



Vital Pharma Nordic Aps

Att.: Jens-Nikolaj Schøier

13. november 2024
Sagsnr. 2024083881

Reference ilt
T +45 20 45 63 12
E ilt@dkma.dk

Alkacit får generelt klausuleret tilskud

Afgørelse

Alkacit, tabletter med modificeret udløsning med indhold af kaliumcitrat i styrken 10 mEq (1.080 mg) får med virkning fra 09. december 2024 generelt klausuleret tilskud til følgende klausul:

"Behandling og forebyggelse af nyresten hos patienter, hvor udredning og behandling er iværksat af en speciallæge i urologi eller nefrologi".

Sagsfremstilling

I har den 29. august 2024 ansøgt om generelt tilskud til Alkacit, tabletter med modificeret udløsning med indhold af kaliumcitrat i styrken 10 mEq (herefter Alkacit).

Godkendt indikation

Alkacit er et alkaliserende lægemiddel og er indiceret til voksne til:

- behandling af patienter med nyresten og hypocitraturi eller kroniske calciumoxalatsten
- behandling og forebyggelse af tilbagevendende urinsyresten med eller uden calciumsten og cystinsten.
- behandling af renal tubulær acidose med calcium-nefrolithiasis.¹

Udleveringsgruppe

Alkacit fik markedsføringstilladelse den 13. februar 2024 og er markedsført i Danmark. Alkacit er placeret i udleveringsgruppe B.

Anbefalet dosis

Hos patienter med svær hypocitraturi (urincitrat <150 mg/dag) skal behandlingen indledes med en dosis på 60 mEq per dag (6 tabletter) fordelt over 3 indtag per dag.

Hos patienter med mild hypocitraturi (urincitrat >150 mg/dag) skal behandlingen indledes med en dosis på 30 mEq per dag (3 tabletter) fordelt over 3 indtag per dag.

Den maksimale dosis er 100 mEq per dag.¹

Generelt om nyresten

Nyresten består af udkrystalliserede salte, som kan sætte sig fast i urinlederne og helt eller delvist blokere for afløbet af urin. Nyresten dannes, når normalt opløselige salte eller affaldsstoffer i urinen overskrider deres maksimale opløselighed. Blokerende nyresten medfører typisk meget intense smerter i flanken.

Der findes flere typer af nyresten, hvor calciumoxalat- og calciumfosfat-sten er hyppigst forekommende.^{2,3}

I Danmark er incidensen af nyresten cirka 1-2 ud af 1.000 per år og en prævalens på 5-10%, hyppigst hos mænd. Nyresten rammer typisk aldersgruppen fra 30-50 år og over 50% af patienter vil opleve tilbagevendende dannelse af nyresten.^{2,3}

Hos de fleste personer (85%) kendes årsagen til nyresten ikke, hvilket betegnes idiopatisk calciumuroolithiasis. De resterende 15% har MIAF-uroolithiasis, som står for metabolisk, infektiøs eller anatomisk/funktionel årsag til nyresten.⁴ Følgende faktorer øger risikoen for nyresten: livsstilsbetingede sygdomme, som type 2-diabetes og metabolisk syndrom, for lidt væske, indtagelse af meget kød, infektioner eller misdannelser i urinvejene, og nyresten i nærmeste familie.³

Anbefalet behandling

Sundhedsstyrelsen (SST)

Af indsatser for Rationel Farmakoterapi (IRF) artikel *Håndtering af nyresten i almen praksis*⁴ fra 2019 fremgår, at basal udredning af nyresten kan varetages i almen praksis. Hvis der er gjort indledende behandling i primærsektoren, og kontrol CT-scanning viser, at stenen er passeret, afsluttes behandlingen og nonfarmakologiske tiltag anbefales som generel forebyggelse af nyrestensanfald. Nonfarmakologisk behandling består af væskeindtag (2-3 liter/døgn) og diureser på minimum 2,5 liter/døgn, begrænset indtag af animalsk protein, da stort indtag af animalsk protein medfører øget renal udskillelse af calcium og nedsat udskillelse af citrat, hvorved risikoen for dannelse af nyresten kan øges, og opretholdelse af normalt calciumindtag.

Mistanke om nyresten kan medføre henvisning til udredning i urologisk regi ved behov for bekræftende diagnostik, forebyggende behandling eller terapeutisk intervention. I tilfælde, hvor nyresten ikke er passeret eller hvor patienten har intraktable smerter, infektion i urinvejene og mistanke om eller kendt nyrefunktionspåvirkning, henvises patienten til urologisk afdeling for videre håndtering og udredning.

