



Nordic Prime ApS
Kongensgade 36, 1
6700 Esbjerg

Att.: Patricio Aguirre

20. december 2021
Sagsnr. 2021064029

Reference usk
T +45 44 88 93 50
E usk@dkma.dk

Cystifos får ikke generelt eller generelt klausuleret tilskud

Afgørelse

Cystifos, granulat til oral opløsning, i brev, med indhold af fosfomycintrometamol i styrken 3 g får *ikke* generelt eller generelt klausuleret tilskud.

Sagsfremstilling

I har den 22. juni 2021 ansøgt om generelt tilskud til Cystifos, granulat til oral opløsning, i brev, med indhold af fosfomycintrometamol i styrken 3 g (herefter Cystifos).

Markedsføringstilladelse og udleveringsgruppe

Cystifos fik markedsføringstilladelse den 17. juni 2019 og er aktuelt markedsført i Danmark. Cystifos er placeret i udleveringsgruppe B.

Godkendt indikation

Cystifos er godkendt til behandling af akut, ukompliceret cystitis hos voksne og unge kvinder.¹

Anbefalet dosis

3 gram fosfomycin én gang.¹

Behandlingsvejledninger

Medicinerådet

*Medicinerådets behandlingsvejledning vedrørende urinvejsinfektioner*² fra 2020 indeholder ikke anbefalinger om anvendelse af fosfomycin til behandling af akut ukompliceret urinvejsinfektion. Øvrige anbefalinger til behandling af akut ukompliceret urinvejsinfektion fremgår af Tabel 1.

Tabel 1. Medicinerådets behandlingsvejledning vedrørende urinvejsinfektioner (2020)²

Anbefaling	Lægemediel inklusive administration og dosis	Behandlingsvarighed
Akut ukompliceret urinvejsinfektion		
Anvend som 1. valg til 80% af populationen*	Pivmecillinam 400 mg 3 gange daglig peroralt	3 døgn
Akut ukompliceret urinvejsinfektion hos patienter med penicillinallergi		
Anvend som 1. valg	Nitrofurantoin 50-100 mg 2-4 gange daglig peroralt <i>eller</i> Trimethoprim 200 mg 2 gange daglig peroralt**	3 døgn

* %-satsen angiver, hvor stor en andel af populationen, som fagudvalget vurderer, vil kunne behandles med lægemidlerne.

** Dosis og doseringsfrekvensen bør som udgangspunkt følge lægemidlets gældende produktresumé

I Medicinrådets baggrundsnotat³ for *Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende urinvejsinfektioner* fra 2020 fremgår det, at quinoloner (primært fluoroquinoloner), trimethoprim med sulfonamid, cefalosporiner, pivmecillinam, fosfomycin og nitrofurantoin generelt giver høj klinisk remission ved behandling af ukompliceret urinvejsinfektion (UVI) i almen praksis. Det fremgår videre, at fosfomycin ikke er markedsført til behandling af UVI i Danmark, og at resistensforekomsten ved anvendelse i almen praksis derfor ikke kendes. I baggrundsnotatet anføres, at der foreligger mest evidens for fluoroquinoloner fra kliniske studier, men at der også er flere undersøgelser med anvendelse af trimethoprim med sulfonamid, cefalosporiner, pivmecillinam, fosfomycin og nitrofurantoin. Medicinrådet anbefaler pivmecillinam ved behandling af ukompliceret UVI på baggrund af, at der hos danske patienter er dokumenteret lav resistensforekomst hos *E. coli* mod pivmecillinam og Sundhedsstyrelsens vejledning om blandt andet at begrænse fluoroquinoloners anvendelse i Danmark. Der foreligger klinisk evidens for, at en behandlingsvarighed på 3 dage er ligeværdig med behandling af længere varighed, og det anbefales, at antibiotisk behandling varer kortest muligt.³

European Association of Urology (EAU)

I *EAU Guidelines on Urological Infections*⁴ fra 2021 anbefales fosfomycin som 1. valg sammen med pivmecillinam og nitrofurantoin. Anbefalingerne fremgår af Tabel 2.

