



NOTAT

26-02-2019
EMN-2017-04498
1263228
Laura Winther

Anbefalinger vedr. ibrugtagning af PrEP

Anbefalingerne er udarbejdet af arbejdsgruppen for ibrugtagning af PrEP, som blev udpeget af regionerne via sundhedsdirektørmail nr. 40/2018. anbefalingerne blev godkendt af Danske Regioners Sundhedsudvalg den 31. januar 2019.

Arbejdsgruppens kommissorium, samt sammensætning, fremgår af vedlagte bilag.

Baggrund

Sundhedsstyrelsen offentliggjorde i september 2018 en anbefaling om, at regionerne bør tilbyde PrEP som et forebyggende behandlingstilbud mod HIV af op til 500 personer årligt i særlige risikogrupper. Behandlingstiltaget er farmakologisk supplement til den eksisterende forebyggelsesindsats, der fortsat skal have fokus på sikker sex, tidlig opsporing og effektiv behandling. Det er Sundhedsstyrelsens vurdering, at man kan forvente et væsentligt fald i antallet af nysmittede, måske op mod en halvering.

Lægemiddelstyrelsen har fastsat, at udlevering af medicin skal finde sted fra hospitalernes infektionsmedicinske afdelinger.

På baggrund af Sundhedsstyrelsens anbefaling besluttede sundhedsdirektørkredsen den 26. oktober 2018, at der skulle nedsættes en tværregional arbejdsgruppe, der skulle udarbejde strategi for ibrugtagning af PrEP som forebyggende behandling mod HIV af personer i særlige risikogrupper.

I kommissoriet for arbejdsgruppen fremgår det, at arbejdsgruppen konkret skal udarbejde en fælles regional vejledning for målgruppeafgrænsning, udleveringspraksis og kontrolopfølgning. Arbejdsgruppen skal også se på en strategi for, hvad der er af muligheder på længere sigt med fokus på praktisk implementering i ambulatorierne. Dette med en LEON-tankegang i sigte (lavest effektive omkostningsniveau).

Region Syddanmark har varetaget formandsskabet for arbejdsgruppen. Arbejdsgruppen skal afrapportere til regionernes sundhedsdirektører.

I bilag 1 fremgår arbejdsgruppens kommissorium. I bilag 2 fremgår arbejdsgruppens sammensætning. I bilag 3 fremgår i hvilket omfang, regionerne i dag tilbyder PrEP behandling samt priserne på de forskellige medicinske præparater.

Overordnede anbefalinger fra arbejdsgruppen:

- At regionerne tilbyder behandling af op til 500 patienter på årlig basis – og antallet er eksklusiv de godt 200 patienter, der i dag behandles med PrEP.
- At behandling med PrEP, i de rammer der er skitseret i denne afrapportering, forløber i 1 år, hvorefter der laves en evaluering og opsamling med henblik på justering mm. af anbefalingerne. Dette bl.a. med hensyn til at revurdere målgruppen mm..
- At behandlingen af patientgruppen fortsætter også under evalueringen pågår. Det er således ikke arbejdsgruppens forventning, at patienter, der er opstartet PrEP behandling, skal stoppe denne. Dette vil altid være en beslutning, der skal træffes i regi af sundhedsdirektørkredsen og politisk.
- At det sikres, at alle behandlingssteder anvender diagnosekoden DZ298 for den gruppe af patienter, der modtager PrEP behandling.
- At der etableres en kvalitetsdatabase for PrEP bl.a. med henblik på at monitorere kvaliteten i behandlingen og danne grundlag for, at der om 1 år kan ske en evaluering af anbefalingerne. Det skal undersøges nærmere, om databasen skal forankres i regi af RKKP eller på en ansvarlig sygehusafdeling. Det vurderes, at det vil koste 100.000 – 200.000 kr. at etablere databasen i RKKP regi. Dertil kommer udgifter til drift af databasen. Det er ukendt hvad etablering af en database på en ansvarlig sygehusafdeling vil koste.

I forhold til MÅLGRUPPE anbefales følgende:

Målgruppen for den forebyggende behandling er personer, der ud fra en række objektive kriterier er i højrisiko for at blive smittet med HIV.