Den forebyggende behandling af nyresten retter sig mod den udløsende årsag og kan være indiceret ved manglende effekt af nonfarmakologiske tiltag, tilstedeværelse af kompliceret idiopatisk calcium- eller MIAF-uroolithiasis, og betragtes som en specialistopgave, hvor behandlingen som udgangspunkt iværksættes i urologisk regi.

Dansk Urologisk Selskab (DUS)

Dansk Urologisk Selskab henviser til behandlingsvejledningen *Urolithiasis guide based on Scandinavian guidelines*⁵ fra 2021.⁶

Scandinavian Cooperative Group for Urinary Stones

Ifølge den skandinaviske behandlingsvejledning *Urolithiasis guide based on Scandinavian guidelines*⁵ fra 2021 anbefales kaliumcitrat til patienter med kompliceret idiopatisk calciumuroolithiasis og hypocitrauri (lavt citratindhold i urin) og thiazid anbefales ved hypercalciuri (højt calciumindhold i urin). Valget af farmakologisk behandling af MIAF urolithiasis afhænger af den udløsende årsag og består typisk af alkaliserende lægemidler, for eksempel kaliumcitrat. Det anbefales generelt, at behandling med kaliumcitrat bør opretholdes som profylakse ved recidiv efter stenen er opløst/fjernet. Ved simpel idiopatisk calciumuroolithiasis anbefales almene kostråd, som for eksempel øget væskeindtag og reduktion i animalsk proteinindtag, og der er almindeligvis ikke indikation for medicinsk intervention. Behandlingsvejledningen anbefaler også kaliumcitrat til patienter med renal tubulær acidose.

European Association of Urology (EAU)

EAU's guideline *Urolithiasis*⁷ fra 2023 anbefaler brugen af basisk citrat, herunder for eksempel kaliumcitrat, i lighed med anbefalingerne for kaliumcitrat i den skandinaviske behandlingsvejledning *Urolithiasis guide based on Scandinavian guidelines*⁵.

Studier med kaliumcitrat

Alkacit er godkendt uden gennemførelse af nye kliniske studier, men ved udelukkende at referere til tidligere studier, lægemidlets velkendte effekt og brug i klinisk praksis gennem mere end 40 år^a.

Et Cochrane review⁸ undersøgte effekt og bivirkninger af citratsalte ved behandling og forebyggelse af calciumholdige nyresten hos voksne patienter. De fandt 7 randomiserede kliniske studier med i alt 477 patienter, hvoraf de fleste havde oxalatsten. Tre studier undersøgte kaliumcitrat versus placebo eller ingen behandling, tre studier undersøgte kaliumnatriumcitrat versus ingen behandling, og et studie undersøgte kaliummagnesiumcitrat versus placebo. Behandling med citrat viste i henholdsvis 4 og 7 studier en signifikant reduktion i størrelsen og dannelsen af nyresten sammenlignet med placebo eller ingen behandling.

Et prospektivt, randomiseret, singlecenter studie⁹ undersøgte effekten af kaliumcitrat sammenlignet med hydrochlorthiazid til forebyggelse af hypercalciuri hos voksne patienter. Inkluderet var 80 patienter med nyresten af calciumoxalat typen og hypercalciuri (målt på 24 timers urinanalyse), som havde gennemgået stenrelaterede procedurer, der havde gjort dem stenfri. Patienterne blev randomiseret 1:1 til enten hydrochlorthiazid 50 mg/dag eller kaliumcitrat 40 mEq/dag i 6 måneder. Niveaue af calcium i urinen blev signifikant reduceret i begge grupper, men der var ikke forskel grupperne imellem. Niveaue af citrat i urinen blev signifikant øget i begge grupper, og her var øgningen signifikant højere i gruppen behandlet med kaliumcitrat. Efter 12 måneder blev der ved ultralyd konstateret nye sten hos to patienter i hydrochlorthiazidgruppen og én patient i kaliumcitratgruppen.

Priser og behandlingsalternativer

Behandlingsprisen for Alkacit er 29,60 - 98,65 kr. per dag.

Alkacit er aktuelt det eneste markedsførte lægemiddel i Danmark med indhold af kaliumcitrat, der er godkendt til behandling og forebyggelse af visse former for nyresten og behandling af renal tubulær acidose og nyresten. Udover Alkacit findes der på det danske marked depotgranulat med indhold af kaliumcitrat og kaliumbikarbonat, som er godkendt til behandling af distal renal tubulær acidose hos voksne, unge og børn over 1 år og som har generelt klausuleret tilskud til: *"Patienter med distal renal tubulær acidose, hvor behandlingen er opstartet af en speciallæge i pædiatri, nefrologi eller urologi"*. Depotgranulatet koster 281,70-938,65 kr. per dag.

