



Dato 28. september 2017

Sagsnr. 1-1218-23/2

## Forebyggende behandling (PrEP) mod hiv i særlige risikogrupper

### Resumé

*Sundhedsstyrelsen finder, at PrEP bør tilbydes i Danmark til en afgrænset, mindre målgruppe med højrisiko for hiv-smitte, og vil være et nødvendigt og tiltrængt farmakologisk supplement til den eksisterende forebyggelsesindsats, der fortsat skal have fokus på sikker sex, tidlig opsporing og effektiv behandling. Med indførelsen af PrEP i Danmark er det Sundhedsstyrelsens vurdering, at man kan forvente et væsentligt fald i antallet af nysmittede, måske op imod en halvering. Sundhedsstyrelsen finder, at den stærke danske organisering på området kan sikre en hurtig og effektiv udrulning af tilbuddet med sikring af lige adgang på tværs af landet.*

### Baggrund

PrEP (Pre Exposure Prophylaxis) anvendes som betegnelse for forebyggende medicinsk behandling af personer, som endnu ikke er udsat for smitte, men som er i risiko herfor. Mere specifikt bruges betegnelsen PrEP sædvanligvis for behandling med antiviral medicin til mennesker med risiko for udsættelse for hiv-smitte. Principperne bag PrEP mod hiv er blevet udviklet over det seneste årti, med efterhånden betydelig videnskabelig dokumentation. De amerikanske lægemiddelmyndigheder godkendte allerede i 2012 indikationen PrEP for kombinationslægemidlet emtricitabin/tenofovir (Truvada®), og med EU-kommissionens tilsvarende godkendelse i august 2016 blev denne indikation tilgængelig for on-label anvendelse i Danmark.

Både de amerikanske og de europæiske lægemiddelmyndigheder har ved godkendelse af indikationsudvidelserne for emtricitabin/tenofovir understreget, at anvendelsen af forebyggende medicin skal indgå i kombination med sikker sex, og kun i målgrupper med høj risiko.

PrEP er således et farmakologisk supplement til, og ikke en erstatning for, den generelle forebyggelsesindsats mod hiv, som har fokus på at fremme sikker sex, herunder særligt konsekvent brug af kondom, samt på tidlig opsporing af hiv-smittede med intensiv behandling til umåleligt virusniveau og dermed smittefrihed.

Danmark har generelt en stærk indsats for at forebygge, opspore og behandle hiv. Sundhedsstyrelsen udsendte i 2009 en ny strategi for mere aktiv tidlig opsporing af hiv-smitte i risikogrupper.<sup>1</sup> Dansk selskab for infektionsmedicin opdaterede i 2015 sine faglige retningslinjer, således at antiviral behandling anbefales til alle hiv-smittede, uanset CD4-tal (indikator for immunsvækkelse) på diagnosetidspunktet. Indsatsen er blevet understøttet af behandlingsvejledninger fra Medicinrådet, monitorering via

---

<sup>1</sup> Sundhedsstyrelsen. Ny strategi fra Sundhedsstyrelsen: Sundhedspersonalet skal fremover aktivt tilbyde hiv-test til personer i særlig risiko for smitte. 11. november 2009.

de kliniske kvalitetsdatabaser og løbende indberetning af laboratoriediagnostik til Statens Seruminstitut.

Det vurderes, at der i Danmark lever ca. 6.200 med hiv, hvoraf 4.100 er mænd, der har sex med mænd. Af disse har 5.600 hhv. 3.600 fået påvist hiv-smitte, så der er således et 'mørketal' på estimeret 600, hvoraf 500 er mænd, der har sex med mænd. Tiden fra formodet smittetidspunkt til konstateret hiv-smitte har for mænd, der har sex med mænd været faldende i de senere år, som udtryk for at den forebyggende indsats med fokus på budskabet om hyppig testning er slået igennem.

FN-organisationen UNAIDS har opstillet en '90-90-90'-målsætning for landenes indsats, som tager sigte på, at mindst 90 % af mennesker, der lever med hiv, skal være diagnosticerede; at mindst 90 % af de diagnosticerede skal være i behandling med antiviral medicin; samt at mindst 90 % af disse skal være velbehandlede (udtrykt som umålelig virus i blodet). Ved den seneste opgørelse var Danmark og Sverige de eneste to europæiske lande, der opfylder alle tre mål, og med Danmark foran Sverige og følgende i EU, er det rimeligt at antage, at Danmark er det bedste land i verden til at opspore og behandle hiv-smitte.<sup>2</sup>

Der er dog behov for betydelig forbedring ift. den forebyggende indsats mod hiv, idet der fortsat ses et højt antal nysmittede. I 2016 var der således 182 ny-diagnosticerede hiv-positive, hvoraf 100 var mænd, der har sex med mænd, og blev smittet i Danmark.<sup>3</sup> Niveauerne har været rimeligt stabile de sidste tyve år.

