



Nigaard Pharma AS
Att. Christina Kuljis

31. januar 2018
Sagsnr. 2017043151

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

Monurol får ikke generelt tilskud

Afgørelse

Monurol, granulat til oral opløsning med indhold af fosfomycin i styrken 3 g får *ikke* generelt tilskud.

Sagsfremstilling

I har ansøgt om generelt tilskud til Monurol den 26. april 2017.

Monurol er godkendt til behandling af *"Ukomplicerede urinvejsinfektioner hos voksne kvinder forårsaget af fosfomycinfølsomme bakterier"*.

Der er udført sammenlignende studier over for ciprofloxacin, norfloxacin og sulfamethoxazol, der ikke viser signifikant forskellig effekt mellem disse lægemiddelstoffer og fosfomycin. Der er ikke udført sammenlignende kliniske effektstudier over for de lægemidler, som anbefales til behandling af ukompliceret urinvejsinfektion (UVI) i Danmark, herunder pivmecilinam, sulfametizol eller trimethoprim¹, som vi mener er de relevante komparatorer.

Undervejs i sagsbehandlingen har vi på anbefaling fra Medicintilskuds-nævnet indhentet en udtalelse fra Dansk Selskab for Klinisk Mikrobiologi (DSKM) om, 1) der er risiko for udvikling af resistens ved behandling af UVI med fosfomycin samt 2) hvor i behandlingsalgoritmen for ukompliceret UVI fosfomycin bør indplaceres.

DSKM svarede blandt andet: *"Forekomst af resistens overfor fosfomycin er generelt lav, men det giver anledning til bekymring, at der er konstateret en markant stigning i resistensforekomst overfor fosfomycin i områder med stort forbrug af stoffet"*. DSKM svarede endvidere: *"Fosfomycin er blandt få tilbageværende behandlingsmuligheder af multiresistente Gram negative bakterier. Grundet risiko for resistensudvikling og med henblik på at bevare mulighed for at behandle alvorlige infektioner forårsaget af multiresistente bakterier, bør fosfomycin trometamol til behandling af ukomplicerede urinvejsinfektioner forbeholdes situationer, hvor der overhovedet ikke foreligger andre perorale behandlingsmuligheder. Behandlingen bør styres på specialniveaueu"*.

Jeres ansøgning med samtlige bilag, Lægemiddelstyrelsens medicinske sagsfremstilling og prisoversigt samt udtalelsen fra DSKM blev forelagt for Medicintilskuds-nævnet, som i sin indstilling af 6. september 2017 udtaler: *"...der er risiko for, at Monurol vil blive anvendt til patienter, som ikke forinden er forsøgt behandlet med pivmecillinam, sulfametizol og eventuelt trimetoprim (ved sulfa- og penicillinallergi)¹, som er førstevalgsbehandling af ukompliceret UVI eller hvor der er påvist resistens over for disse. Vi har ved vores vurdering lagt vægt på udtalelsen fra DSKM, der anbefaler, at behandling med fosfomycin forbeholdes til situationer, hvor der ikke findes andre perorale behandlingsmuligheder. Vi har derudover lagt vægt på, at Sundheds- og Ældreministeriet - med input fra blandt andet Det Nationale Antibiotikaråd - i juli 2017 har udgivet en national handlingsplan for anvendelse af anti-*

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S
Denmark
T +45 44 88 95 95
E dkma@dkma.dk
LMST.DK

¹ <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/nyrer-og-urinveje/tilstande-og-sygdomme/infektioner/cystit-ukompliceret/>

biotika til mennesker² med tre konkrete mål, som skal nedsætte det danske antibiotikaforbrug til mennesker – og dermed resistensudviklingen – frem mod 2020. De første to mål retter sig mod forbruget af antibiotika i primærsektoren, herunder de alment praktiserende læger, de privatpraktiserende læger og vagtlægerne, hvor langt den overvejende del af antibiotikaen bliver udskrevet. Vi ønsker med vores indstilling at støtte op om denne handlingsplan”. Nævnet anbefaler med denne begrundelse, at Monurol ikke får generelt tilskud.