Tabel 2. EAU Guidelines on Urological Infections (2021).⁴

Antibiotika	Daglig dosis	Behandlingsvarighed	Kommentarer
1. valg for kvinder			
Fosfomycin	3 g enkeltdosis	1 dag	Anbefales kun til kvinder med ukompliceret cystitis
Nitrofurantoin	50-100 mg 4 gange daglig	5 dage	
Pivmecillinam	400 mg 3 gange daglig	3-5 dage	
Alternativer			
Cefalosporin (fx cefadroxil*)	500 mg 2 gange daglig	3 dage	Eller lignende præparater*
I tilfælde af lokal resistens mønster for <i>E. coli</i> er < 20 %			
Trimethoprim	200 mg 2 gange daglig	5 dage	Ikke i første trimester af graviditet
Trimethoprim-sulfamethoxazole**	160/800 mg 2 gange daglig	3 dage	Ikke i sidste trimester af graviditet
Behandling for mænd			
Trimethoprim-sulfamethoxazole**	160/800 mg 2 gange daglig	7 dage	Begrænset til mænd, fluoroquinoler kan også ordineres efter lokal følsomhedstest

* Præparater med indhold af cefadroxil er ikke tilgængelig i Danmark, dog findes der præparaterne med indhold af cefuroxim til behandling af cystitis og cefalexin til behandling af infektioner forårsaget af cefalexinfølsomme bakterier.

** Kombinationspræparat med indhold af trimethoprim og sulfamethoxazole er ikke tilgængelig i Danmark.

Priser og behandlingsalternativer

Behandlingsprisen for Cystifos er 164,80 kr. per kur.

Der er aktuelt markedsført flere lægemidler til behandling af urinvejsinfektioner i Danmark (se Tabel 3).

Tabel 3. Udvalgte lægemidler til behandling af urinvejsinfektioner.

Lægemiddel (<i>handelsnavn</i>)	Indikation*	Tilskudsstatus	Pris per kur (kr.)** [styrke]
Fosfomycin, granulat til oral opløsning i brev (<i>Cystifos</i>)	Behandling af akut, ukompliceret cystitis hos voksne og unge kvinder	-	164,80 [3 g]
Pivmecillinam, filmovertrukne tabletter	Urinvejsinfektioner	Generelt tilskud	116,35-181,25 [200 mg] 131,15-213,20 [400 mg]
Nitrofurantoin, tabletter	Urinvejsinfektioner forårsaget af nitrofurantoinfølsomme bakterier		52,80 [50 mg]
Trimethoprim, filmovertrukne tabletter og oral suspension	Urinvejsinfektioner forårsaget af trimethoprimfølsomme bakterier		145,55 [100 mg] 123,10 [10 mg/ml]
Sulfamethizol, tabletter	Ukomplicerede urinvejsinfektioner		35,75-92,80 [500 mg]

* Inkluderer relevante godkendte indikationer fra produktresuméerne.

** Tilskudspris i takstperioden 4. oktober til 18. oktober 2021. Pris per kur beregnet efter dosering af fosfomycin ifølge produktresumé, dosering af pivmecillinam og trimethoprium ifølge produktresumé, Medicinrådet og Lægehåndbogen, dosering af nitrofurantoin ifølge Medicinrådet og dosering af sulfamethizol ifølge Lægehåndbogen.

Udtalelser fra Dansk Selskab for Infektionsmedicin og Dansk Selskab for Klinisk Mikrobiologi

Vi har indhentet udtalelser fra Dansk Selskab for Infektionsmedicin (DSI) og Dansk Selskab for Klinisk Mikrobiologi (DSKM) til brug for Medicintilskudsnævnets vurdering af ansøgningen.