### Anvendte lægemidler

Truvada® indeholder to aktive stoffer (200 mg emtricitabin og 245 mg tenofoviridisoproxil) som begge hæmmer hiv-virus' evne til at inficere kroppens celler. Truvada® produceres af medicinalvirksomheden Gilead, og har siden 2005 været godkendt i EU til kombinationsbehandling af personer, der allerede er smittet med hiv, og fra august 2016 desuden til indikationen PrEP.

Emtricitabin/tenofovir indtages som tabletter, og ved indikationen PrEP er den godkendte dosis 1 tablet dagligt i kontinuert behandling. Emtricitabin/tenofovir på indikationen PrEP er i videnskabelige studier blevet afprøvet i ikke-dagligt regime, såkaldt 'on demand' brug, hvor tabletterne indtages i døgnet op til forventet samleje, og i et eller flere døgn herefter. Der pågår flere studier for at etablere dokumentationen for 'on demand' behandling.

Emtricitabin/tenofovir er – på linje med alle øvrige antivirale lægemidler, der er godkendt til behandling af hiv – placeret i udleveringsgruppe 'BEGR' (begrænset), hvilket betyder, at lægemidlet kun må udleveres til sygehuse jfr. § 64, stk. 5 i receptbekendtgørelsen. Emtricitabin/tenofovir kan således ikke udskrives på recept til enkeltpersoner med henblik på køb på apoteket, og der ydes ikke tilskud til lægemidlet efter reglerne i sundhedslovens kapitel 42, jf. § 1, stk. 3 i medicintilskudsbekendtgørelsen. Af produktresumet for emtricitabin/tenofovir fremgår, at behandlingen skal initieres af en læge med erfaring i behandling af hiv-infektion, hvilket i en dansk sammenhæng og for voksne patienter vil være en speciallæge i infektionsmedicin.

---

<sup>2</sup> Gourlay. Clin Infect Dis 2017; 64: 1644-1656

<sup>3</sup> Statens Seruminstitut. EPINYT 6. september 2017

Truvada® produceres og markedsføres af det amerikanske lægemiddelfirma Gilead. Truvada er dækket af en række patenter, hvoraf de første udløb i sommeren 2017. Samtidig har EU-kommissionen godkendt flere generiske lægemidler, med samme mængder og aktive indholdsstoffer som Truvada®, herunder bl.a. ”Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Stada”, som også er godkendt til indikationen PrEP. Generisk emtricitabin/tenofovir er ultimo september 2017 blevet tilgængeligt på det europæiske marked, herunder i Danmark.

Listepriisen for Truvada® er pr. 25. september 2017 i Danmark kr. 8.279 for en pakning med 30 stk. sv.t. 276 kr. pr. tablet. Listepriisen for det generiske ”Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Teva” er i Danmark 6.799 kr. for 30 stk.

Regionerne kan ved fællesindkøb via Amgros forvente at opnå en lavere pris.

Der er i øvrigt betydelig prisvariation mellem landene, således koster billigste formulering af emtricitabin/tenofovir pr. ultimo september 2017 i Norge 5.626 NOK sv.t. 4.484 d.kr. og i Sverige 1.700 SEK sv.t. 1.322 d.kr. Man må forvente at generisk konkurrenceudsættelse også vil have tilsvarende effekt på prisen på det danske marked.

### Vidensgrundlag vedr. forebyggende effekt

PrEP er undersøgt i en række videnskabelige studier med forskellig størrelse og studiedesign, og med anvendelse af emtricitabin/tenofovir som kombinationsbehandling i tabletform eller med tenofovir som eneste behandling i enten tabletform eller som lokalbehandling i skeden. En række igangværende studier af PrEP undersøger bl.a. emtricitabin/tenofovir tabletter som ’on demand’ behandling eller lægemidlet cabotegravir, der kan gives som depotindsprøjtning med lange intervaller.

En nylig systematisk gennemgang og metaanalyse af den videnskabelige evidens på området omfattede i alt 18 studier af PrEP, og konkluderede at PrEP er effektiv forebyggelse mod hiv-smitte, med få væsentlige sikkerhedsrisici og uden evidens for u hensigtsmæssig adfærdskompensation i form af f.eks. øget seksuel risikoadfærd.<sup>4</sup> Evidensen er ligeledes resumeret i metaanalyser fra Cochrane og NICE, der samstemmende finder overbevisende dokumentation til fordel for PrEP.<sup>5</sup>

Her følger en kort gennemgang af de væsentligste fase 3 studier af emtricitabin/tenofovir, hvoraf de to første indgår som grundlag for de europæiske lægemiddelmyndigheders godkendelser af indikationsudvidelserne på PrEP for emtricitabin/tenofovir.

