

## Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation for terapiområdet HIV/AIDS

Medicinrådet har godkendt lægemiddelrekommandationen den 9. november 2017.

Medicinrådet har ikke taget stilling til det kliniske grundlag udarbejdet af RADS, men alene godkendt, at lægemiddelrekommandationen er udarbejdet på baggrund af en behandlingsvejledning, som tidligere er godkendt af RADS.

Rekommandationer udarbejdet på baggrund af RADS-behandlingsvejledninger viser en prioritering baseret alene på lægemiddelpris og ikke totalomkostninger.

<b>Gældende fra</b>	1. januar 2018	Version: 5.3 Dok. nr. 10428 Offentliggjort: november 2017
---------------------	----------------	---



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

### 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>Tenofovir disoproxil "Teva"</b> tenofovirdisoproxil* (ATC:J05AF07)  TEVA Danmark A/S <b>1 tablet 245 mg</b> <b>1 gang dagligt</b>	<b>Efavirenz "TEVA"</b> efavirenz** (ATC:J05AG03)  TEVA Danmark <b>1 tablet 600 mg</b> <b>1 gang dagligt</b>
<b>2. valg **** populationen hvor enten tenofovirdisoproxil eller efavirenz ikke kan anvendes</b>		<b>Ziagen</b> abacavir*** (ATC:J05AF06)  GlaxoSmithkline <b>2 tabletter 300 mg</b> <b>1 gang dagligt</b>	<b>Evotaz</b> atazanavir+ cobicistat kombinationstablet (ATC: J05AR15)  Bristol-Myers Squibb <b>1 tablet dagligt</b>
<b>3. valg</b>	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+cobicistat.

\*\*\* 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 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.

<b>Prioritering af 2. valgspræparater i lægemiddel C gruppen:</b>		
Non-nukleosid RT hæmmer/integrasehæmmer/proteasehæmmer boosted farmakologisk		
Atazanavir + cobicistat kombinationspræparat	<b>Evotaz</b> Bristol-Myers Squibb	1 tablet 1 x dagligt
Atazanavir og Ritonavir	<b>Reyataz</b> (J05AE08) Bristol-Meyers Squibb og <b>Norvir</b> (J05AE03) AbbVie A/S	1 kapsel 300 mg 1 x dagligt 1 tablet 100 mg 1 x dagligt
Darunavir Og Ritonavir	<b>Prezista</b> (J05AE10) Janssen-Cilag A/S og <b>Norvir</b> (J05AE03) AbbVie A/S	1 tablet 800 mg 1 x dagligt 1 tablet 100 mg 1 x dagligt
Darunavir + cobistat kombinationspræparat	<b>Rezolsta</b> (J05AR14) Janssen Cilag A/S	1 tablet 800 mg/150 mg 1 x dagligt
Dolutegravir	<b>Tivicay</b> (J05AX12) GlaxoSmithKline Pharma	1 tablet 50 mg 1 x dagligt
Raltegravir	<b>Isentress</b> (J05AX08) MSD Danmark ApS	1 tablet 400 mg 2 x dagligt
<b>Prioritering af kombinationspræparater med elvitegravir</b>		
Elvitegravir + cobicistat + emtricitabin + tenofovirafenamid	<b>Genvoya</b> (J05AR18) Gilead Sciences	1 tablet 1 x dagligt (kombinationstablet)
Elvitegravir + cobicistat + emtricitabin + tenofovirdisoproxil	<b>Stribild</b> (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 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 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)
<p><b>A: Epivir</b> lamivudin (ATC:J05AF05) Sandoz <b>1 tablet 300 mg</b> <b>1 gang dagligt</b></p> <p><b>B: Tenofoviridisoproxil "Teva"</b> tenofoviridisoproxil* (ATC:J05AF07) TEVA Danmark A/S <b>1 tablet 245 mg</b> <b>1 gang dagligt</b></p> <p><b>C: Efavirenz "TEVA"</b> efavirenz** (ATC:J05AG03) TEVA Danmark A/S <b>1 tablet 600 mg</b> <b>1 gang dagligt</b></p>	<p><b>A: Epivir</b> lamivudin (ATC:J05AF05) Sandoz <b>1 tablet 300 mg</b> <b>1 gang dagligt</b></p> <p><b>B: Ziagen</b> abacavir*** (ATC:J05AF06) GlaxoSmithkline <b>1 tabletter 300 mg</b> <b>1 gang dagligt</b></p> <p><b>C: Evotaz</b> atazanavir + cobiscitat kombinationstablet <b>1 tablet 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.</p>	Der vælges efter individuel bedømmelse
	1 side 3 prioritering af lægemidler i gruppe C)	

\* 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.