DSI

Selskabet skriver, at der fortsat generelt er lav forekomst af resistens overfor fosfomycin, men resistensraten må forventes at stige ved brug af fosfomycin. Selskabet skriver videre, at fosfomycin ikke indgår som et behandlingsvalg i Medicinrådets behandlingsvejledning fra 2019 vedrørende urinvejsinfektioner. Selskabet skriver, at anvendelse af fosfomycin vil være berettiget i de tilfælde, hvor der foreligger resistens overfor 1. valgs præparatet pivmecillinam. Selskabet skriver, at fosfomycin er en anden stofgruppe end pivmecillinam og nitrofurantoin. Brugen af fosfomycin vil derfor ikke direkte påvirke resistensen overfor de stofgrupper. I tilfælde af at fosfomycin får så stor udbredelse at brugen af pivmecillinam og nitrofurantoin falder markant, må det forventes, at den generelle resistens overfor pivmecillinam og nitrofurantoin vil falde alene på grund af et reduceret forbrug. Selskabet skriver, at der fortsat ingen studier er, hvor fosfomycin sammenlignes med blandt andet pivmecillinam i en dansk sammenhæng.

DSKM

Selskabet skriver, at det fortsat er deres vurdering, at behandling med fosfomycin, i lighed med behandling med andre antibiotika, vil udgøre en risiko for udvikling af resistens overfor det pågældende antibiotikum. Selskabet skriver, at der foreligger nyere data, hvor der ikke er oplevet resistensudvikling i Italien over en 20-årig periode i *E. coli*. Selskabet opsummerer, at der samlet set må være risiko for resistensudvikling i lighed med andre antibiotika, men at der er data, der peger i retning af, at brugen af stoffet muligvis er forbundet med mindre risiko for resistensudvikling end først antaget. Det er dog kun undersøgt overfor *E. coli*.

Selskabet skriver endvidere, at anvendelse af fosfomycin ikke er rutinebehandling af hverken komplicerede eller ukomplicerede urinvejsinfektioner i Danmark, og der testes de fleste steder ikke for følsomhed overfor stoffet i urinvejsisolater. Stoffet er bredspektret, og det vil derfor være ønskværdigt kun at anvende stoffet, når behandlingsalternativer er fraværende. Stoffet vil kun have en plads som sekundært stof til empirisk behandling af ukomplicerede urinvejsinfektioner, når der ikke er mulighed for at give mecillinam eller nitrofurantoin som førstevalg. Herudover kan stoffet have en plads efter resistensbestemmelse, når andre sekundære stoffer som trimethoprim og sulfapraparater heller ikke kan anvendes.

Selskabet skriver, at anvendelse af fosfomycin i stedet for mecillinam eller nitrofurantoin sandsynligvis vil kunne reducere resistens overfor disse, da selektionstrykket på disse lettes. Forekomsten af resistens overfor de nævnte stoffer er imidlertid fortsat lav. Derudover vil der i de fleste tilfælde være behandlingsalternativer i det nuværende sortiment.

Sagsforløb

I har den 22. juni 2021 ansøgt om generelt tilskud til Cystifos.

Jeres ansøgning blev forelagt for Medicintilskudsnævnet den 17. august 2021 og 25. oktober 2021.

I Medicintilskudsnævnets indstilling af den 23. november 2021 udtaler nævnet:

"Vi indstiller, at lægemidlet Cystifos ikke får generelt eller generelt klausuleret tilskud.

Vi vurderer, at der ved tildeling af generelt eller generelt klausuleret tilskud til Cystifos vil være risiko for, at lægemidlet anvendes som førstevalg ved akut, ukomplicerede urinvejsinfektioner i tilfælde, hvor der bør anvendes pivmecillinam eller alternativt nitrofurantoin eller trimethoprium.

Ved vores vurdering af, at pivmecillinam eller alternativt nitrofurantoin eller trimethoprium bør anvendes forud for fosfomycin, lægger vi vægt på, at fosfomycin ikke nævnes som et behandlingsalternativ i Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende urinvejsinfektioner² (2020), hvor det fremgår, at behandling med pivmecillinam er førstevalgsbehandling ved akut, ukompliceret urinvejsinfektion, og at nitrofurantoin og trimethoprium kan anvendes som førstevalgsbehandling ved penicillinallergi.