### iPrEX

iPrEx-studiet<sup>6</sup> (Iniciativa Profilaxis Pre-Exposición) blev påbegyndt i 2007, sponseret af den amerikanske statslige forskningsinstitution US National Institutes of Health. Der deltog i alt 2.499 mænd i studiet fra seks lande i Nord- og Sydamerika. Der var tale om et blindet lodtrækningsforsøg, hvor for-

---

<sup>4</sup> Fonner. AIDS 2016; 30: 1973-83

<sup>5</sup> Okwundu. Antiretroviral pre-exposure prophylaxis (PrEP) for preventing HIV in high-risk individuals. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012; 7: CD007189. – National Institute of Health and Care Excellence (NICE). Pre-exposure prophylaxis of HIV in adults at high risk: Truvada (emtricitabine/tenofovir disoproxil). 5 October 2016.

<sup>6</sup> Grant. N Engl J Med 2010; 363: 2587-99. – Buchbinder. Lancet Infect Dis 2014; 14: 468-75. – Produktresumé for Truvada.

søgsdeltagerne ved fremmøde en gang månedligt fik enten emtricitabin/tenofovir eller inaktive tabletter (placebo) til en måneds forbrug. Forsøgsdeltagerne blev fulgt i op til 2,8 år.

Forsøgsdeltagerne var mænd eller transkvinder, der har sex med mænd, og som var hiv-negative ved forsøgsstart. Deres gennemsnitsalder var 24 år. De udgjorde en gruppe med meget høj risiko for hiv-smitte, hvilket bl.a. ses ved, at de ved forsøgsstart i gennemsnit havde haft 18 seksualpartnere de forudgående 12 uger, at 60 % havde haft ubeskyttet modtagende analt samleje de forudgående 12 uger og at 41 % havde deltaget i transaktionssex indenfor de forudgående 6 måneder.

Studiet viste, at forsøgsdeltagere, der fik tilbudt emtricitabin/tenofovir havde 42 % mindre risiko for at blive hiv-smittede, sammenlignet med forsøgsdeltagere, der havde fået placebo. For de forsøgsdeltagere, der havde haft ubeskyttet modtagende analt samleje de forudgående 12 uger, var risikoreduktionen 52 %. Effekten var stærk korreleret til adhærens, dvs. hvorvidt forsøgsdeltagerne havde fulgt behandlingen og indtaget emtricitabin/tenofovir dagligt som foreskrevet. Der er således vist en risikoreduktion på 76 % ved indtagelse af to doser doser/uge, 96 % ved fire doser/uger og 99 % ved syv doser/uge.<sup>7</sup>

### Partners PREP

Dette studie startede i 2008 og omfattede 4.758 heteroseksuelle par i Uganda og Kenya, hvoraf den ene part var hiv-smittet. De hiv-negative partnere fik ved lodtrækning tilbudt enten tenofovir, emtricitabin/tenofovir eller placebo, og alle deltagere modtog rådgivning, kondomer og undersøgelse for seksuelt overbare infektioner. Studiet blev standset før tid pga. overbevisende effekt af PrEP. Samlet viste studiet en reduktion i risiko for smitte på 75 % for emtricitabin/tenofovir sammenlignet med placebo, og også i dette studie var effekten stærkt korreleret til adhærens, idet ingen blev smittede i en undergruppe af 745 personer der fik emtricitabin/tenofovir kombineret med aktiv adhærensmonitorering, f.eks. uanmeldt hjemmebesøg, pilletælling og rådgivning og støtte til at følge behandlingsanvisninger.<sup>8</sup>

### PROUD

Det UK-baserede PROUD-studie (Pragmatic Open-Label Randomised Trial of Pre-Exposure Prophylaxis) startede som pilotstudie i november 2012 for at teste deltagelse og adfærd i en højrisikogrube af hiv-negative personer. I studiet deltog 545 mænd og transkvinder, der har sex med mænd, og de blev ved lodtrækning tildelt emtricitabin/tenofovir enten straks eller efter 12 måneder. Alle fik rådgivning, kondomer, støtte, spørgeskema etc. Deltagerne havde gennemsnitligt haft ti seksualpartnere i de forudgående tre måneder, 30 % havde fået PEP (Post Exposure Prophylaxis = forebyggende antiviral medicin givet efter risikohændelse for hiv-smitte) og 30 % havde nyligt haft seksuelt overført infektion. I oktober 2014 standsede man forsøget pga. overbevisende effekt af PrEP (22 nye hiv-infektioner i ventegruppen mod tre i straks-gruppen) sv.t. 86 % risikoreduktion.

### IPERGAY

I det fransk-canadiske multicenter studie IPERGAY (Intervention Préventive de l'Exposition aux Risques avec et pour les Gays), som startede i 2012, deltog 400 mænd og transkvinder, der har sex med mænd, og som havde risikoadfærd defineret som ubeskyttet analsex med mindst to forskellige partnere indenfor de forudgående 6 måneder.<sup>9</sup> Forsøgsdeltagerne blev ved lodtrækning tilbudt enten emtricitabin/tenofovir eller placebo 'on demand', og blev instrueret i at tage to piller 2-24 timer før sex, en tredje pille 24 timer efter sex, og en fjerde pille 48 timer efter sex. Alle fik tilbudt rådgivning,

<sup>7</sup> Anderson. Sci Transl Med 2012; 4: 151ra125.