Det anbefales, at PrEP gives til personer der opfylder alle af nedenstående kriterier:

1. Personen er HIV–negativ

2. Personen tilhører gruppen af mænd der har sex med mænd eller gruppen af transkvinder eller transmænd der har sex med mænd, og opfylder mindst 1 af nedenstående kriterier:
 - Personen har haft ubeskyttet analt samleje med mindst 2 mandlige partnere indenfor de sidste 12 uger¹
 - Personen har haft syfilis indenfor de sidste 24 uger
 - Personen har haft klamydia eller gonore indenfor de sidste 24 uger
3. Personen er 18 år gammel eller ældre
4. Personen har normal nyrefunktion (eGFR- \geq 60 mL/min.)
5. Personen har acceptabel lever- og knoglemarvsfunktion:
 - ALT \leq 2.5 x øvre normal grænse
 - Neutrofile \geq 1000/mm³
 - Trombocytter \geq 75,000 mm³
 - Hæmoglobin \geq 6 mmol/l
6. Personen skal være indstillet på at følge gældende retningslinjer i forhold til behandlingen

Det anbefales, at behandlingsstedet kontinuerligt vurderer, om der fortsat er behov for at patienten behandles med PrEP, og at behandlingen stopper i tilfælde af, at patienten ikke længere er i højrisikogruppen for at blive smittet med HIV.

I forhold til TILRETTELÆGGELSE AF BEHANDLINGEN PÅ SYGEHUSENE anbefales følgende:

- Behandlingen skal varetages af speciallæge i infektionsmedicin, eller på delegation fra denne.
- Behandling med PrEP er omfattet af Sundhedsstyrelsens gældende specialeplan, og vil kun kunne varetages indenfor de samme godkendelser som p.t. gælder for varetagelse af PEP- behandling. Aktuelt er følgende infektionsmedicinske afdelinger godkendt til PEP- behandling:
 - Rigshospitalet
 - Herlev
 - Hvidovre
 - Hillerød

¹ Fast kendt hiv-negativ partner tæller ikke med

- Roskilde
 - Odense
 - Aarhus Universitetshospital
 - Herning
 - Aalborg
- Det anbefales, at den enkelte region vurderer mulighederne for, at behandlingstilbuddet tilrettelægges som en udgående funktion fra den infektionsmedicinske sygehusafdeling f.eks. i et samarbejde med klinikker for kønssygdomme, NGO-drevne "checkpoints" for hiv-testning mm.

I forhold til SCREENING FORUD FOR IVÆRKSÆTTELSE AF PrEP anbefales følgende:

Forud for behandling med PrEP anbefales, det at sygehusene udfører følgende:

- HIV-test (antistof/p-24 antigen kombotest)
- Undersøgelse for:
 - Hepatitis A+B+C
 - Syfilis
 - Chamydia (urinrør, svælg og endetarm)
 - Gonorré (urinrør, svælg og endetarm)
- Biomarkørundersøgelser (blodprøve): Hæmatologi, levertal og nyrevæsketal
- Ved negativ Hepatitis A og/eller B serologi bør tilbydes vaccination
- Patienter der er Hepatitis B positiv tilbydes også behandling med PrEP, men det skærpes, at behandlingen med PrEP kun ophører, hvis dette er aftalt med en læge, da der er risiko for, at der sker en opblussen af virussen.

I forhold til KONTROLPFØLGNING OG UDLEVERINGS PRAKSIS anbefales følgende:

At alle der tilbydes PrEP behandling:

- Først har en 4 ugers periode, hvor de har sikker sex, før PrEP udleveres. Aftalen om karenstiden på 4 uger kan aftales med patienten uden fremmøde på sygehuset