Enkelttilskud til Alkacit

Vi bevilger aktuelt enkelttilskud til Alkacit til behandling og forebyggelse af nyresten. Ansøgninger om enkelttilskud til Alkacit kommer primært fra urologiske afdelinger på sygehuse. Vi har tidligere bevilget enkelttilskud til Acalca, depottabletter med indhold af kaliumcitrat på udleveringstilladelse ud fra de samme enkelttilskudskriterier.

Vi har i 2024 hidtil bevilget 575 enkelttilskud til Alkacit til behandling og forebyggelse af nyresten. I de fleste tilfælde har patienterne i forvejen haft enkelttilskud til Acalca.

^a Ansøgning om generelt tilskud til Alkacit.

Sagsforløb

I har den 29. august 2024 søgt om generelt tilskud til Alkacit.

Jeres ansøgning blev forelagt for Medicintilskudsnævnet den 23. september 2024 og den 21. oktober 2024, hvor nævnet anbefalede, at Alkacit får generelt klausuleret tilskud.

I sin indstilling af den 22. oktober 2024 udtaler nævnet:

"Vi indstiller, at lægemidlet Alkacit får generelt klausuleret tilskud til følgende klausul:

"Behandling og forebyggelse af nyresten hos patienter, hvor udredning og behandling er iværksat af en speciallæge i urologi eller nefrologi".

Vi vurderer, at Alkacit har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation. Vi lægger i vores vurdering vægt på, at Alkacit er godkendt til behandling af patienter med nyresten og hypocitraturi eller kroniske calciumoxalatsten, til behandling og forebyggelse af tilbagevendende urinsyresten med eller uden calciumsten og cystinsten og til behandling af renal tubulær acidose med calcium-nephrolithiasis.¹ Vi lægger endvidere vægt på, at studier^{9,10} har vist at behandling med citrat signifikant reducerer dannelsen af og størrelsen på nyresten sammenlignet med placebo og signifikant øger niveauet af citrat i urinen.

Yderligere lægger vi vægt på, at kaliumcitrat ifølge Urolithiasis guide based on Scandinavian guidelines⁶ er anbefalet ved behandling og forebyggelse af nyresten hos patienter med kompliceret idiopatisk calcium urolithiasis og hypocitraturi, urinsyresten, cystinuri, primær hyperoxaluri og enterisk hyperoxaluri med samtidig metabolisk acidose og/eller hypocitraturi. Vi lægger endvidere vægt på, at basisk citrat, herunder for eksempel kaliumcitrat, ifølge European Association of Urology⁸ generelt er anbefalet ved behandling af urinsyresten og til forebyggelse af calciumoxalatsten og hypocitraturi, hypercalciuri, hyperuricosuri med eller uden hyperurikæmi, uratsyresten og cystinsten hos patienter i høj risiko for recidiv af nyresten, samt behandling af renal tubulær acidose.

Vi vurderer, at den behandlingsmæssige værdi af Alkacit ikke står i et rimeligt forhold til prisen for alle patienter omfattet af den godkendte indikation¹. Ved denne vurdering lægger vi vægt på, at det af den skandinaviske behandlingsvejledning⁶ fremgår, at der ved simpel idiopatisk calcium urolithiasis (ICU) almindeligvis ikke er indikation for farmakologisk behandling og patienterne anbefales i stedet at følge kostråd om øget væskeindtag og at reducere indtaget af animalske proteiner.

Vi vurderer, at behandlingsprisen på 29,60 - 98,65 kr. per dag for Alkacit alene står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi for patienter, hvor udredning og behandling er iværksat af en speciallæge i urologi eller nefrologi. Vi lægger ved denne vurdering vægt på, at Alkacit aktuelt er det eneste markedsførte lægemiddel i Danmark med indhold af kaliumcitrat, der er godkendt til behandling og forebyggelse af visse former for nyresten og behandling af renal tubulær acidose og nyresten. Vi lægger videre vægt på, at Sundhedsstyrelsen⁴ angiver, at patienter i visse tilfælde, for eksempel hvor nyrestenen ikke har passeret, kan henvises til videre håndtering og udredning i urologisk regi. Vi mener, at disse specialister har kendskab til lægemidlets anvendelse, og vi vurderer at patienter omfattet af ovennævnte klausul dermed udgør en velafgrænset gruppe for hvem den behandlingsmæssige værdi af Alkacit står i et rimeligt forhold til prisen.