<sup>8</sup> Produktresumé for Truvada

<sup>9</sup> Molina. NEJM 2015; 373: 2237–2246.

kondomer m.v. Efter gennemsnitligt 9,3 måneders opfølgning var to i PrEP-gruppen og 14 i placebo-gruppen blevet smittede med hiv, hvilket svarer til en relativ reduktion i PrEP-gruppen på 86 %. Deltagerne havde i gennemsnit taget 15 piller pr. måned, med stor variation.

### Opsummering

Samlet viser studierne en overbevisende forebyggende effekt af emtricitabin/tenofovir i grupper med særligt stor risiko for hiv-smitte, og særligt hvis behandlingen følges som foreskrevet. En analyse af data fra iPrEx-studiet har yderligere vist, at der er et særligt stort forebyggelsespotentiale i risikogrupper af mænd og transkvinder, der har sex med mænd, og som praktiserer ubeskyttet modtagende anal samleje, bruger kokain eller har øvrige seksuelt overførte sygdomme. I disse særlige risikogrupper er 'number needed to treat' (NNT) mellem 12 og 41, dvs. at der skal behandles mellem 12 og 41 med PrEP for at forebygge ét tilfælde af HIV-smitte.<sup>10</sup>

### Bivirkninger og sikkerhed

Lægemidlerne tenofovir og emtricitabin udskilles gennem nyrerne, og kan samtidig give nyreskade. Det er derfor vigtigt, at nyrefunktionen vurderes ved opstart og løbende under behandling. Knoglesmerter og –frakturer kan ses som følge af nedsat knogletæthed. Påvirket leverfunktion kan også ses.

Resistensudvikling ved PrEP kan være en teoretisk risiko, såfremt behandlingen gives til en patient med ikke-diagnosticeret hiv-infektion. Ved kendt hiv-infektion kan emtricitabin/tenofovir nemlig ikke stå alene, men skal gives i kombination med mindst et andet antiviralt lægemiddel, netop for at forebygge resistensudvikling. I de store placebokontrollerede lodtrækningsstudier af PrEP har man imidlertid ikke set resistensudvikling i større udstrækning

Der har desuden været fokus på, om PrEP kan medføre øget seksuel risikoadfærd f.eks. nedsat brug af kondom, hvorved forekomsten af øvrige seksuelt overførte sygdomme kan øges. I de fleste studier har man dog ikke set en sådan udvikling, og iPrEx-studiet tydede tværtimod på en mindskning af antallet af seksualpartnere og øget brug af kondom, formentlig pga. den ledsagende indsats med fokus på oplysning om sikker sex. I PROUD-studiet kunne man ikke konstatere en øget forekomst af andre seksuelt overførte sygdomme.

### Ibrugtagning af PrEP i Europa

Siden januar 2016 har PrEP været et gratis tilbud i Frankrig i regi af specialafdelinger på sygehus eller særlige klinikker, der tilbyder testning for hiv ('checkpoints'). Målgruppen for PrEP i Frankrig er mænd og transkvinder, der har sex med mænd, og som opfylder en række kriterier, herunder ubeskyttet analsex med mindst to partnere, forekomst af kønssygdomme, brug af stoffer i forbindelse med sex m.v. Andre personer med høj risiko for hiv-smitte vurderes individuelt. Pr. 1. september 2016 har ca. 1.500 personer fået PrEP i Frankrig. Der tilbydes både kontinuerligt og intermitterende ('on demand') PrEP-behandling.

Siden januar 2017 har PrEP været tilgængeligt som gratis tilbud i Norge. Tilbuddet gives kun ét sted i landet, fra Olafiaklinikken ved Oslo Universitetssygehus, som er landets største lavtærskel specialklinik for test og behandling af hiv og andre seksuelt overførte sygdomme. PrEP tilbydes efter individuel vurdering til personer i høj risiko, herunder personer med hyppig ubeskyttet sex med ukendt partner, nylig seksuelt overført sygdom i endetarmen m.v. Der tilbydes både kontinuerligt og intermitterende

---

<sup>10</sup> Buchbinder. Lancet Infect Dis 2014; 14: 468-75.

(‘on demand’) PrEP-behandling. Ved igangsættelsen af det norske program blev det skønnet, at man årligt ville tilbyde behandling af 200 personer. Pr. 30. april 2017 havde man vurderet 119 personer, hvoraf 82 var startet i behandling.

Siden juli 2017 har PrEP været tilgængeligt i Skotland som gratis tilbud i det offentlige sundhedsvæsen, NHS. Tilbuddet gives efter individuel vurdering til personer med høj risiko vurderet ud fra bl.a. aktuelle sexpartnere (uanset køn), der er hiv-smittede, men ikke velbehandlede (dvs. har målelig mængde virus i blodet) samt ubeskyttet analsex med to eller flere partnere eller tilsvarende højrisiko for at blive hiv-smittet efter konkret vurdering.

