

## Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation for terapiområdet HIV/AIDS

Fagudvalg under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, RADS, er interne, rådgivende arbejdsgrupper, der refererer til Rådet. Fagudvalgene udarbejder forslag til baggrundsnotater og behandlingsvejledninger for anvendelse af medicin inden for specifikke behandlingsområder. Dokumenterne forelægges RADS, som træffer beslutning om indholdet af de endelige baggrundsnotater og forpligtende behandlingsvejledninger.

<b>Målgruppe</b>	Afdelinger for infektionsmedicin der af Sundhedsstyrelsen er klassificeret til behandling af HIV/AIDS Lægemiddelkomitéer Sygehusapoteker	
<b>Udarbejdet af</b>	Fagudvalget for HIV/AIDS under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
<b>Gældende fra</b>	1. september 2015	Version: 5.1 Dok.nr: 230869 Offentliggjort: Februar 2016

### Formål

Formålet med RADS behandlingsvejledninger er at sikre national konsensus om behandling med lægemidler; herunder at definere hvilke lægemidler, doser, regimer og formuleringer der anses for ligestillede.

Formålet med RADS lægemiddelrekommandationer er at konkretisere behandlingsvejledningerne med de anbefalede lægemidler og konkrete produkter, der skal anvendes.

### Konklusion vedr. lægemidlerne

#### Overgangen fra faglige anbefalinger til lægemiddelrekommandation

RADS' konklusioner vedr. lægemidlerne er implementeret i lægemiddelrekommandationen efter følgende principper: Konkrete lægemidler og produkter er placeret i lægemiddelrekommandationen på baggrund af de vilkår, som sygehusapotekerne køber ind under.

<b>Behandlingsnaive patienter med HIV/AIDS 1.linje</b>			
<b>Behandlingen sammensættes ved at vælge højest mulige prioritet fra kolonne A, B og C</b>			
	A. 1.nukleosid (-tid) RT hæmmer	B. 1.nukleosid (-tid) RT hæmmer	C. Non-nukleosid RT hæmmer/ integrasehæmmer/ Proteasehæmmer boosted farmakologisk
<b>1. valg til min. 60 % af populationen</b>	<b>Epivir</b> lamivudin (ATC:J05AF05) GlaxoSmithKline <b>1 tablet 300 mg</b> <b>1 gang dagligt</b>	<b>Viread</b> tenofoviridisoproxil* (ATC:J05AF07) Orifarm A/S <b>1 tablet 245 mg</b> <b>1 gang dagligt</b>	<b>Efavirenz "TEVA"</b> efavirenz** (ATC:J05AG03) TEVA Danmark A/S <b>1 tablet 600 mg</b> <b>1 gang dagligt</b>
<b>2. valg **** populationen hvor enten tenofoviridisoproxil eller efavirenz ikke kan anvendes</b>		<b>Ziagen</b> abacavir*** (ATC:J05AF06) Orifarm A/S <b>2 tabletter 300 mg</b> <b>1 gang dagligt</b>	<b>Reyataz</b> atazanavir** (ATC:J05AE08) Bristol-Meyers Squibb <b>1 kapsel 300 mg</b> <b>1 gang dagligt</b>  og  <b>Norvir</b> ritonavir (ATC:J05AE03) AbbVie A/S <b>1 tablet 100 mg</b> <b>1 gang dagligt</b>
<b>3. valg</b>	Der anvendes efter individuel bedømmelse		

\*Tenofoviridisoproxil kan IKKE anvendes til patienter med nedsat nyrefunktion eller risiko for at udvikle dette.

\*\* Efavirenz kan IKKE anvendes hvor CNS effekter skal undgås, her anvendes atazanavir og ritonavir

\*\*\* Abacavir anvendes i tilfælde af nedsat nyrefunktion, komorbiditet med betydende risiko for nyrepåvirkning eller anden potentiel nefrotoksisk behandling.

\*\*\*\*Valget af lægemiddel i gruppe C skal ske under hensyntagen til patientkarakteristika, og der vælges i prioriteret rækkefølge lægemiddel i gruppe C (se fig. 1 side 3 prioritering af lægemidler i gruppe C).

#### **RADS anbefaler generelt til allerede behandlingseksponerede patienter:**

- Antiretroviral behandling skiftes såfremt der optræder resistensudvikling, bivirkninger, interaktions adherence problemer.
- Ved valg af det alternative regime tages der hensyn til tidligere medicinanamnese. Dette kan være overordentlig kompleks, idet mange patienter har været behandlet med ganske mange regimer siden kombinationsbehandlingens indførelse i 1995-1996. Det er derfor ikke muligt at give fyldestgørende beskrivelser af valg af 2. linje og senere regimer.

- Ved skift til anden antiretroviral terapi vil der ofte være mulighed for at vælge blandt flere for situationen ligestående præparater inden for samme stofgruppe. Men det skal her være en selvfølge, at det billigste alternativ, som skønnes at kunne bruges i den givne situation, indgår i det nye regime.

