

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.

Målgruppe	Afdelinger for infektionsmedicin, der af Sundhedsstyrelsen er klassificeret til behandling af HIV/AIDS Lægemiddelkomitéer Sygehusapoteker	
Udarbejdet af	Fagudvalget for HIV/AIDS under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
Gældende fra	1. september 2015	Version: 4.1 Dok.nr: 201139 Offentliggjort: August 2015

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.

Behandlingsnaive patienter med HIV/AIDS 1.linje			
Behandlingen sammensættes ved at vælge højest mulige prioritet fra kolonne A, B og C			
	A. 1.nukleosid (-tid) RT hæmmer	B. 1.nukleosid (-tid) RT hæmmer	C. Non-nukleosid RT hæmmer/ integrasehæmmer/ Proteasehæmmer boosted farmakologisk
1. valg til 65 % af populationen	Epivir lamivudin (ATC:J05AF05) GlaxoSmithKline 1 tablet 300 mg 1 gang daglig	Viread tenofoviridisoproxil* (ATC:J05AF07) Orifarm A/S 1 tablet 245 mg 1 gang daglig	Efavirenz "TEVA" efavirenz** (ATC:J05AG03) TEVA Danmark A/S 1 tablet 600 mg 1 gang daglig
2. valg til 30 % af populationen hvor enten tenofoviridisoproxil eller efavirenz ikke kan anvendes		Ziagen abacavir*** (ATC:J05AF06) Orifarm A/S 2 tabletter 300 mg 1 gang daglig	Reyataz atazanavir** (ATC:J05AE08) Bristol-Meyers Squibb 1 kapsel 300 mg 1 gang daglig Og Norvir ritonavir (ATC:J05AE03) AbbVie A/S 1 tablet 100 mg 1 gang daglig
3. valg til 5 % af populationen	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, co-morbiditet med betydelig risiko for nyrepåvirkning eller anden potentiel nefrotoksisk behandling.

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.

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

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 indledes hos HIV smittede, hvis de efter grundig information om fordele og ulemper er interesserede heri, og patienten skønnes at kunne opnå god adherence.

Hos patienter med et CD4 tal over $350 \times 10^6/l$ er der ikke med sikkerhed påvist en effekt af behandling. Her vil et hurtigt faldende CD4 tal, høj HIV-RNA, alder >50 år samt co-infektion med HBV eller HCV tale for tidlig initiering af behandling. Det samme vil akut HIV infektion.

Patientens frygt for at smitte en partner vil også kunne indgå i vurderingen.

Hos patienter med et CD4 tal under $350 \times 10^6/l$, HIV relaterede symptomer eller gravide (se specielle retningslinjer) anbefales behandlingsinitiering. Der skal i disse tilfælde helt specielle grunde til at afstå fra behandling.

Monitorering af effekten

Effekt af behandling måles ved kvantificering af virusmængden. Virusmængden skal nå under 1000 kopier/ml efter 4 mdr. samt under 200 kopier efter 6 mdr. 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 suppresserede patienter til anden behandling uden risiko for svigt. Her er det et problem, at man ikke kan lave resistenstest hos den suppresserede 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 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 umåelig virus mængde og fravær af bivirkninger.

Algoritme

Behandlingsnaive patienter (1.linje 1 valg) (65 %)	Behandlingsnaive patienter (1.linje 2.valg) (30 %)	Behandlingsnaive patienter (1. linje 3.valg) (5 %)
A: Epivir lamivudin (ATC:J05AF05) GlaxoSmithKline 1 tablet 300 mg 1 gang daglig	A: Epivir lamivudin (ATC:J05AF05) GlaxoSmithKline 1 tablet 300 mg 1 gang daglig	Der vælges efter individuel bedømmelse
B: Viread tenofovirdisoproxil* (ATC:J05AF07) Orifarm A/S 1 tablet 245 mg 1 gang daglig	B: Ziagen abacavir*** (ATC:J05AF06) Orifarm A/S 2 tabletter 300 mg 1 gang daglig	

<p>C: Efavirenz "TEVA" efavirenz** (ATC:J05AG03) TEVA Danmark A/S 1 tablet 600 mg 1 gang daglig</p>	<p>C: Reyataz Atazanavir** (ATC:J05AE08) Bristol-Meyers Squibb 1 kapsel 300 mg 1 gang daglig</p> <p>og</p> <p>Norvir Ritonavir (ATC:J05AE03) AbbVie A/S 1 tablet 100 mg 1xdgl</p>	
--	--	--

50 % af nyopstartede patienter skiftes

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

Fagudvalgets sammensætning

<p>Fagudvalgets sammensætning</p>	<p>Professor, overlæge, dr. med. Niels Obel Formand, indstillet af Dansk Selskab for Infektionsmedicin Ledende overlæge. Bjarne Ørskov Lindhardt, Region Hovedstaden Specialeansvarlig overlæge, ph.d. Ulrik W. Bak Dragsted, 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 Professor, overlæge dr. med. Jan Gerstoft, udpeget af formanden 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 side 4,5,8 og 10
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 kombinationstablet samt ændret til korrekt rækkefølge darunavir FØR raltegravir og dolutegravir

Historik