I England har der været betydelig kontrovers omkring indførelsen af PrEP i det offentlige sundhedsvæsen, NHS. Efter stor fokus på området i kølvandet på det UK-baserede PROUD-studie, og efter grundige drøftelser i faglige kredse og udredninger i offentligt myndighedsregi, udsendte NHS England i marts 2016 en meget overraskende udmelding om, at man trods faglig rådgivning ikke ville implementere PrEP som generelt tilbud til højriskogrupper, men at man i stedet ville fortsætte med at understøtte pilotprojekter på området, som dog kun skulle omfatte en mindre målgruppe. Argumentet fra NHS var bl.a., at man mente, at forebyggende indsatser var et kommunalt ansvar. Den engelske NGO ‘National AIDS trust’ anlagde retssag mod NHS, som tabte ankesagen ved afgørelse i UK Court of Appeal i november 2016, hvor retten lagde til grund, at det er indenfor NHS’ opgaver og kompetencer at tilbyde forebyggende medicinsk behandling, men som samtidigt anførte, at NHS har ret til at prioritere behandlinger indenfor deres budget. NHS har efterfølgende igangsat projekter, der har sigte på at tilbyde PrEP til op til 10.000 personer.

Indførelsen af PrEP overvejes i en række øvrige europæiske lande. I Sverige udsendte Folkhälsomyndigheten i august 2017 en faglig gennemgang, som indeholder en anbefaling af PrEP til personer med kraftigt øget risiko for hivinfektion.<sup>11</sup> Tilbuddet er, så vidt Sundhedsstyrelsen er orienteret, dog endnu ikke implementeret som gratis tilbud i det offentlige sundhedsvæsen.

I en række lande, herunder Danmark, pågår studier med PrEP, herunder studier der skal vurdere behandling ‘on demand’. PrEP kan således være tilgængeligt i Danmark for personer, der deltager i projekt, men forhold omkring studierne in- og eksklusionskriterier, studiets omfang og løbetid m.v. kan gøre tilbuddet begrænset.

Den Regionale Lægemiddelkomité for Region Hovedstaden vurderede i april 2016 en ansøgning fra regionens sundhedsfaglige råd i infektionsmedicin vedr. ibrugtagning af emtricitabin/tenofovir til forebyggelse af HIV hos mænd, som har sex med mænd uden kondom. Komitéen afviste ansøgningen med den begrundelse, at man fandt, at kondom er en lige så effektiv, bivirkningsfri og langt billigere metode, der samtidig også forhindrer kønssygdomme. Man fremhævede samtidig, at der ville være tale om off-label behandling (vurderingen lå forud for EMAs godkendelse i efteråret 2016).

I den danske dagspresse og i LGBT-miljøets medier har der det sidste år været omtale af danskere, der har selvmedicineret med PrEP, som er skaffet ved indkøb under udlandsrejse eller ved bestilling fra

---

<sup>11</sup> Folkhälsomyndigheten. Preexpositionsprofylax för att minska risken för infektion med hiv. En kunskapsöversikt. Stockholm, august 2017.

udlandet via webshops. Sundhedsstyrelsen har ikke oplysninger om, hvor udbredt denne selvmedicinering er.

### **Faglige anbefalinger på området**

Verdenssundhedsorganisationen (WHO) har siden 2014 anbefalet PrEP til særlige risikogrupper. I WHO's globale strategi for sundhedssektorens indsats til forebyggelse af hiv fra 2016 fremhæves det store potentiale i PrEP som led i en effektiv forebyggelsesstrategi for grupper med høj risiko for at blive smittet med hiv. WHO har løbende opdateret sine anbefalinger vedr. PrEP, og har udgivet en række praktiske værktøjer for implementering af PrEP-programmer.

Overordnet angiver WHO målgruppen for PrEP som befolkningsgrupper med en incidens af hiv på mindst tre per 100 personer/år, som svarer til en risiko der bl.a. ses i udvalgte grupper af mænd og transkvinder, der har sex med mænd, samt personer med hiv-smittet partner, der ikke er velbehandlet.

Det europæiske agentur for forebyggelse og kontrol af sygdomme (ECDC) har siden 2015 opfordret EU/EØS-landene til at overveje inddragelse af PrEP i den forebyggende indsats mod hiv-smitte. I USA anbefaler Center for Disease Control and Prevention (CDC) PrEP til højrisikogrupper.