Med det generelle klausulerede tilskud til Alkacit vurderer vi, at vi hensigtsmæssigt understøtter de forholdsregler, som er opstillet i anbefalingerne fra Sundhedsstyrelsen⁴ og den skandinaviske behandlingsvejledning⁶.

Vi vurderer, at der ikke er forhold, der gør sig gældende for Alkacit, som betyder, at lægemidlet ikke kan få generelt klausuleret tilskud til ovennævnte klausul⁷.

Vi har den 22. oktober 2024 partshørt jer over Medicintilskuds nævnets indstilling.

I har den 23. oktober 2024 svaret, at I accepterer nævnets indstilling.

Begrundelse

Det fremgår af medicintilskudsbekendtgørelsens^b § 1, stk. 2, at Lægemiddelstyrelsen 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, jf. dog stk. 3 og 4.

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

Det fremgår af § 1, stk. 4, at Lægemiddelstyrelsen i overensstemmelse med kriterierne fastsat i 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).

Vi har ved vores vurdering lagt vægt på Medicintilskuds nævnets indstilling, som den kommer til udtryk i nævnets indstilling af den 22. oktober 2024.

Vi finder, at Alkacit har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation og at behandlingsprisen på 29,60 - 98,65 kr. per dag står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi, og således opfylder kriterierne for generelt tilskud i medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 2, for patienter omfattet af Medicintilskuds nævnets forslag til klausul, som er *"behandling og forebyggelse af nyresten hos patienter, hvor udredning og behandling er iværksat af en speciallæge i urologi eller nefrolog"*.

^b Bekendtgørelse nr. 728 af 30. maj 2022 om medicintilskud. Tilgængelig fra: <https://www.retsinformation.dk/eli/ta/2022/728>

I vores vurdering lægger vi i lighed med Medicintilskudsnet vægt på, at Alkacit er godkendt til behandling af patienter med nyresten og hypocitraturi eller kroniske calciumoxalatsten, til behandling og forebyggelse af tilbagevendende urinsyresten med eller uden calciumsten og cystinsten og til behandling af renal tubulær acidose med calcium-nefrolithiasis.¹ Vi lægger endvidere vægt på, at studier^{8,9} har vist at behandling med citrat signifikant reducerer dannelsen af og størrelsen på nyresten sammenlignet med placebo og signifikant øger niveauet af citrat i urinen.

Yderligere lægger vi i lighed med Medicintilskudsnet vægt på, at kaliumcitrat ifølge *Urolithiasis guide based on Scandinavian guidelines*⁵ er anbefalet ved behandling og forebyggelse af nyresten hos patienter med kompliceret idiopatisk calciumrolithiasis og hypocitraturi, urinsyresten, cystinuri, primær hyperoxaluri og enterisk hyperoxaluri med samtidig metabolisk acidose og/eller hypocitraturi. Vi lægger endvidere vægt på anbefalingerne fra European Association of Urology⁷ om brugen af basisk citrat, herunder kaliumcitrat, som svarer til de skandinaviske anbefalinger.

Vi vurderer, at den behandlingsmæssige værdi af Alkacit ikke står i et rimeligt forhold til prisen for alle patienter omfattet af den godkendte indikation¹. Ved denne vurdering lægger vi i lighed med Medicintilskudsnet vægt på, at det af den skandinaviske behandlingsvejledning⁵ fremgår, at der ved simpel idiopatisk calciumrolithiasis almindeligvis ikke er indikation for farmakologisk behandling og patienterne anbefales i stedet at følge kostråd om øget væskeindtag og at reducere indtaget af animalske proteiner.

Vi vurderer i lighed med Medicintilskudsnet, at behandlingsprisen på 29,60 - 98,65 kr. per dag for Alkacit står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi for patienter, hvor udredning og behandling er iværksat af en speciallæge i urologi eller nefrologi. For disse patienter finder vi således, at Alkacit opfylder kriteriet for generelt tilskud i medicinbekendtgørelsens § 1, stk. 2, nr. 2.

Vi lægger ved denne vurdering vægt på, at Alkacit aktuelt er det eneste markedsførte lægemiddel i Danmark med indhold af kaliumcitrat er godkendt til behandling og forebyggelse af visse former for nyresten og behandling af renal tubulær acidose og nyresten. Vi lægger videre vægt på, at Sundhedsstyrelsen⁴ angiver, at patienter i visse tilfælde, for eksempel hvor nyrestenen ikke har passeret, kan henvises til videre håndtering og udredning i urologisk regi.