Behandling med fosfomycin anbefales i EAU Guidelines on Urological Infections (2021)⁴, som førstevalg sammen med pivmecillinam og nitrofurantoin. Vi lægger dog afgørende vægt på den nationale anbefaling fra Medicinrådet, som udtrykker den danske behandlingspraksis for behandling af ukomplicerede urinvejsinfektioner.

Vi lægger endvidere vægt på, at de lægevidenskabelige selskaber DSI og DSKM anbefaler, at Cystifos ikke anvendes som førstevalgsbehandling. DSI anfører i deres udtalelse, at fosfomycin kan anvendes i de tilfælde, hvor førstevalgspræparatet pivmecillinam ikke kan anvendes og DSKM anfører i deres udtalelse, at fosfomycin ikke er rutinebehandling og kan anvendes i de tilfælde, hvor behandling med førstevalgspræparaterne mecillinam og nitrofurantoin ikke kan anvendes.

Ved vores vurdering af, at der er risiko for, at Cystifos vil blive anvendt som førstevalg til behandling af urinvejsinfektioner i tilfælde, hvor der bør anvendes pivmecillinam eller alternativt nitrofurantoin eller trimethoprium, lægger vi vægt på,

at lægemidlet kan ordineres af alle læger, og at størrelsen af den patientgruppe, der behandles for akut, ukomplicerede urinvejsinfektioner er relativt stor sammenlignet med den patientgruppe, hvor Cystifos kan være et behandlingsalternativ.

Vi lægger endvidere vægt på, at Cystifos er éngangsbehandling, hvor andre præparater til behandling af ukomplicerede urinvejsinfektion administreres som en kur af 3-5 dages varighed, hvilket gør administrationen af Cystifos enklere. Vi vurderer endvidere, at lægerne er bekendt med førstevalgsbehandlingen af ukomplicerede urinvejsinfektioner, men at der alligevel er en risiko for, at lægerne på baggrund af deres behandlingserfaringer i relation til den enkelte patient eller andre patienter, kan være tilbøjelige til at tage Cystifos i anvendelse som førstevalg.

Vi vurderer, at der ikke er ganske særlige forhold, der gør sig gældende for Cystifos, der kan føre til et andet resultat. Vi kan endvidere ikke identificere bestemte sygdomme eller persongrupper, til behandling af hvilke, Cystifos opfylder kriterierne for generelt tilskud. Begrundelsen herfor er som ovenfor nævnt.

Afsluttende bemærkninger

Vi mener, at der vil være patienter, hvor Cystifos er et relevant behandlingsalternativ, når behandlingen foregår i overensstemmelse med udtalelserne fra DSI og DSKM. Vi anbefaler Lægemedelstyrelsen at bevilge enkelttilskud til disse patienter.”

Vi har den 23. november 2021 partshørt jer over Medicintilskudsnettets indstilling.

I skriver i jeres høringssvar af den 7. december 2021, at I anerkender, at pivmecillinam er førstevalg til behandling af akutte ukomplicerede urinvejsinfektioner men, at I mener, at der ikke er risiko for, at Cystifos anvendes som førstevalg. I henviser til de lave salgstal af Cystifos for 2020 og 2021, der efter jeres vurdering viser, at de praktiserende læger følger relevante behandlingsvejledninger og ikke er tilbøjelige til at ordinere Cystifos.

Begrundelse

Det fremgår af medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 2, at Lægemedelstyrelsen ved vurderingen af, om der skal ydes generelt tilskud til et lægemiddel, lægger vægt på, 1) om lægemidlet har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation, og 2) om lægemidlets pris står i rimeligt forhold til dets behandlingsmæssige værdi.