Det europæiske faglige selskab 'European AIDS Clinical Society' anbefaler i sine kliniske retningslinjer PrEP til transkvinder og mænd, der har sex med mænd, og som har ubeskyttet sex med skiftende partnere eller har hiv-smittede partnere, som ikke er i behandling. Dansk Selskab for Infektionsmedicin anbefalede i 2015, at PrEP bør overvejes til mænd, der har sex med mænd, som har ubeskyttet analsex med skiftende partnere, og fremhævede at gentagen forekomst af kønssygdomme kan bruges i forbindelse med at identificere personer med særlig risiko

### **Sundhedsøkonomiske vurderinger**

En række sundhedsøkonomiske studier har vurderet, at PrEP som tilbud til udvalgte grupper er kosteffektivt. Et studie fra den britiske folkesundhedsmyndighed Public Health England fra 2015 fandt med udgangspunkt i engelske forhold, der er sammenlignelige med danske, og med antagelse af 86 % effektivitet, at PrEP givet i ét år til 10.000 personer i højrisikogruppen (med skønnet hiv-incidens på ca. 3 per 100 personer/år), at et PrEP-tilbud ville resultere i en reduceret livstidsrisiko for 178 færre hiv-smittede i gruppen.<sup>12</sup> De sundhedsøkonomiske estimater er meget følsomme for en række kernevariabler, herunder forventet incidens af hiv-smitte i målgruppen, adhærens til behandling og lægemidlets pris.

Et tilsvarende nyere studie fra Holland har også vist, at PrEP-tilbud til højrisiko grupper er kosteffektivt, med udgifter per vundet kvalitetsjusteret leveår (QALYs) på mellem 2.000 og 11.000 EUR, afhængigt af, om der tilbydes kontinuerligt eller 'on demand' PrEP. Ved en forventet kommende prisreduktion som følge af generisk konkurrenceudsættelse kan PrEP forventes at ville medføre en samlet besparelse på sundhedsudgifterne, såfremt prisreduktionen er på 70 % (for kontinuerlig behandling) eller 30-40 % (for 'on demand').<sup>13</sup>

---

<sup>12</sup> Ong. Lancet 2015; 386: S16

<sup>13</sup> Nichols. Lancet Infect Dis 2016; 16: 1423-1429



En nylig engelsk vurdering har vist, at systematisk indførelse af PrEP til højrisikogrupper som supplement til den eksisterende hiv forebyggelsesstrategi baseret på intensiv hiv-testning og behandling af hiv-smittede, ville kunne reducere antallet af nysmittede til det halve.<sup>14</sup>

### Afgrænsning af målgruppe

Ved indførelsen af PrEP i Danmark vil målgruppe og faglige kriterier for at tilbyde PrEP-behandling skulle afgrænses i dialog med danske fagfolk. Men et godt udgangspunkt for afgrænsning af relevante målgrupper er den foreliggende evidens på området, herunder f.eks. inklusionskriterier anvendt i IPERGAY-studiet, samt kriterier i faglige retningslinjer for tilbuddene i Frankrig, Skotland og Norge samt WHO's opdaterede retningslinjer på området.

Baseret på den foreliggende evidens finder Sundhedsstyrelsen, at PrEP bør tilbydes personer og befolkningsgrupper, der ud fra bedste viden vurderes at have en risiko for hiv-smitte på mindst tre per 100 personer/år. PrEP bør tilbydes i regi af de infektionsmedicinske afdelinger, og bør opstartes efter en konkret faglig vurdering ved speciallæge i infektionsmedicin, eller på dennes delegation. Det skal være en forudsætning for opstart af PrEP, at personen ikke er hiv-smittet, og at tilbuddet altid ledsages af en indsats for at sikre oplysning om sikker sex, tilgængelighed til kondomer m.v., samt en tæt opfølgning mhp. at sikre både at behandlingen overholdes som foreskrevet, at den pågældende ikke bliver hiv-smittet og at den pågældende ikke får skadevirkninger af behandlingen.

Den faglige vurdering mhp. at estimere risikopersoner, der bør tilbydes PrEP, bør foretages ud fra en række objektive kriterier, som kan omfatte følgende:

- At personen er transkvinde eller mand, der har sex med mænd
- At personen er partner til en hiv-smittet, der ikke er velbehandlet
- At personen har haft ubeskyttet analsex med skiftende partnere i den forudgående periode

Nylige seksuelt overførte sygdomme som klamydia, syfilis eller gonore, deltagelse i transaktionssex, sex i påvirket tilstand eller PEP-behandling efter risikosex kan være relevante indikatorer til at identificere personer i risiko.

Ca. 87 % af de ca. 5.000 mennesker, der lever med hiv-smitte i Danmark, er velbehandlede dvs. med umålbart virus i blodet, og dermed smittefri. Partnere til de ca. 600 med kendt hiv-smitte, der ikke er velbehandlet, kan være kandidater til PrEP, hvis de ikke selv er hiv-smittede.

PEP er forebyggende antiviral behandling, der gives efter ubeskyttet samleje, stikuheld m.v., og som har været tilgængeligt i Danmark siden 1998. I en opgørelse af de første 8 års erfaring fandtes en stigende anvendelse af PEP efter sex, med 87 tilfælde i 2006.<sup>15</sup> Sundhedsstyrelsen er ikke bekendt med nyere opgørelser.