- Efter de 4 uger skal personen møde fysisk op på sygehuset og have foretaget en HIV-test. Dette med henblik på at sikre, at personer der starter PrEP behandling, ikke er smittet med HIV inden behandlingen starter.
- Såfremt HIV-testen er negativ vil personen få udleveret medicin til 3 måneders forbrug med information om:
 - Hvordan medicinen skal indtages
 - Bivirkninger til medicinen
 - Betydningen af overholdelse af ordinerede pilleindtag for beskyttende effekt
 - Vigtigheden af brug af kondom, der også beskytter mod andre seksuelt overførte sygdomme – det gør PrEP ikke
- 4 uger efter behandlingens start skal der være et virtuelt møde (f.eks. telefonsamtale) mellem læge og patient bl.a. med opfølgning på, hvordan medicinen bliver indtaget, om personen oplever bivirkninger mm.
- Derefter skal personen hver 3. måned møde op på det infektionsmedicinske ambulatorium hvor følgende skal udføres:
 - HIV-test (antistof/p-24 antigen kombotest)
 - NAT-test (ikke obligatorisk)
 - Blodprøver til monitorering af nyrefunktion
 - Syfilis test
 - Screening for chlamydia og gonorré fra
 - Rectum (podning)
 - Svælg (podning)
 - Urethra (urinprøve)
 - Samtale med henblik på at sikre korrekt brug af den ordinerede medicin og med henblik på at vurdere fortsat indikation for PrEP
- Hver 6. måned testes derfor hepatitis A, B og C i forhold til følgende:
 - anti-HAV og HBs-antigen hos tidligere usmittede og ikke-vaccinerede
 - anti-HCV hos tidligere ikke-smittede
 - HBV-DNA hos personer med positiv HBs-antigen
- Såfremt undersøgelserne viser, at der er et behandlingsbehov, er det sygehuset, der har behandlingsansvaret.

I forhold til MEDICIN anbefales følgende:

- At der ordineres medicin til maksimum 3 måneder ad gangen.
- At medicin første gang kun udleveres, såfremt personen i de forudgående 4 uger har praktiseret samleje med kondom eller slet ikke har haft seksuel kontakt, og den efterfølgende HIV- test er negativ.
- Det anbefales, at der i en 1- årig forsøgsperiode anvendes et generisk tenofovir/emtriciabin f.eks. fra Mylan. Det vil i alt koste regionerne 6,3 mio. kr. årligt ved behandling af 500 personer (eksklusiv udgifter til opfølgingsbesøg, test, vaccinationer og evt. behandling). Alternativt kan kombinationspræparaterne med tenofoviridisoproxil + lamivudin anvendes, såfremt der er ønske om at gøre udgiften mindre. Idet denne løsning kræver, at personen tager 2 piller, er der større risiko for dårlig adhærens. Prisen på de forskellige medicinske præparater fremgår i bilag 3.
- Det anbefales, at PrEP som udgangspunkt indtages som en daglig dosis (og dermed anbefales det **ikke**, at pillen tages "on demand", da der er risiko for større negativ compliance).

Priser for PrEP behandling

Jf. nedenstående tabel er den anslåede udgift til behandling med PrEP i 1 år ca. 12,5 mio. kr. Medtaget er ikke udgift til blodprøver samt igangsættelse af behandling ved positive fund af f.eks. chlamydia, syfilis mm.

Tabel 2: Udgifter ved behandling med PrEP

Ydelse	Pris i kr.	Totalpris ved behandling af 500 personer pr. år
Behandling med Mylan	12.600	6.300.000
Opstartsbesøg		
HIV-test (antistof/p-24 antigen kombotest)	32	16.000
Hepatitis A + B + C	232	116.000
Syfilis	64	32.000
Chlamydia (urinrør, svælg og endetarm)	891	445.500
Gonorre (urinrør, svælg og endetarm)	891	445.500
Vaccination mod Hepatitis A + B (Twinrix)	1.638	163.800
Biomarkører (blodprøver): hæmatologi, levertal, nyre- væsketal	Ukendt	Ukendt
Speciallægelægeressourcer estimeret 40 min.	416 kr.	208.000
Opfølgingsbesøg (4 gange årligt pr. patient)		
HIV-antistof/p24-antigentest	32	64.000
Hepatitis A + B + C (2 x årligt)	232	232.000
NAT – test	147	294.000
Blodprøver til monitorering af bivirkninger (nyre – væsketal)	Ukendt	Ukendt
Chlamydia (urinrør, svælg og endetarm)	891	1.782.000
Gonorre (urinrør, svælg og endetarm)	891	1.782.000
Speciallægelægeressourcer 20. min pr. opfølgingsbesøg	208	416.000
Sygeplejerskeressourcer 20. min pr. opfølgingsbesøg	99	198.000
I alt		12.494.800

Bilag 1 Kommissorium til arbejdsgruppe om strategi for ibrugtagning af PrEP som forebyggende behandling mod HIV af personer i særlige risikogrupper

Baggrund for nedsættelse af gruppen:

Hvert år bliver danskere smittede med HIV. En ny forebyggende behandling, Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP), er blevet tilgængelig og vurderes at nedsætte risikoen for smitte væsentligt. I den forbindelse har Sundhedsstyrelsen anbefalet, at PrEP indføres som et forebyggende behandlingstilbud mod HIV af op til 500 personer i særlige risikogrupper.

