

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. marts 2017	Version: 5.2 Dok.nr: 230869 Offentliggjort: Marts 2017

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 min. 60 % af populationen	Lamivudin Sandoz lamivudin (ATC:J05AF05) Sandoz 1 tablet 300 mg 1 gang dagligt	Viread tenofovirdisoproxil* (ATC:J05AF07) Orifarm 1 tablet 245 mg 1 gang dagligt	Efavirenz "TEVA" efavirenz** (ATC:J05AG03) TEVA Danmark 1 tablet 600 mg 1 gang dagligt
2. valg **** populationen hvor enten tenofovirdisoproxil eller efavirenz ikke kan anvendes		Ziagen abacavir*** (ATC:J05AF06) GlaxoSmithkline 2 tabletter 300 mg 1 gang dagligt	Evotaz atazanavir+ cobicistat kombinationstablet 1 tablet dagligt
3. valg	Der anvendes efter individuel bedømmelse		

* Tenofovirdisoproxil 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 kombinationsbehandlings 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 ligeværdige 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 2. valgspræparater i lægemiddel C gruppen:		
Non-nukleosid RT hæmmer/integrasehæmmer/Proteasehæmmer boosted farmakologisk		
Atazanavir + cobicistat kombinationspræparat	Evotaz Bristol-Myers Squibb	1 tablet 1 x dagligt
Atazanavir og Ritonavir	Reyataz (J05AE08) Bristol-Meyers Squibb og Norvir (J05AE03) AbbVie A/S	1 kapsel 300 mg 1 x dagligt 1 tablet 100 mg 1 x dagligt
Atazanavir og Cobicistat	Reyataz (J05AE08) Bristol-Meyers Squibb og Tybost (V03AX03) Gilead Sciences	1 kapsel 300 mg 1 x dagligt 1 tablet 150 mg 1 x dagligt
Darunavir + cobicistat - kombinationspræparat	Rezolsta (J05AR14) Janssen Cilag	1 tablet 800 mg/150 mg 1 x dagligt
Darunavir og Ritonavir	Prezista (J05AE10) Janssen-Cilag A/S og Norvir (J05AE03) AbbVie A/S	1 tablet 800 mg 1 x dagligt 1 tablet 100 mg 1 x dagligt
Darunavir og Cobicistat	Prezista (J05AE10) Janssen-Cilag A/S og Tybost (V03AX03) Gilead Sciences	1 tablet 800 mg 1 x dagligt 1 tablet 150 mg 1 x dagligt
Dolutegravir	Tivicay (J05AX12) GlaxoSmithKline Pharma	1 tablet 50 mg 1 x dagligt
Raltegravir	Isentress (J05AX08) MSD	1 tablet 400 mg 2 x dagligt
Prioritering af kombinationspræparater med elvitegravir		
Elvitegravir + cobicistat + emtricitabin + tenofovir-alafenamid	Genvoya (J05AR18) Gilead Sciences	1 tablet 1 x dagligt (kombinationstablet)
Elvitegravir + cobicistat + emtricitabin + tenofovirdisoproxil	Stribild (J05AR09) Gilead Sciences	1 tablet 1 x dagligt (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 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 supprimerede 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)
A: Epivir lamivudin (ATC:J05AF05) Sandoz 1 tablet 300 mg 1 gang dagligt	A: Epivir lamivudin (ATC:J05AF05) Sandoz 1 tablet 300 mg 1 gang dagligt	Der vælges efter individuel bedømmelse
B: Viread tenofovirdisoproxil* (ATC:J05AF07) Orifarm A/S 1 tablet 245 mg 1 gang dagligt	B: Ziagen abacavir*** (ATC:J05AF06) GlaxoSmithkline 2 tabletter 300 mg 1 gang dagligt	
C: Efavirenz "TEVA" efavirenz** (ATC:J05AG03) TEVA Danmark A/S 1 tablet 600 mg 1 gang dagligt	C: Evotaz atazanavir + cobiscitat kombinationstablet 1 tablet dagligt	
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)	
--	---	--

* Tenofovirdisoproxil 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.

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>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 præparatskift på grund af lægemiddelinteraktion med samtidig brug af medicin for anden sygdom Valg af lægemiddel afhængig af interaktionens karakter, behandlingshistorik og pris</p>

Prioritering af kombinationerne A, B, C i tilfælde, hvor der er indikation for at skifte behandling og valg imellem flere stofkombinationer er lægefagligt muligt.

Rækkefølge	Grupper	Lægemiddel:	varenavn:
Rekommanderet 1. linje valg	A	Lamivudin	Lamivudine Sandoz
	B	Tenofovir disoproxil	Viread
	C	Efavirenz	Efavirenz "Teva"

2	AB	Emtricitabin og tenofovir alafenamid	Descovy
	C	Efavirenz	Efavirenz "Teva"
3	AB	Tenofovirdisoproxil og emtricitabin	Truvada
	C	Efavirenz	Efavirenz "Teva"
4	A	Emtricitabin	Emtriva
	B	Tenofovir disoproxil	Viread
	C	Efavirenz	Efavirenz "Teva"
5	ABC	Lamivudin, abacavir og dolutegravir	Triumeq

