et diagram med merkostnader og mereffekt på hver akse.

Cost effect acceptability curve (CEAC) – er en kurve som viser sammenhengen mellom betalingsvillighet og sannsynligheten for kostnadseffektivitet (dvs at ICER er lavere enn ulike nivåer for betalingsvillighet). Kurven er basert på probabilistiske simuleringer og brukes for å vurdere om et tiltak er kostnadseffektivt eller ikke avhengig av hvor tiltaket kan plasseres, over eller under CEAC.

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)