Lægemiddelstyrelsen har fastsat, at udlevering skal finde sted fra hospitalernes infektionsmedicinske afdelinger.

Formål med gruppen:

Arbejdsgruppen skal have fokus på tværregional konsensus og bidrage til, at der ikke opstår en tilstand med betydelig behandlingsvariation mellem regioner og hospitalsafdelinger.

Arbejdsgruppens opgave:

Den tværregional arbejdsgruppe skal udarbejde en fælles regional vejledning for målgruppeafgrænsning, udleveringspraksis og kontrolopfølgning. Arbejdsgruppen skal også se på en strategi for, hvad der er af muligheder på længere sigt med fokus på praktisk implementering i ambulatorierne. Dette med en LEON-tankegang i sigte (lavest effektive omkostningsniveau).

Arbejdsgruppen skal afrapportere til regionernes sundhedsdirektører.

Tidshorisont:

Der er stor politisk opmærksomhed på området, ligesom der er stor faglig efterspørgsel efter en vejledning. Der er på den baggrund behov for, at arbejdsgruppen arbejder hurtigt og afholder relativt få møder. Arbejdsgruppens oplæg forelægges for regionernes sundhedsdirektører til godkendelse. Sundhedsdirektørerne skal godkende den endelige vejledning primo 2019.

Gruppens medlemmer:

Hver region udpeger to medlemmer til arbejdsgruppen, der skal bestå af såvel planlægningsfolk som fagpersoner.

Formandskabet varetages af én lægelig direktør fra Region Syddanmark.

Region Syddanmark sekretariatsbetjener arbejdsgruppen, ligesom man står for planlægningen af møder.

Bilag 2 - Arbejdsgruppens sammensætning – ibrugtagning af PrEP

Arbejdsgruppens sammensætning – ibrugtagning af PrEP

Arbejdsgruppen blev nedsat af regionerne via sundhedsdirektørmail nr. 40/2018

Møder: 4. december 2018 videomøde, derudover mailkorrespondance i perioden december 2018-februar 2019. Arbejdsgruppen fortsætter som følgegruppe fra februar 2019 og et år frem.

Medlemmer:

Peder Jest, Direktør på Odense Universitetshospital – **formand for arbejdsgruppen**

Olav D. Larsen, Overlæge, Infektionsmedicinsk Afdeling, Odense Universitetshospital

Jan Gerstoft, Overlæge, Infektionsmedicinsk Klinik, Rigshospitalet

Else Smith, Lægefaglig vicedirektør på Amager og Hvidovre Hospital

Jacob Bertramsen, Chefkonsulent, Region Nordjylland

Henrik Nielsen, Ledende overlæge, Infektionsmedicinsk Afdeling, Aalborg Universitetshospital

Toke Barfod, Overlæge, Medicinsk Afdeling på Sjællands Universitetshospital, Roskilde

Birgitte Spohr, Specialkonsulent i afdeling for Sundhedsstrategisk Planlægning, Region Sjælland

Carsten Schade Larsen, Overlæge, Infektionsmedicinsk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

Holger Schildt Knudsen, Fuldmægtig i afdeling for Sundhedsplanlægning, Region Midt

Laura Revsbech Winther, Konsulent, Danske Regioner

Kirsten Frost Lorenzen, AC- medarbejder i afdeling for sundhedsplanlægning, Region Syddanmark har sekretariatsbetjent den tværregionale arbejdsgruppe.

Bilag 3 – Oversigt ibrugtagning af PrEP

Svar på høring i regionerne 11. – 23. oktober 2018 om ibrugtagning af PrEP

Oversigt over svar: 313 patienter i behandling (heraf 222 i kliniske forsøg).