Seksuelt overførte sygdomme som gonorré og syfilis er i stigning. Hos mænd, der har sex med mænd, men som ikke er hiv-smittede, påvises årligt over 100 nye tilfælde af syfilis og knap 300 nye tilfælde af gonorré. Der påvises årligt over 500 tilfælde af rektal klamydia hos mænd.<sup>16</sup> Ved påvisning af syfi-

<sup>14</sup> Punyacharoensin. Lancet HIV 2016; 3: e94-e104.

<sup>15</sup> Lunding. Sex Transm Dis 2010; 37: 49-52

<sup>16</sup> Statens Seruminstitut. EPINYT 21. september 2016, 31. maj 2017 og 23. august 2017.



lis, gonorré eller klamydia i endetarmen hos en mand, der har sex med mænd, vil risikoen for, at han indenfor et år bliver hiv-smittet, være mindst 3 %.

De ovenfor nævnte estimater for partnere med hiv-smittet partner, for anvendelse af PEP, og for seksuelt overførte sygdomme kan alle bruges som indikationer for estimering af målgrupper for et dansk PrEP-program, idet det dog bemærkes, at der kan være betydelige overlap mellem de forskellige grupper. Dertil kommer, at det kan være usikkert, hvor stor søgning, der vil være til et nyt tilbud om PrEP i Danmark, ligesom man må antage at søgningen vil være mindre de første år indtil tilbuddet er velkendt og udbredt, således som man også har set det i ved indførelse af PEP i Danmark og ved indførelse af PrEP i udlandet.

Ved indførelsen af det norske tilbud anslog de norske myndigheder et behov for behandlingskapacitet på ca. 200 personer årligt. Det bemærkes i den forbindelse, at man i Norge kun har udbudt PrEP ét sted, og at man alene de første fire måneder har sat mere end 80 i behandling.

Den svenske Folkhälsomyndigheten undlod i en nylig grundig gennemgang at give et præcist estimat på målgruppens størrelse.<sup>17</sup>

Sundhedsstyrelsen vurderer på baggrund af ovenstående, at det norske estimat på 200 kan være for lavt sat ift. den danske situation, og finder umiddelbart, at et estimat på mellem 200 og 500 personer årligt til PrEP-behandling i Danmark er mere realistisk.

### **Tilrettelæggelse af indsatsen**

Som sygehusforbeholdt lægemiddel kan emcitabin/tenofovir-tabletter anvendes til patienter, der behandles i sygehusregi, enten under indlæggelse eller i et ambulært forløb. Behandlingen bør varetages af speciallæge i infektionsmedicin, eller på delegation fra denne. Ligesom det er tilfældet for PEP-behandling eller for ambulært behandling af hiv-smittede, vil PrEP-medicin kunne udleveres gratis fra sygehusene til længere tids behandling, f.eks. med udlevering af pakke med 30 tabletter ad gangen.

Sygehusforbeholdet er ikke begrænset til offentligt ejede sygehuse, så PrEP-behandling vil principielt også – med Lægemiddelstyrelsens accept – kunne varetages for egenbetaling af privathospitaler m.v., i det omfang behandlingen varetages af en speciallæge i infektionsmedicin med erfaring i hiv-behandling.

Fsva. offentligt finansierede sygehusydelse, uanset om de varetages af regionalt eller privat hospital, vil PrEP være omfattet af Sundhedsstyrelsens til enhver tid gældende specialeplan, og vil i den sammenhæng kun kunne varetages indenfor de samme godkendelser som p.t. gælder for varetagelse af PEP-behandling. Aktuelt er følgende infektionsmedicinske afdelinger godkendt pr. 1. juni 2017: Rigshospitalet, Herlev, Hvidovre, Hillerød, Roskilde, Odense, Skejby, Herning og Aalborg. Tilbuddet kan dog tilrettelægges som udgående funktion fra infektionsmedicinsk sygehusafdeling, f.eks. i et samarbejde med klinikker for kønssygdomme, NGO-drevne 'checkpoints' for hiv-testning m.v.

Ved systematisk indførelse af PrEP bør aktiviteten og kvaliteten overvåges på tværs af landet, f.eks. i regi af eksisterende kliniske kvalitetsdatabaser for hiv, PEP m.v.

---

<sup>17</sup> Folkhälsomyndigheten. Preexpositionsprofylax för att minska risken för infektion med hiv. En kunskapsöversikt. Stockholm, august 2017.

