

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

Sagsnr. 2021064029 (LMST)
Sagsnr. 2021070576 (MTN)
Den 23. november 2021

Medicintilskudsnetts indstilling – Cystifos

Nordic Prime ApS har den 22. juni 2021 ansøgt om generelt tilskud til Cystifos.

Lægemiddelstyrelsen har anmodet om vores vurdering af ansøgningen.

Sagen blev behandlet på vores møder den 17. august 2021 og 25. oktober 2021.

Vi indstiller under henvisning til de kriterier, der gælder ved afgørelse af, om der skal ydes generelt tilskud til et lægemiddel, at lægemidlet:

Cystifos
(granulat til oral opløsning, i brev, med indhold af fosfomycintrometamol i styrken 3 g)

ikke får generelt eller generelt klausuleret tilskud.

Godkendt indikation og udlevering

Cystifos er ifølge produktresuméet¹ indiceret til behandling af akut, ukompliceret cystitis hos voksne og unge kvinder.

Cystifos er placeret i udleveringsgruppe B.

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

Dosis

3 gram fosfomycin én gang¹.

Behandlingsvejledninger

Medicinrådet

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

Tabel 1. Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende urinvejsinfektioner (2020)²

Anbefaling	Lægemiddel 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 E. coli 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, fluoroquinoloner 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).

Tablet 3. Udvalgte lægemidler til behandling af urinvejsinfektioner.

Lægemiddel (handelsnavn)	Indikation*	Tilskudsstatus	Pris per kur (kr.)** [styrke]
Fosfomycin, granulat til oral opløsning i brev (Cystifos)	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 nitro- furantoinfølsomme bakterier.		52,80 [50 mg]
Trimethoprim, filmovertrukne tabletter og oral suspension	Urinvejsinfektioner forårsaget af tri- methoprimfølsomme 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 trimethoprim 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 anbefalede på vores møde den 17. august 2021, at Lægemiddelstyrelsen indhentede udtalelser fra Dansk Selskab for Infektionsmedicin (DSI) og Dansk Selskab for Klinisk Mikrobiologi (DSKM) til brug for vores 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 sulfapræparater 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 over-

for de nævnte stoffer er imidlertid fortsat lav. Derudover vil der i de fleste tilfælde være behandlingsalternativer i det nuværende sortiment.

Begrundelse

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 urinvejsinfektioner*² (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 Lægemiddelstyrelsen at bevilge enkelttilskud til disse patienter.

Med venlig hilsen



Palle Mark Christensen

Referencer

- ¹ Produktresumé for Cystifos. Lægemiddelstyrelsen. 22. januar 2021. Offentliggjort 25. januar 2021. Besøgt 19. juli 2021. Tilgængelig fra: http://produktresume.dk/AppBuilder/logging_redirect/http%253A%252F%252Fspcweb.dkma.dk%252FSPCR EPL%252FHuman%252FC%252FCystifos%252C%252520granulat%252520til%252520oral%252520opl%2525c3%2525b8sning%252520i%252520brev%252520%2525203%252520g.docx?button=S%C3%B8g&entity_id=ed10321e8eeffe7cf1e9738820ebfdb3&entity_type=productresume&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/ucsly4e4/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>