<b>Prioritering af lægemiddel C gruppen:</b>		
Non-nukleosid RT hæmmer/integrasehæmmer/Proteasehæmmer boosted farmakologisk		
Atazanavir og Ritonavir	<b>Reyataz</b> (J05AE08) Bristol-Meyers Squibb <b>og</b> <b>Norvir</b> (J05AE03) AbbVie A/S	1 kapsel 300 mg 1 x dagligt  1 tablet 100 mg 1 x dagligt
Atazanavir og Cobicistat	<b>Reyataz</b> (J05AE08) Bristol-Meyers Squibb <b>og</b> <b>Tybost</b> (V03AX03) Gilead Sciences	1 kapsel 300 mg 1 x dagligt  1 tablet 150 mg 1 x dagligt
Darunavir + Cobicistat - kombi	<b>Rezolsta</b> (J05AR14) MSD	1 tablet 800 mg/150 mg 1 x dagligt
Darunavir og Ritonavir	<b>Prezista</b> (J05AE10) Janssen-Cilag A/S <b>og</b> <b>Norvir</b> (J05AE03) AbbVie A/S	1 tablet 800 mg 1 x dagligt  1 tablet 100 mg 1 x dagligt
Darunavir og Cobicistat	<b>Prezista</b> (J05AE10) Janssen-Cilag A/S <b>og</b> <b>Tybost</b> (V03AX03) Gilead Sciences	1 tablet 800 mg 1 x dagligt  1 tablet 150 mg 1 x dagligt
Raltegravir	<b>Isentress</b> (J05AX08) MSD	1 tablet 400 mg 2 x dagligt
Dolutegravir	<b>Tivicay</b> (J05AX12) GlaxoSmithKline Pharma	1 tablet 50 mg 1 x dagligt
Elvitegravir	<b>Genvoya</b> (J05AR18) Gilead Sciences	1 tablet 1 x dagligt (kombinationstablet)
Elvitegravir	<b>Stribild</b> (J05AR09) Gilead Sciences	1 tablet 1 x dagligt (kombinationstablet)

Fig.1

### Kriterier for igangsætning af behandling

For ikke tidligere behandlede HIV smittede udgør resistens et begrænset problem i Danmark. Det er optimalt, at der foreligger en HIV resistensbestemmelse før behandlingsinitiering. Forekommer der resistens, skal behandlingen tilpasses herefter. En klinisk velindiceret behandling bør ikke udsættes, mens man afventer resistenstest.

Antiretroviral behandling kan med fordel indledes hos alle HIV smittede.

### Monitorering af effekten

Effekt af behandling måles ved kvantificering af virusmængden. Virusmængden skal nå under 1000 kopier/ml efter 4 måneder samt under 200 kopier efter 6 måneder. En væsentlig

komponent af kontroller er monitorering af bivirkninger, specielt lever, nyrer, gastrointestinale, CNS og kardiovaskulære bivirkninger.

### Kriterier for skift af behandling

Hos tidligere behandlede udgør resistens et større problem, hvilket gør, at man ikke uden videre kan skifte fuldt patienter til anden behandling uden risiko for svigt.

Her er det et problem, at man ikke kan lave resistenstest hos den supprimerede patient. Dertil kommer, at den typiske HIV patient oftest er endt på den givne behandling som følge af afprøvning af et eller oftest flere regimer (ca. 50 % skifter medicin inden for det første år). At skifte en patient væk fra en succesfuld behandling med virologisk effekt og fravær af bivirkninger vil medføre en betydelig risiko for forringelse af behandlingsresultatet. Disse a priori oplysninger gør, at man ikke umiddelbart kan overføre resultater fra de fleste studier (oftest blandt ikke tidligere eksponerede patienter) på den enkelte patient med en behandlingshistorie. Også såkaldte switch-studier, hvor patienterne skifter fra en type medicin til en anden, må tages med forbehold, idet patienter motiveret for sådanne studier kunne tænkes at være dem, der har problemer på det aktuelle regime.

På den baggrund kan der ikke gives en generel anbefaling om skift af behandling. Men indeholder regimet de samme generiske substanser, er der intet til hinder for skift, ligesom emcitritabin og lamivudin må vurderes som ligestillede.

### Kriterier for seponering af behandling




Behandlingen er livslang og pauser i behandlingen kan ikke anbefales, da det øger risikoen for sygdom og død. Der tilstræbes en umålelig virus mængde og fravær af bivirkninger.