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>
---	--	---

**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:
<b>Rekommanderet 1. linje valg</b>	A	Lamivudin	Epivir
	B	Tenofovir disoproxil	Tenofoviridisoproxil "TEVA"
	C	Efavirenz	Efavirenz "Teva"

Efterfølgende rangering efter behandlingspris:

<b>2</b>	AB C	Tenofoviridisoproxil og emtricitabin Efavirenz	Tenofoviridisoproxil og emtricitabin "Mylan" Efavirenz "Teva"
<b>3*</b>	ABC	Emtricitabin,tenofoviridisoproxil og efavirenz	Padviram
<b>3**</b>	ABC	Emtricitabin,tenofoviridisoproxil og efavirenz	Efavirenz og Emtricitabin og Tenofoviridisoproxil "Mylan"
<b>4</b>	A B C	Emtricitabin Tenofovir disoproxil Efavirenz	Emtriva Tenofovir disoproxil "Teva" Efavirenz "Teva"
<b>5</b>	A B C	Lamivudin Tenofovir disoproxil Atazanavir og cobicistat	Epivir Tenofovir disoproxil "Teva" Evotaz
<b>6</b>	A B C+C	Lamivudin Tenofovir disoproxil Atazanavir + Ritonavir	Epivir Tenofovir disoproxil "Teva" Reyataz + Norvir
<b>7</b>	A B	Lamivudin Tenofovir disoproxil	Epivir Tenofovir disoproxil "Teva"

	C+C	Darunavir + Ritonavir	Prezista + Norvir
8	AB	Tenofoviridisoproxil og emtricitabin	Tenofoviridisoproxil og emtricitabin "Mylan"
	C	Atazanavir og cobicistat - kombi	Evotaz
9	AB	Tenofoviridisoproxil og emtricitabin	Tenofoviridisoproxil og emtricitabin "Mylan"
	C+C	Atazanavir + Ritonavir	Reyataz + Norvir
10	A	Lamivudin	Epivir
	B	Tenofovir disoproxil	Tenofovir disoproxil "Teva"
	C	Darunavir og Cobicistat - kombi	Rezolsta
11	AB	Emtricitabin og tenofir alefenamid	Descovy
	C	Efavirenz	Efavirenz "Teva"
12	AB	Tenofoviridisoproxil og emtricitabin	Tenofoviridisoproxil og emtricitabin "Mylan"
	C+C	Darunavir + Ritonavir	Prezista + Norvir
13	AB	Tenofoviridisoproxil og emtricitabin	Tenofoviridisoproxil og emtricitabin "Mylan"
	C	Darunavir og Cobicistat - kombi	Rezolsta
14	A	Lamivudin	Epivir
	B	Tenofovir disoproxil	Tenofovir disoproxil "Teva"
	C	Dolutegravir	Tivicay
15	A	Emtricitabin	Emtriva
	B	Tenofovir disoproxil	Tenofovir disoproxil "Teva"
	C	Atazanavir og cobicistat - kombi	Evotaz
16	A	Emtricitabin	Emtriva
	B	Tenofovir disoproxil	Tenofovir disoproxil "Teva"
	C+C	Atazanavir + Ritonavir	Reyataz + Norvir
17	AB	Lamivudin og abacavir	Abacavir/Lamivudin Mylan
	C	Dolutegravir	Tivicay
18	A	Lamivudin	Epivir
	B	Tenofovir disoproxil	Tenofovir disoproxil "Teva"
	C	Raltegravir	Isentress
19	AB	Tenofoviridisoproxil og emtricitabin	Tenofoviridisoproxil og emtricitabin "Mylan"
	C	Dolutegravir	Tivicay
20	A	Emtricitabin	Emtriva
	B	Tenofovir disoproxil	Tenofovir disoproxil "Teva"
	C+C	Darunavir + Ritonavir	Prezista + Norvir
21	ABC	Lamivudin, abacavir og dolutegravir	Triumeq
22	A	Emtricitabin	Emtriva
	B	Tenofovir disoproxil	Tenofovir disoproxil "Teva"
	C	Darunavir og Cobicistat - kombi	Rezolsta
23	AB	Tenofoviridisoproxil og emtricitabin	Tenofoviridisoproxil og emtricitabin "Mylan"
	C	Raltegravir	Isentress
24	ABC	Emtricitabin, tenofovir alefenamid og rilpivirin	Odefsey
25	A	Lamivudin	Epivir
	B	Abacavir	Ziagen
	C	Dolutegravir	Tivicay

