

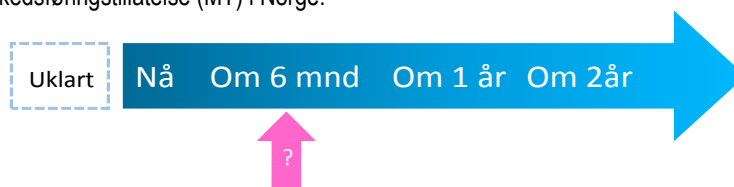


# Doravirin, lamivudin og tenofovir disoproksil som kombinasjonspreparat til behandling av HIV-infeksjon

Type metode: Legemiddel  
 Område: Infeksjon  
 Virkestoffnavn: Doravirin, lamivudin, tenofovir disoproksil  
 Handelsnavn:  
 ATC-kode: J05AR  
 MT søker/innehaver: Merck Sharp & Dohme (MSD) (1)  
 Finansieringsordning: Spesialisthelsetjenesten

## Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter en ny kombinasjon. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA)(1).

## Beskrivelse av den nye metoden

Metoden omfatter en ny kombinasjon til behandling av HIV-infeksjon hos voksne uten tidligere påvist eller nåværende virusresistens mot doravirin, lamivudin eller tenofovir. HIV virus har RNA som sitt genetiske materiale. For at HIV virus skal kunne formere seg, må den genetiske koden oversettes til DNA ved hjelp av revers transkripsjon. Til dette trengs enzymet revers transkriptase. Metoden består av tre ulike revers transkriptasehemmere: en nonnukleosid revers transkriptasehemmer av HIV-1 reverstranskriptase (doravirin) og to nukleosid/tid revers transkriptasehemmere (lamivudin og tenofovir disoproksil) som hemmer HIV-viruset i å lage nye kopier. Virkestoffene er formulert som en fast kombinasjon som administreres peroralt (1).

## Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Hiv-infeksjon er en kronisk infeksjon forårsaket av human immunodeficiency virus (HIV) eller menneskelig immunsviktvirus. Hiv kan smitte ved seksuell kontakt, gjennom blod og fra mor til barn. Symptomer ved primærinfeksjon er ofte feber, faryngitt, lymfeknutesvulst, utslett og muskel- og leddsmarter. Ubehandlet kan HIV-infeksjon gå over i AIDS, der kliniske komplikasjoner er preget av betydelig immunsvikt med alvorlige opportunistiske infeksjoner. Antiviral kombinasjonsterapi har gitt en betydelig nedgang i morbiditet og mortalitet ved HIV-infeksjoner (2).

Det er ca 250 nye tilfeller av HIV i Norge årlig. I 2017 ble det meldt 213 nye HIV-smittede i Norge. Av disse var 155 menn og 58 kvinner. Den største andelen av smittede er heteroseksuelle som er smittet i utlandet og menn som har sex med menn (msm). Det fødes svært få barn med HIV-infeksjon i Norge og andelen smittede grunnet sprøytemisbruk har holdt seg stabilt i over 10 år. I 2016 var det totalt cirka 6200 HIV-smittede i Norge, cirka 4200 menn og 2000 kvinner (3, 4).

## Dagens behandling

Nasjonale retningslinjer anbefaler at alle pasienter med HIV-infeksjon tilbys antiretroviral terapi (ART), uavhengig av CD4-tall. Behandlingen reduserer risikoen for alvorlige komplikasjon og risikoen for overføring av HIV til seksualpartnere (5). Dagens ART-behandling består i hovedsak av kombinasjoner med flere virkestoff. Disse er: Nukleosid(-tid) analoger, (NRTI), nonnukleosid revers transkriptasehemmere (NNRTI), integrasehemmere (INSTI), proteasehemmere (PI) og boostere/farmakokinetiske forsterkere. Som regel velges følgende kombinasjoner: **2 NRTI + 1 INSTI** eller **2 NRTI + 1 NNRTI** eller **2 NRTI + PI (m/booster)**. Behandlingen består stort sett av tre virkestoff samtidig som oftest tas som kombinasjonstabletter. Mål for behandlingen er HIV-RNA < 500 kopier/ml etter 12 uker og < 50 kopier/ml etter 24 uker (5).

## Status for dokumentasjon

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Statens legemiddelverk har ansvar for innholdet i metodevarslere om legemidler som fremstiller et overordnet bilde av det kommende legemidlet på et tidlig tidspunkt. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarslere. For mer informasjon om metodevarslere, se [Om MedNytt](#).

### Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

Samtidig med dette varselet varsles det om doravirin som enkeltpreparat i behandling av HIV.

Tre andre metoder for behandling av HIV er foreslått til Nye metoder (se Nye metoder [ID2017\\_113](#), [ID2017\\_118](#) og [ID2018\\_012](#)).

### Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det finnes flere systematiske oversikter om behandling av HIV infeksjon, men vi kjenner ikke til at virkestoffet doravirin er omfattet av disse.

### Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (1).

### Klinisk forskning

De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er vist i tabellen under:

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Behandlingsnaive HIV-1 smittede pasienter (N=734).	Doravirin 100 mg + lamivudin 300 mg + tenofovir disoproksil 300 mg (MK-1439A) p.o. i 96 uker.  I tillegg en placebotablett lik ATRIPLA™ p.o. i 96 uker for blinding.	ATRIPLA™ (efavirenz 600 mg + emtricitabin 200 mg + tenofovir disoproksil fumarat 300 mg) p.o. i 96 uker.  I tillegg en placebotablett lik MK-1439A p.o. i 96 uker for blinding.	Primærutfall: Andel med < 50 viruskopier/ml ved uke 48.  Andel med nevropsykiatriske bivirkninger opp til uke 48.	<a href="#">NCT02403674</a>  (Fase III)	Estimert studieslutt 2020. Primærdata mars 2017.
Pasienter > 18 år som fra før bruker enten en NNRTI eller en kobicistat-boostet PI eller kobicistat-boostet elvitegravir i kombinasjon med to NRTI i minst 6 måneder og ikke-detekterbare HIV-1 RNA i plasma.(N=673)	Direkte bytte til MK-1439A (Doravirin 100 mg + lamivudin 300 mg + tenofovir disoproksil 300 mg) på dag 1 (p.o. daglig i 48 uker).	Forsinket bytte til MK-1439A i uke 24.	Primærutfall: Prosentandel som beholder < 50 viruskopier/ml etter bytte.	<a href="#">NCT02397096</a>  (Fase III)	Estimert studieslutt 2021. Primærdata februar 2018.

p.o.=peroralt \*ClinicalTrials.gov Identifier [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

### Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til komparator	<input checked="" type="checkbox"/>	
Sikkerhet relativt til komparator	<input checked="" type="checkbox"/>	
Kostnader/ressursbruk	<input checked="" type="checkbox"/>	
Kostnadseffektivitet	<input checked="" type="checkbox"/>	
Organisatoriske konsekvenser	<input type="checkbox"/>	
Etikk	<input type="checkbox"/>	
Juridiske konsekvenser	<input type="checkbox"/>	
Annet	<input checked="" type="checkbox"/>	Kommentar fra FHI: metoden er en av flere NNRTI

### Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	<input checked="" type="checkbox"/>	
Fullstendig metodevurdering	<input checked="" type="checkbox"/>	Kommentar fra Folkehelseinstituttet: Metoden er en av flere nye legemidler for behandling av HIV-infeksjon. Det kan være behov for en fullstendig metodevurdering knyttet til de ulike behandlingalternativene.

### Hovedkilder til informasjon

1. *Doravirine + lamivudine + tenofovir disoproxil fumarate. (23. mars 2018). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 10. april 2018, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/doravirine-lamivudine-tenofovir-disoproxil-fumarate/>*
2. Hiv-infeksjon og aids. <http://legemiddelhandboka.no/Terapi/1617>
3. Hivsituasjonen i Norge per 31. desember 2017. FHI. <https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/tema/gonore-syfilis-hiv-klamysia/hiv-arsoppgjor-2017.pdf>
4. Epideomologi. Norsk forening for infeksjonsmedisin. <http://www.hivfag.no/undersokelse-og-oppfolging/epidemiologi>
5. Nasjonal faglig retningslinje for behandling og oppfølging av hiv. Norsk forening for infeksjonsmedisin. [http://legeforeningen.no/PageFiles/232495/HivRetningslinjer2018\\_180318.pdf](http://legeforeningen.no/PageFiles/232495/HivRetningslinjer2018_180318.pdf)
6. Emtricitabin/tenofoviridisoproksilfumarat (Truvada) som pre-eksposisjonell profylakse (PrEP) mot HIV-infeksjon. <https://nyemetoder.no/metoder/emtricitabintenofoviridisoproksilfumarat-truvada>

Dato for første publisering	14.05.2018
Siste oppdatering	09.07.2018