Der fremgår af § 1, stk. 3, at med mindre ganske særlige forhold gør sig gældende, ydes der ikke generelt tilskud til et lægemiddel, hvis

- 1) iværksættelse af behandling med lægemidlet kræver særlig undersøgelse og diagnosticering,
- 2) der er nærliggende risiko for, at lægemidlet vil blive anvendt uden for den godkendte indikation,
- 3) lægemidlet udelukkende eller overvejende anvendes til formål, hvortil der ikke med rimelighed kan forventes tilskud fra regionsrådet,
- 4) lægemidlets effekt ikke er klinisk dokumenteret,
- 5) der er risiko for, at lægemidlet anvendes som førstevalg, uanset dette efter Lægemedelstyrelsens vurdering ikke bør være tilfældet,
- 6) det er uafklaret, om eller hvornår lægemidlet skal anvendes som førstevalg,
- 7) der er nærliggende risiko for, at lægemidlet gøres til genstand for misbrug,

^a Bekendtgørelse nr. 1781 af 18. december 2018 om medicintilskud. Tilgængelig fra: <https://www.retsinformation.dk/eli/lt/2018/1781>

- 8) lægemidlet hovedsageligt anvendes i sygehusbehandling, eller
9) lægemidlet på grund af en særlig lægemiddelform ikke kan indtages af patienten selv.

Det følger af medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 4, at Lægemiddelstyrelsen i overensstemmelse med kriterierne fastsat i § 1, stk. 2 og 3, vurderer, om regionsrådets tilskud skal betinges af, at lægemidlet ordineres med henblik på behandling af bestemte sygdomme eller persongrupper (generelt klausuleret tilskud).

Cystifos opfylder ikke kriterierne for at få generelt tilskud eller generelt klausuleret tilskud.

Vi vurderer, i lighed med Medicintilskudsnet, at der ved tildeling af generelt eller generelt klausuleret tilskud til Cystifos vil være risiko for, at lægemidlet anvendes som førstevalg ved akutte ukomplicerede urinvejsinfektioner i tilfælde, hvor der bør anvendes pivmecillinam eller alternativt nitrofurantoin eller trimethoprium. Vi vurderer endvidere, at der ikke foreligger ganske særlige forhold, der kan føre til et andet resultat, og at Cystifos dermed med henvisning til medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 3, nr. 5, sammenholdt med stk. 4, ikke opfylder betingelserne for generelt eller generelt klausuleret tilskud.

Ved vores vurdering af, at fosfomycin ikke er førstevalgsbehandling, lægger vi vægt på, at de lægevidenskabelige selskaber DSI og DSKM fortsat anbefaler, at Cystifos ikke anvendes som førstevalg til behandling af akutte ukomplicerede urinvejsinfektioner. DSI anfører i deres udtalelse, at fosfomycin kan anvendes i de tilfælde, hvor førstevalgspræparatet pivmecillinam ikke kan anvendes. DSKM anfører, at fosfomycin kan anvendes i de tilfælde, hvor behandling med førstevalgspræparaterne pivmecillinam og nitrofurantoin ikke kan anvendes.

Vi har noteret os at behandling med fosfomycin anbefales som førstevalg sammen med pivmecillinam og nitrofurantoin i *EAU Guidelines on Urological Infections* (2021)⁴. Vi lægger dog afgørende vægt på de opdaterede udtalelser fra DSI og DSKM, der efter vores vurdering må anses for at udtrykke de gældende anbefalinger for behandling af akutte ukomplicerede urinvejsinfektioner i Danmark.