<b>26</b>	A	Emtricitabin	<b>Emtriva</b>
	B	Tenofovir disoproxil	<b>Viread</b>
	C	Dolutegravir	<b>Tivicay</b>
<b>27</b>	A+B+C	Emtricitabin, tenofovirdisoproxil og rilpivirin	<b>Eviplera</b>
<b>28</b>	AB^	Emtricitabin og tenofir alefenamid	<b>Descovy</b>
	C	Atazanavir og cobicistat	<b>Evotaz</b>
<b>29</b>	AB	Emtricitabin og tenofir alefenamid	<b>Descovy</b>
	C+C	Atazanavir + Ritonavir	<b>Reyataz + Norvir</b>
<b>30</b>	ABC	Darunavir, cobicistat, emtricitabin, tenoforvir alafenamide	<b>Symtuza</b>
<b>31</b>	A	Emtricitabin	<b>Emtriva</b>
	B	Tenofovir disoproxil	<b>Viread</b>
	C	Raltegravir	<b>Isentress</b>
<b>32</b>	A+B+C	Elvitegravir + cobicistat + emtricitabin + tenofoviralafenamid	<b>Genvoya</b>
<b>33</b>	AB	Emtricitabin og tenofir alefenamid	<b>Descovy</b>
	C+C	Darunavir + Ritonavir	<b>Prezista + Norvir</b>
<b>34</b>	AB	Emtricitabin og tenofir alefenamid	<b>Descovy</b>
	C	Darunavir og cobicistat	<b>Rezolsta</b>
<b>35</b>	A+B+C	Emtricitabin, tenofovirdisoproxil, elvitegravir og cobicistat	<b>Stribild</b>
<b>36</b>	A	Emtricitabin	<b>Emtriva</b>
	B	Abacavir	<b>Ziagen</b>
	C	Dolutegravir	<b>Tivicay</b>
<b>37</b>	AB	Emtricitabin og tenofir alefenamid	<b>Descovy</b>
	C	Dolutegravir	<b>Tivicay</b>
<b>38</b>	AB	Emtricitabin og tenofir alefenamid	<b>Descovy</b>
	C	Raltegravir	<b>Isentress</b>

\* Pris gældende fra 01-04-2018

\*\* Pris gældende fra 01-01-18 til 31-03-2018

## Fagudvalgets sammensætning

<b>RADS Fagudvalgets sammensætning</b>	<p>Overlæge, dr. med., MSc Niels Obel Formand, indstillet af Dansk Selskab for Infektionsmedicin</p> <p>Ledende overlæge Bjarne Ørskov Lindhardt, udpeget af formanden Professor, overlæge dr. med. Jan Gerstoft, Region Hovedstaden</p> <p>Overlæge, ph.d. Toke Seierøe Barfod, Region Sjælland Professor, ledende overlæge, dr. med. Henrik Nielsen, Region Nordjylland</p> <p>Overlæge Carsten Schade Larsen, Region Midtjylland</p> <p>Overlæge ph.d. Olav Ditlevsen Larsen, Region Syddanmark, indtrådt maj 2016.</p> <p>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 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"> <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)
5.2	Marts 2017	Ændring af lægemiddelrekommandation efter nyt udbud.
5.3	November 2018	<p>Ændring af lægemiddelrekommandation efter nyt udbud.</p> <p>Ændringer i 1. valg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Epivir (lamivudin) rekommanderes i stedet for Lamivudin Sandoz (lamivudin).</li> <li>• Tenofovir disoproxil "TEVA" (tenofovirdisoproxil) rekommanderes i stedet for Viread (tenofovirdisoproxil).</li> </ul> <p>Prioritering af 2. valgspræparater i lægemiddelgruppe c:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlinger med Tybost (cobicistat) udgår.</li> <li>• Darunavir og ritonavir er nu 3. prioritet. Før var det darunavir + cobistat kombinationspræparat.</li> <li>• Darunavir + cobistat kombinationspræparat er nu 4. prioritet. Før var det darunavir og ritonavir.</li> </ul>