### Algoritme

Behandlingsnaive patienter (1.linje 1 valg) (min. 60 %)	Behandlingsnaive patienter (1.linje 2.valg)	Behandlingsnaive patienter (1. linje 3.valg)
<b>A: Epivir</b> lamivudin (ATC:J05AF05) GlaxoSmithKline <b>1 tablet 300 mg</b> <b>1 gang dagligt</b>	<b>A: Epivir</b> lamivudin (ATC:J05AF05) GlaxoSmithKline <b>1 tablet 300 mg</b> <b>1 gang dagligt</b>	Der vælges efter individuel bedømmelse
<b>B: Viread</b> tenofoviridisoproxil* (ATC:J05AF07) Orifarm A/S <b>1 tablet 245 mg</b> <b>1 gang dagligt</b>	<b>B: Ziagen</b> abacavir*** (ATC:J05AF06) Orifarm A/S <b>2 tabletter 300 mg</b> <b>1 gang dagligt</b>	
<b>C: Efavirenz "TEVA"</b> efavirenz** (ATC:J05AG03) TEVA Danmark A/S <b>1 tablet 600 mg</b> <b>1 gang dagligt</b>	<b>C: Reyataz</b> Atazanavir** (ATC:J05AE08) Bristol-Meyers Squibb <b>1 kapsel 300 mg</b> <b>1 gang dagligt</b>	

	<p>og</p> <p><b>Norvir</b> Ritonavir (ATC:J05AE03) AbbVie A/S <b>1 tablet 100 mg 1 gang dagligt</b></p> <p>Valget af lægemiddel i gruppe C skal ske under hensyntagen til patientkarakteristika, og der vælges i prioriteret rækkefølge lægemiddel i gruppe C (se fig. 1 side 3 prioritering af lægemidler i gruppe C)</p>	
--	--	--

Overordnet er det erfaringen, at 50 % af nyopstartede patienter skifter præparat inden for det første behandlingsår, men det vil afhænge af, hvilke præparater, der vælges som 1.valg

  	<p><b>Patienter med virologisk svigt af behandlingen/udvikling af resistens</b> Valg af lægemiddel afhængig af årsagen til svigt, opståede resistensmutationer, behandlingshistorik og pris</p>	<p><b>Patienter med bivirkninger eller betydelig mistanke om bivirkninger</b> Valg af lægemiddel afhængig af bivirkningens karakter, behandlingshistorik og pris</p>	<p><b>Patienter med præparatskift på grund af lægemiddelinteraktion med samtidig brug af medicin for anden sygdom</b> Valg af lægemiddel afhængig af interaktionens karakter, behandlingshistorik og pris</p>
--	---	--	---

### Fagudvalgets sammensætning

<p><b>Fagudvalgets sammensætning</b></p>	<p>Professor, overlæge, dr. med. Niels Obel Formand, indstillet af Dansk Selskab for Infektionsmedicin Ledende overlæge Bjarne Ørskov Lindhardt, udpeget af formanden Professor, overlæge dr. med. Jan Gerstoft, Region Hovedstaden Overlæge, ph.d. Toke Seierøe Barfod, Region Sjælland Professor, ledende overlæge, dr. med. Henrik Nielsen, Region Nordjylland Overlæge Carsten Schade Larsen, Region Midtjylland Professor overlæge, dr.med. Court Pedersen, Region Syddanmark Klinisk farmaceut Marianne Kjettrup Jensen indstillet af Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse</p>
--	---

Version	Dato	Ændring
1.0	September 2010	
2.0	November 2012	2.vurdering
3.0	Februar 2014	Vurdering og indskrivning af kombinationen emitricitabin+tenofoviridisoproxil+elvitegravir+cobicistat
3.1	Juni 2013	Tilretninger
3.2	Maj 2014	På basis af nyt udbud april 2014 efavirenz 600 mg er Stocrin (efavirenz) rettet til Efavirenz TEVA
4.0	September	4.vurdering: Nyt udbud baseret på baggrundsnotat af maj 2015
4.1	September	Tilføjet til behandlingseksponerede patienter prioritering af lægemiddel C gruppen: Stribild kombinationstabelt samt ændret til korrekt rækkefølge darunavir FØR raltegravir og dolutegravir
5.0	November 2015	<p>Revurdering af baggrundsnotat samt indskrivning af Atazanavir +cobicistat. Væsentlige ændringer er:</p> <p>At alle skal tilbydes behandling uanset CD4</p> <p>1. valg <i>minimum</i> 60%</p> <p>2. valg vil være stærkt afhængig af</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hvilket stof, der bliver 1. valget og som følge heraf er der stoffer, der ikke kan anvendes</li> <li>• hvad der er årsagen til, at 1. valget ikke kan anvendes</li> <li>• karakteristika hos patienten, som f.eks. interaktion, overfølsomhed og tidligere sygdom.</li> </ul> <p>Det er derfor ikke muligt at angive % forbrug på 2. linje (30% slettes).</p> <p>Der tilføjes: <i>under hensyntagen til patientkarakteristika. Det skal tilstræbes, at det billigste alternativ, som skønnes at kunne bruges i den givne situation, vælges.</i></p>
5.1	Februar 2016	Vurdering og indskrivning af kombinationen emtricitabin+ tenofovir alafenamid +elvitegravir+cobicistat (prioriteringstabel side 3)