	Hvor mange har I sat i behandling med PrEP (pre exposure prophylaxis)?	Hvilken udleveringsprocedure har I med PrEP?	Derudover vil vi gerne vide, hvilken medicinløsning, som I bruger ved udleveringen?
Region Nord	Infektionsmedicinsk afdeling, Aalborg Universitetshospital, har behandlet 1 patient efter helt særlig vurdering. Derudover afventes fællesregional/regional beslutning om emnet og først derefter kan afdelingen planlægge organisering, resurser og budget.	Patient møder hver måned til kontrol af blodprøver, senere bliver det nok hver 3. måned	Vi anvender generisk (Mylan)
Region Midt	Nej – henfører til beslutningen fra SD-kredsen 16. marts, hvor hvor kredsen besluttede, at regionerne for nuværende ikke imødekommer Sundhedsstyrelsens anbefaling om PrEP.	----	----
Region Hovedstaden	290 patienter i behandling med PrEP, heraf ca. 110 patienter på Amager og Hvidovre Hospital, hvoraf 100 patienter indgår i et klinisk forsøg, og ca. 180 patienter på Rigshospitalet, hvoraf 100 patienter indgår i et klinisk forsøg.	Ved første konsultation undersøges patienten for hiv og øvrige kønssygdomme (syfilis, gonorré og klamydia), og patienten informeres om og instrueres i PrEP-behandling, herunder det absolut nødvendige i at bruge medicinen som ordineret for at opnå den ønskede virkning. Der udleveres medicin til 3 måneders forbrug. Patienten møder herefter op på hospitalet til kvartalsvise opfølgning	I Region Hovedstaden anvendes det generiske kombinationspræparat fra Mylan.

		ger med kontrol af nyrefunktion og screening for hiv og ovennævnte kønssygdomme samt samtaler om korrekt brug af den ordinerede medicin.	
Region Syddanmark	I Region Syddanmark er anvendelse af PrEP kun relevant på OUH Infektionsmedicinsk afd.: 22 patienter indgår i et klinisk studie hvor de randomiseres til enten Truvada eller Descovy komb. (emtricitabin og tenofovirafenami)	Indtil videre foregår al behandling i protokollet regi. Vi har endnu ikke etableret en rutinepraksis. Vi venter – sammen med Dansk Selskab for Infektionsmedicin – på at Danske Regioner accepterer PrEP som behandlingstilbud	Vi vil vælge kombinationspræparat med emtricitabin og tenofovir. Sandsynligvis Mylans præparat, hvis det fortsat er det billigst
Region Sjælland	Ingen	Hvis patienten opfylder kriterier som beskrevet af Sundhedsstyrelsen og Dansk Selskab for Infektionsmedicin, vil patienten blive fulgt i henhold til de samme retningslinjer, dvs. patienterne bliver set hver 3. måned (initialt hos læge, senere hos sygeplejerske).	Patienterne behandles med tenofovir disoproxil og emtricitabin (TDF+FTC) (generisk kombinationspille). Patienterne kan behandles on demand (2 tabletter 2-24 timer før sex, en tredje tablet 24 timer efter sex og en fjerde tablet 48 timer efter sex) eller kontinuerligt (1 tablet daglig). De studier, som er foretaget med PrEP-behandling er primært lavet med TDF+FTC, hvorfor denne kombination anvendes. Denne behandling anvendes på Hvidovre Hospital og Rigshospitalet og anbefales af The European AIDS Clinical Society. Lamivudin er nævnt som en mulighed i anbefalingen fra selskabet og vil være et billigere alternativ til FTC.
I alt	313 patienter i behandling (heraf 222 i kliniske forsøg)	Region Hovedstaden eneste region med fast udleveringsprocedure.	Det generiske kombinationspræparat fra Mylan er det eneste, der er taget i brug indtil videre med vore oplysning-

			ger (med undtagelse af udleveringspraksis beskrevet af Region Sjælland).
--	--	--	--

Priser for PrEP behandling

Der kan vælges mellem flere "lægemiddelløsninger" ved forebyggende behandling af hiv (PrEP). I nedenstående tabel fremgår priserne for hver enkelt behandling pr. patient pr. år og for 500 patienter pr. år.

	Årlig udgift til behandling af én patient	Årlig udgift til behandling af 500 patienter
Truvada (originalt præparat)	73.100 kr.	36,6 mio. kr.
Mylan (generisk præparat)	12.600 kr.	6,3 mio. kr.
Tenofoviridisoproxil + lamivudin	4.800 kr.	2,4 mio. kr.

Kilde: Region Hovedstaden