Vi har modtaget en henvendelse fra flere speciallæger i blandt andet klinisk mikrobiologi og infektionsmedicin (herefter benævnt Niels Frimodt-Møller m fl), som beder Lægemedelstyrelsen genoverveje at yde tilskud til fosfomycin. Niels Frimodt-Møller m fl skriver blandt andet, at ”....vi i Danmark har behov for flere antibiotika til brug mod UVI i praksis, og helst antibiotika, der stort set kun bruges til behandling af UVI – og ikke i landbruget; og helst ikke et fluorokinolon.

...

Vi er - baseret på erfaringen fra andre lande med udbredt brug af Fosfomycin - ikke enige i vurderingen af, at Fosfomycin har en høj risiko for resistensudvikling og kun bør bruges på specialistniveau. Fosfomycin vil i vore øjne være et udmærket alternativ til pivmecilliam i praksis, men selvfølgelig skal resistensen monitoreres fx via DANMAP, så der kan gribes ind, hvis det går galt”.

Vi har spurgt DSKM, om henvendelsen fra Niels Frimodt-Møller m fl. giver anledning til kommentarer fra selskabets side. Selskabet har svaret: ”Undertegnede mener fortsat ikke, at det vil være klogt at frigive fosfomycin til empirisk behandling af ukomplicerede urinvejsinfektioner. Det ville dog helt klar vil være af stor værdi, at have stoffet til rådighed til behandling af ukomplicerede urinvejsinfektioner hvor anden relevant peroral behandlingsmodalitet ikke foreligger. Der skal være maksimal fokus på at bevare fosfomycins effekt til behandling af alvorlige infektioner med multiresistente bakterier” og derfor mener de, at ”det ikke er risikoen værd at tage denne chance, og at vi lige nu bør iagttage et forsigtighedsprincip i forhold til fri empirisk behandling”. Selskabet giver udtryk for, at bestyrelsen i DSKM er splittede på dette område, men at tre af selskabets fem bestyrelsesmedlemmer herunder formanden for DSKM og formanden for DSKM's resistensudvalg fastholder deres anbefaling til Lægemedelstyrelsen.

I jeres hørings svar af 10. november 2017 skriver I blandt andet, at DSKM fremhæver et enkelt studie, der har påvist stigende forekomst af fosfomycin resistens, men at dette ikke er det generelle billede, hvis man ser på de lande, hvor fosfomycin anvendes som førstelinjebehandling af UVI. Derudover skriver I, at det ikke er jeres opfattelse at generelt tilskud til Monurol er i strid med Det Nationale Antibiotikaråds arbejde med at nedbringe antibiotikaforbrug og resistensudvikling, da tilgang til Monurol kan føre til en mindsket anvendelse af sulfamethizol, trimethoprim og nitrofurantoin.

Henvendelsen fra Niels Frimodt-Møller m fl, det seneste svar fra DSKM samt jeres hørings svar blev forelagt for Medicintilskudsnævnet 19. december 2017. Med henvisning til, at 3 af selskabets 5 bestyrelsesmedlemmer herunder formanden for DSKM og formanden for DSKM's resistensudvalg fastholder deres rådgivning til Lægemedelstyrelsen, fastholder Medicintilskudsnævnet sin indstilling af 6. september 2017, hvor nævnet med henvisning til den ovenfor citerede begrundelse anbefaler, at Monurol ikke får generelt tilskud.