### **Anslåede direkte udgifter**

Med en antagelse om behandling af mellem 200 og 500 personer årligt, som behandles med gennemsnitligt 180 tabletter pr. år, vil der med den nuværende listepriis for Truvada® på 276 kr. pr. tablet være direkte udgifter til lægemidler på mellem 10 og 25 mio. kr. pr. år. Det er imidlertid realistisk at antage en prisreduktion på op til 80 % sfa. regionalt fællesindkøb og generisk konkurrenceudsættelse, hvorfor de direkte udgifter til lægemidler kan være mellem 2 og 5 mio. kr. pr. år. Dertil kommer udgifter til ambulante besøg på sygehus m.v. Med antagelse af fire årlige kontroller á 672 kr. (DRG-takst ambulante sygehusbesøg) giver det yderligere udgifter på ca. ½-1 mio. kr. pr. år.

Samlet svarer det til en pris for PrEP-behandling på ca. 12.000 kr. pr. patient pr. år. Dette skal sammenholdes med, at der for den angivne målgruppe kan antages et 'number needed to treat' på mellem 12 og 41, hvilket betyder, at der kan forventes årlige udgifter til PrEP-behandling af ca. 30 risikopersoner på i alt ca. 350.000 kr. for at forebygge, at én person bliver hiv-smittet. Den hiv-smittede skal i livslang antiviral flerstofsbehandling, med ledsagende forringelse af livskvalitet, med hyppige og omkostningstunge ambulante besøg i sygehusvæsenet, og med direkte udgifter til lægemidler resten af livet, der formentlig udgør ca. 100.000 kr. pr. patient pr. år. eller flere mio. kr. for livslang behandling.

### **Principielle og etiske overvejelser**

Sundhedsstyrelsen finder ikke, at der er principielle, etiske eller andre betænkeligheder ved at indføre PrEP i regionalt regi som nyt gratis behandlingstilbud med forebyggende sigte. Der er god evidens for, at PrEP ikke har uhensigtsmæssige følgevirkninger i form af øget seksuel risikoadfærd, resistensudvikling m.v. PrEP svarer til behandlingsprincipper, som i snart 20 år har været gældende i de regionale PEP-tilbud, og det bemærkes i den forbindelse, at både PrEP og PEP gives i forebyggende sigte til personer, der ikke er syge på behandlingstidspunktet, men som er i risiko for at udvikle sygdom pga. af en risikoeksposition.

PrEP kan i den forbindelse sammenlignes med øvrige behandlinger, der tilbydes gratis i regionalt regi med forebyggende sigte til personer med betydelig risiko sfa. eksposition eller disposition, herunder f.eks. stivkrampevaccinationer til skadestuepatienter, hepatitis-vaccinationer ved stikuheld, PCSK9-hæmmere ved arvelig hjertekar-sygdom, m.v., som i øvrigt alle er lægemidler uden sygehusforbeholdt udlevering.

### **Konklusion**

Samlet set finder Sundhedsstyrelsen, at PrEP bør tilbydes i Danmark til en afgrænset, mindre målgruppe med højrisiko for hiv-smitte. På baggrund af den foreliggende evidens finder Sundhedsstyrelsen ikke, at PrEP for denne lille højrisikogruppe kan opfattes som en erstatning for kondombrug, eller at kondomer for denne gruppe kan anses som et ligeværdigt og lige effektiv indsats sammenlignet med kondomer. Tværtimod vurderer Sundhedsstyrelsen på baggrund af den overbevisende evidens, at PrEP for denne målgruppe vil være et nødvendigt og tiltrængt farmakologisk supplement til den eksisterende forebyggelsesindsats, der fortsat skal have fokus på sikker sex, tidlig opsporing og effektiv behandling. På baggrund af det uændret høje antal nysmittede i Danmark, trods en intensiv forebyggelsesindsats, vurderer Sundhedsstyrelsen samtidigt, at der for denne målgruppe ikke er andre og bedre alternativer ift. at nedbringe smittetrykket.

Med indførelsen af PrEP som beskrevet i nærværende notat er det Sundhedsstyrelsens vurdering, at man kan forvente et væsentligt fald i antallet af nysmittede, måske op imod en halvering af det årlige antal nysmittede. Sundhedsstyrelsen finder i den forbindelse, at den stærke danske organisering på området, med udgangspunkt i de infektionsmedicinske afdelinger, i et samarbejde med klinikker for kønssygdomme og de af AIDS-fonden etablerede 'checkpoints', kombineret med et gratis PrEP-tilbud i regionalt regi ledsaget af evt. kampagneaktivitet fra Sundhedsstyrelsen, vil kunne sikre en hurtig ud-  
rulning med sikring af lige adgang på tværs af landet.

Sundhedsstyrelsen bemærker samtidig, at PrEP-behandling, selv med det nuværende prisniveau, har en favorabel sundhedsøkonomisk balance. Med realistiske forventninger om prisfald som følge af snarlig konkurrenceudsættelse fra generiske producenter, kombineret med rabat ved regionalt fællesindkøb gennem Amgros, kan den sundhedsøkonomiske vurdering forventes at udvise en samlet fremtidig besparelse for de regionale lægemiddelbudgetter, idet udgifterne til livsvarig behandling af hivsmittede falder.