Vi lægger endvidere vægt på, at nettet vurderer, at speciallæger i urologi og nefrologi har kendskab til anvendelsen af Alkacit. Med betingelsen om, at udredning og behandling af nyresten skal være iværksat af en speciallæge i urologi eller nefrologi vurderer vi, at behandling med Alkacit alene vil blive iværksat for patienter, hvor non-farmakologisk tiltag er utilstrækkelig, og således for patienter, for hvem vi vurderer, at prisen står i rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi.

Vi vurderer i lighed med Medicintilskudsnet, at vi med generelt klausuleret tilskud til Alkacit understøtter de forholdsregler, som fremgår i anbefalingerne fra såvel Sundhedsstyrelsen⁴ som den skandinaviske behandlingsvejledning⁵, bedst muligt.

Vi finder, at der ikke i øvrigt foreligger omstændigheder, der ifølge medicinbekendtgørelsens § 1, stk. 3, medfører, at der ikke kan ydes generelt klausuleret tilskud til Alkacit til patienter omfattet af klausulen.

Retsregler

Afgørelsen er truffet med hjemmel i § 1, stk. 2, nr. 1 og 2, sammenholdt med stk. 4, i medicintilskudsbekendtgørelsen^o.

* * *

Revurdering

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

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

Klagevejledning

I kan klage over denne afgørelse hos Indenrigs- og Sundhedsministeriet, Slotsholmsgade 10-12, 1216 København K, der dog ikke vurderer vores faglige skøn.

Med venlig hilsen



Iben Lund Thonesen
Teamleder

Referencer

- ¹ Produktresumé for Alkacit. Lægemiddelstyrelsen. Offentliggjort 14. oktober 2024. Besøgt 23. oktober 2024. Tilgængelig fra: https://produktresume.dk/AppBuilder/going_redirect/https%253A%252F%252Fspcweb.produktresume.dk%252FSPCREPL%252FHuman%252FA%252FAlkacit%252C%252520tabletter%252520med%252520modificeret%252520udl%2525c3%2525b8sning%25252010%252520mEq.docx?button=search&entity_id=c6115378aa4f0ffcea8164926dcb8ac9&entity_title=Alkacit%2C+tabletter+med+modificeret+udl%C3%B8sning+10+mEq.docx&entity_type=produktresume&q=Alkacit&rank=0&type=&utf8=%E2%9C%93
- ² Nyre- og uretersten. Pro.medicin.dk. Opdateret 1. juli 2024. Besøgt 23. oktober 2024. Tilgængelig fra: <https://pro.medicin.dk/Sygdomme/Sygdom/318343>
- ³ Nyresten, en oversigt. Patienthåndbogen. Opdateret 20. juli 2023. Besøgt 23. oktober 2024. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/borger/patienthaandbogen/nyrer-og-urinveje/sygdomme/nyresten/nyresten-en-oversigt/>
- ⁴ Håndtering af nyresten i almen praksis. Indsatser for Rationel Farmakoterapi. Sundhedsstyrelsen. Opdateret 28. marts 2019. Besøgt 23. oktober 2024. tilgængelig fra: <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2019/Rationel-Farmakoterapi-3-2019/Haandtering-af-nyresten-i-almen-praksis>
- ⁵ Urolithiasis guide based on Scandinavian guidelines. Scandinavian Cooperative Group for Urinary Stones. 2021. Besøgt 23. oktober 2024. Tilgængelig fra: <https://www.urolithiasisguide.com/>
- ⁶ Urolithiasis. Dansk Urologisk Selskab. 2021. Besøgt 23. oktober 2024. tilgængelig fra: <https://www.urologi.dk/aktuelle-retningslinjer/benign-urologi/>
- ⁷ European Association of Urology. *Urolithiasis*. 2023. Besøgt 23. oktober 2024. Tilgængelig fra: https://docred-strapi-cms-prod.s3.sa-east-1.amazonaws.com/Guidelines_f12095da26.pdf
- ⁸ Phillips R, Hanchanale VS, Myatt A, Somani B, Nabi G, Biyani CS. Citrate salts for preventing and treating calcium containing kidney stones in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Oct 6;2015(10):CD010057.
- ⁹ Solak V, Gökçe Mİ, Yaman Ö. Potassium citrate vs. hydrochlorothiazide to reduce urinary calcium excretion in calcium oxalate stone patients with hypercalciuria: a prospective randomized study. *Int Urol Nephrol*. 2021 Sep;53(9):1791-1796.