6	ABC	Emtricitabin, tenofoviridisoproxil og efavirenz	Atripla
	A	Lamivudin	Lamivudine Sandoz
	B	Tenofovir disoproxil	Viread
7	C	Atazanavir og cobicistat - kombi	Evotaz
8	C	Atazanavir + Ritonavir	Reyataz + Norvir
9	C	Atazanavir + Cobicistat	Reyataz + Tybost
10	C	Darunavir og Cobicistat - kombi	Rezolsta
11	AB	Emtricitabin og tenofovir alafenamid	Descovy
	C	Atazanavir og cobicistat - kombi	Evotaz
12	A	Lamivudin	Lamivudine Sandoz
	B	Abacavir	Ziagen
	C	Dolutegravir	Tivicay
	AB	Emtricitabin og tenofovir alafenamid	Descovy
13	C	Atazanavir + Ritonavir	Reyataz + Norvir
14	C	Atazanavir + Cobicistat	Reyataz + Tybost
	A	Lamivudin	Lamivudine Sandoz
	B	Tenofovir disoproxil	Viread
15	C	Darunavir + Ritonavir	Prezista + Norvir
16	C	Darunavir + Cobicistat	Prezista + Tybost
17	AB	Emtricitabin og tenofovir alafenamid	Descovy
	C	Darunavir og Cobicistat - kombi	Rezolsta
18	AB	Tenofoviridisoproxil og emtricitabin	Truvada
	C	Atazanavir og cobicistat - kombi	Evotaz
19	ABC	Emtricitabin, tenofovir alafenamid, elvitegravir og cobicistat	Genvoya
20	AB	Tenofoviridisoproxil og emtricitabin	Truvada
	C	Atazanavir + Ritonavir	Reyataz + Norvir
21	AB	Emtricitabin og tenofovir alafenamid	Descovy
	C	Darunavir + Ritonavir	Prezista + Norvir

22	AB	Tenofoviridisoproxil og emtricitabin	Truvada
	C	Atazanavir + Cobicistat	Reyataz + Tybost
23	AB	Emtricitabin og tenofovir alafenamid	Descovy
	C	Darunavir + Cobicistat	Prezista + Tybost
24	A	Lamivudin	Lamivudine Sandoz
	B	Tenofovir disoproxil	Viread
	C	Dolutegravir	Tivicay
25	AB	Lamivudin og abacavir	Kivexa
	C	Dolutegravir	Tivicay
26	A	Emtricitabin	Emtriva
	B	Tenofovir disoproxil	Viread
	C	Atazanavir og cobicistat - kombi	Evotaz
27	AB	Tenofoviridisoproxil og emtricitabin	Truvada
	C	Darunavir og Cobicistat - kombi	Rezolsta
28	A	Emtricitabin	Emtriva
	B	Tenofovir disoproxil	Viread
	C	Atazanavir + Ritonavir	Reyataz + Norvir
29	A	Emtricitabin	Emtriva
	B	Tenofovir disoproxil	Viread
	C	Atazanavir + Cobicistat	Reyataz + Tybost
30	AB	Tenofoviridisoproxil og emtricitabin	Truvada
	C	Darunavir + Ritonavir	Prezista + Norvir
31	ABC	Emtricitabin, tenofoviridisoproxil, elvitegravir og cobicistat	Stribild
32	AB	Tenofoviridisoproxil og emtricitabin	Truvada
	C	Darunavir + Cobicistat	Prezista + Tybost
33	AB	Emtricitabin og tenofovir alafenamid	Descovy
	C	Dolutegravir	Tivicay

34	A	Emtricitabin	Emtriva
	B	Tenofovir disoproxil	Viread
	C	Darunavir og Cobicistat - kombi	Rezolsta
35	A	Emtricitabin	Emtriva
	B	Abacavir	Ziagen
	C	Dolutegravir	Tivicay
36	A	Emtricitabin	Emtriva
	B	Tenofovir disoproxil	Viread
	C	Darunavir + Ritonavir	Prezista + Norvir
37	A	Emtricitabin	Emtriva
	B	Tenofovir disoproxil	Viread
	C	Darunavir + Cobicistat	Prezista + Tybost
38	AB	Tenofovirdisoproxil og emtricitabin	Truvada
	C	Dolutegravir	Tivicay
39	A	Lamivudin	Lamivudine Sandoz
	B	Tenofovir disoproxil	Viread
	C	Raltegravir	Isentress
40	A	Emtricitabin	Emtriva
	B	Tenofovir disoproxil	Viread
	C	Dolutegravir	Tivicay
41	AB	Emtricitabin og tenofovir alafenamid	Descovy
	C	Raltegravir	Isentress
42	AB	Tenofovirdisoproxil og emtricitabin	Truvada
	C	Raltegravir	Isentress
43	A	Emtricitabin	Emtriva
	B	Tenofovir disoproxil	Viread
	C	Raltegravir	Isentress

Fagudvalgets sammensætning

Fagudvalgets sammensætning	<p>Formand – afventer ny udpegning Ledende overlæge Bjarne Ørskov Lindhardt, udpeget af formanden Professor, overlæge dr. med. Jan Gerstoft, Region Hovedstaden Region Sjælland - afventer ny officiel udpegning, Professor, ledende overlæge, dr. med. Henrik Nielsen, Region Nordjylland Overlæge Carsten Schade Larsen, Region Midtjylland Overlæge ph.d. Olav Ditlevsen Larsen, 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 emtricitabin+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 behandlingseksporerede patienter prioritering af lægemiddel C gruppen: Stribild kombinationstablet 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"> • hvilket stof, der bliver 1. valget og som følge heraf er der stoffer, der ikke kan anvendes • hvad der er årsagen til, at 1. valget ikke kan anvendes • karakteristika hos patienten, som f.eks. interaktion, overfølsomhed og tidligere sygdom. <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)
5.2	Marts 2017	Ændring af lægemiddelrekommandation efter nyt udbud.