Ved vores vurdering af, at der er risiko for, at Cystifos vil blive anvendt som førstevalg til behandling af urinvejsinfektioner i tilfælde, hvor der bør anvendes pivmecillinam eller alternativt nitrofurantoin eller trimethoprium, lægger vi vægt på, at lægemidlet kan ordineres af alle læger, og at størrelsen af den patientgruppe, der behandles for akut ukompliceret urinvejsinfektion er relativt stor sammenlignet med den patientgruppe, hvor der ikke kan anvendes pivmecillinam eller alternativt nitrofurantoin eller trimethoprium. Vi vurderer, at lægerne for så vidt er bekendt med førstevalgsbehandlingen af ukomplicerede urinvejsinfektioner, men at der alligevel er en risiko for, at lægerne på baggrund af deres behandlingserfaringer i relation til den enkelte patient eller andre patienter, kan være tilbøjelige til at tage Cystifos i anvendelse som førstevalg. Dette kvalificeres af, at Cystifos er éngangsbehandling, hvor de øvrige lægemidler til behandling af ukompliceret urinvejsinfektion administreres som en kur af 3-5 dages varighed, hvilket gør administrationen af Cystifos enklere end de øvrige behandlinger.

Retsregler

Afgørelsen er truffet med hjemmel i medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 3, nr. 5, sammenholdt med stk. 4.

Bemærkninger til jeres hørings svar

Vi mener ikke, at salgstal fra en periode, hvor et lægemiddel ikke har generelt eller generelt tilskud, kan anvendes til støtte for, at der ikke er risiko for, at et lægemiddel vil blive anvendt u hensigtsmæssigt som førstevalg, hvis lægemidlet får generelt eller generelt klausuleret tilskud. Det ses ofte, at et lægemiddels tilskudsstatus har betydning for forbruget af lægemidlet. Vi vurderer i denne sag, at et generelt eller

generelt klausuleret tilskud øger risikoen for, at Cystifos anvendes til andre patienter end dem, det er anbefalet til.

Revurdering

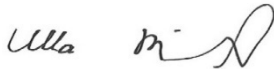
Afgørelsen er truffet på baggrund af oplysninger til rådighed på afgørelsestidspunktet. Hvis disse senere ændrer sig, kan Lægemiddelstyrelsen revurdere afgørelsen.

Tilskudsstatus for Cystifos bliver revurderet i forbindelse med den regelmæssige revurdering af lægemidlers tilskudsstatus.

Klagevejledning

I kan klage over denne afgørelse hos Sundhedsministeriet, Holbergsgade 6, 1057 København K, der dog ikke vurderer vores faglige skøn.

Med venlig hilsen



Ulla Kirkegaard Madsen
Sektionsleder

Referencer

¹ Produktresumé for Cystifos. Lægemiddelstyrelsen. 22. januar 2021. Offentliggjort 25. januar 2021. Besøgt 19. juli 2021. Tilgængelig fra: http://produktresume.dk/AppBuilder/logging_rect/http%253A%252F%252Fspcweb.dkma.dk%252FSPCREPL%252FHu-man%252FC%252FCystifos%252C%252520granu-lat%252520til%252520oral%252520opl%2525c3%2525b8sning%252520i%252520obrev%252520%2525203%252520g.docx?button=S%C3%B8g&entity_id=ed10321e8e7cf1e9738820ebfdb3&entity_type=productresum&q=cystifos&rank=0&type=&utf8=%E2%9C%93

² Medicinrådet. Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende urinvejsinfektioner. Version 1.1. Ikrafttrædelsesdato 10. februar 2020. Besøgt 19. juli 2021. Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/media/ucs4e4/medicinraadets-behandlingsvejledning-vedr-urinvejsinfektioner-vers-1-1_adlegacy.pdf

³ Medicinrådet. Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende urinvejsinfektioner. Hensigtsmæssig anvendelse af antibiotika i almen praksis og på hospital. Version 1.1. Ikrafttrædelsesdato 10. februar 2020. Besøgt 19. juli 2021. Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/media/1xvav3sp/baggrund-for-medicinraadets-behandlingsvejledning-vedr-urinvejsinfektioner-vers-1-1_adlegacy.pdf

⁴ G. Bonkat (Chair), R. Bartoletti, F. Bruyère, T. Cai, S.E. Geerlings, et al. European Association of Urology. EAU Guidelines. Urological Infections. Marts 2021. Side 14-15. Besøgt 19. juli 2021. Tilgængelig fra: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Urological-infections-2021.pdf>