Begrundelse

Vi lægger vægt på nævnets indstilling og finder med samme begrundelse, at der er risiko for, at lægemidlet vil blive ordineret til patienter, der ikke forinden er forsøgt behandlet med pivmecillinam, sulfametzol og eventuelt trimethoprim, som er førstevalgsbehandling af ukompliceret UVI i Danmark eller hvor, der er påvist resi-

²https://www.sst.dk/da/nyheder/2017/~/_/media/031F24D886C84FF3B55FABF7F5AAE54E.ashx

stens over for disse lægemiddelstoffer. Vi har derudover lagt vægt på udtalelsen fra DSKM, hvor det fremgår: *"Der skal være maksimal fokus på at bevare fosfomycins effekt til behandling af alvorlige infektioner med multiresistente bakterier"* og derfor mener selskabet, at *"det ikke er risikoen værd at tage denne chance, og at vi lige nu bør iagttage et forsigtighedsprincip i forhold til fri empirisk behandling"*. Vi finder, at et generelt tilskud til Monurol vil medføre risiko for, at Monurol vil blive udskrevet som førstevalg til behandling af UVI og dette mener vi vil være uhenigtsmæssigt i relation til risikoen for udvikling af resistens. Vi finder ikke, at der foreligger ganske særlige forhold, der kan føre til et andet resultat.

Vi kan med henvisning til ovenstående endvidere ikke identificere bestemte sygdomme eller persongrupper til behandling af hvilke, Monurol opfylder kriterierne for generelt tilskud.

Monurol opfylder således ikke kriterierne for generelt, herunder generelt klausuleret, tilskud.

Bemærkninger til jeres høringssvar

I skriver i jeres høringssvar og medsender et bilag som dokumentation herfor, at der ikke generelt er problemer med resistens i de lande, hvor fosfomycin anvendes som førstelinjebehandling af UVI.

I skriver derudover, at det er jeres opfattelse, at generelt tilskud til Monurol kan føre til en mindsket anvendelse af sulfamethizol, trimethoprim og nitrofurantoin og dermed støttes Antibiotikarådets arbejde med at nedbringe resistensudvikling.

Vi hæfter os ved, at DSKM i sit seneste svar har oplyst, at *"Fosfomycin er blandt de få antibiotika, der fortsat har væsentlig aktivitet overfor CPE (carbapenemaseproducerende enterobakterier). Dette giver fosfomycin en særstatus, da det undertiden er det eneste aktive antibiotikum over for disse ekstremt multiresistente bakterier. De klinisk mikrobiologiske afdelinger i Danmark har allerede set tilfælde af CPE, der var resistens overfor alle antibiotika undtagen fosfomycin. Derfor mener en stor del af de kliniske mikrobiologer at fosfomycin er et antibiotikum der bør værnes særligt om"*. DSKM skriver desuden, at *"Der skal være maksimal fokus på at bevare fosfomycins effekt til behandling af alvorlige infektioner med multiresistente bakterie"* og *"at vi lige nu bør iagttage et forsigtighedsprincip i forhold til fri empirisk behandling"*. Vi anbefaler derfor, at læger søger om enkelttilskud til Monurol til patienter med ukompliceret UVI, der ikke kan behandles med førstevalgsbehandling fx pivmecillinam, sulfamethizol og eventuelt trimethoprim eller hvor der er påvist resistens over for disse lægemiddelstoffer.

Lovgrundlag

Afgørelsen er truffet med hjemmel i sundhedslovens³ § 152, stk. 1, jf. § 144, stk. 1 og stk. 2, jf. § 1, stk. 3, nr. 5, og stk. 4, i medicintilskudsbekendtgørelsen⁴.

* * *

Sagsforløb og tilskudsnotat

Vi vedlægger et tilskudsnotat, hvoraf Lægemiddelstyrelsens afgørelse samt sagsforløbet fremgår.

³ lovbekendtgørelse nr. 1188 af 24. september 2016

⁴ bekendtgørelse nr. 671 af 3. juni 2016 om medicintilskud

Revurdering

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

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

Klagevejledning

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

Med venlig hilsen



Ulla Kirkegaard Madsen