

Referat af Medicintilskudsnævnets møde nr. 557

Tid og sted:

Mødet fandt sted i Lægemiddelstyrelsen, mandag den 24. februar 2025

I mødet deltog:

Nævnsmedlemmer:

Palle Mark Christensen (formand) – deltog under punkt 1 og 2.1
Janne Unkerskov
Kristian Karstoft (Danske Regioner)
Lone Baandrup
Nina Bjarnason
Søren Boesgaard
Allan Flyvbjerg (patient- og forbrugerrepræsentant)

Følgende nævnsmedlemmer havde meldt afbud:

Michael Røder – havde sendt skriftlige voteringer til mødet

Sekretariat:

Annika Singh
Freja Hemmingsen Sørup
Ghousia Javid
Iben Lund Thonesen
Jonas Fløche Vestergaard
Jonas Sindal Blohm
Kim Helleberg Madsen
Mitra Salout
Morten Krydsfeldt
Safiye Özer
Ulla Kirkegaard Madsen
Stine Olsen Lundberg

Referent:

Iben Lund Thonesen

Dagsorden for mødet:

Punkt 1 – Generelt

1. Referat af møde nr. 555 og nr. 556
2. Meddelelser fra formanden
3. Meddelelser fra sekretariatet

Punkt 2 – Ansøgninger om generelt tilskud

1. Ansøgning om generelt tilskud til Methenamine hippurate "EQL Pharma", tabletter
 - *Habilitet*
 - *Vurdering af ansøgning om generelt tilskud*
2. Ansøgning om generelt tilskud til Abbonate (tranylcypromin), filmovertrukne tabletter
 - *Habilitet*

- *Vurdering af ansøgning om generelt tilskud*
- 3. Ansøgning om generelt tilskud til Nilemdo (bemdedoinsyre), filmovertrukne tabletter
 - *Habilitet*
 - *Vurdering af ansøgning om generelt tilskud*
- 4. Ansøgning om generelt klausuleret tilskud til Nerbutix (flucloxacillin), pulver til oral opløsning til følgende klausul: "Patienter, der vejer ≤30 kg med mistænkt eller bekræftet stafylokokætiologi, hud og bløddelsinfektioner, infektioner i knogler og led, infektioner i nedre luftveje, inklusive pneumoni og pulmonal forværring hos patienter med cystisk fibrose."
 - *Habilitet*
 - *Vurdering af høringssvar*

Punkt 3 – Individuelle tilskudsansøgninger

Punkt 4 – Eventuelt

Meddelelser og beslutninger truffet på mødet:

Ad 1 – Generelt

1. Referat af møde nr. 555 og 556
Referaterne blev godkendt uden bemærkninger.
2. Meddelelser fra formanden
Formanden orienterede om, at man er i gang med at planlægge et møde mellem det nye formandskab for Medicinrådet og Medicintilskudsnævnets formand.
3. Meddelelser fra sekretariatet
Sekretariatet orienterede om, at Lægemiddelstyrelsen med virkning fra 3. marts 2025 ændrer tilskudsklausulen for Buccolam mundhulevæske i den høje styrke 10 mg/2 ml og andre mundhulevæsker i styrken 10 mg, der kan substitueres med Buccolam. Ændringen sker som led i en indikationsudvidelse, hvor voksne nu også er omfattet. Den nye tilskudsklausul lyder således: "Behandling af langvarige, akutte konvulsive anfald hos børn fra 10 år, unge og voksne med epilepsi".

Ad 2 – Ansøgning om generelt tilskud

1. Ansøgning om generelt tilskud til Methenamine hippurate "EQL Pharma"

Habilitet: Nævnets medlemmer oplyste, at de ikke havde tilføjelser til deres habilitetserklæringer. Nævnet vurderede, at samtlige medlemmer var habile og kunne rådgive Lægemiddelstyrelsen i denne sag.

Vurdering af ansøgning: Nævnet anbefaler Lægemiddelstyrelsen, at Methenamine hippurate "EQL Pharma", tabletter får generelt klausuleret tilskud til: "*Voksne patienter med recidiverende symptomatiske urinvejsinfektioner, hvor øvrige relevante tiltag er forsøgt. Behandlingen skal seponeres ved utilstrækkelig effekt efter 6-12 måneder*".

Nævnet har i denne vurdering lagt vægt på følgende:

Nævnet vurderer, at Methenamine hippurate har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation. Nævnet lægger i sin vurdering vægt på, at Methenamine hippurate er godkendt til voksne og børn fra 6 år som langsigtet terapi til forebyggelse af tilbagevendende blærebetændelse (eventuelt efter indledende behandling med passende

kemoterapeutisk middel), til profylakse hos patienter med indbyggede katetre, til profylakse mod indførelsen af infektion i urinvejene under instrumentelle procedurer og til behandling af asymptomatisk bakteriuri.

Nævnet lægger også vægt på, at to systematiske reviews konkluderer, at methenamin kan være en veltolereret, effektiv og antibiotikasparende behandling til indikationen. Nævnet er opmærksomme på, at forfatterne til det seneste review fra 2023 konkluderede, at data om klinisk effekt og sikkerhed stadig er begrænset, selvom der i de seneste år er tilkommet ny evidens. De studier, som indgår i reviewet, er relativt små og metodemæssigt særdeles heterogene både hvad angår de inkluderede patienter og behandlingslængden.

I vurderingen lægger nævnet desuden vægt på, at DSAM skriver, at der er evidens for, at Haiprex (methenamin), lokaløstrogen, øget vandindtag og post-coitalantibiotika forebygger recidiverende UVI. Yderligere lægger nævnet vægt på, at NICE anbefaler, at man overvejer behandling med methenaminhippurat som et alternativ til daglig profylakse med antibiotika hos kvinder, transmænd og non-binære med et kvindeligt urinsystem med recidiverende UVI (i de nedre urinveje), som ikke er gravide, hvor adfærdsmæssige og personlige hygiejneforanstaltninger, vaginalt østrogen eller enkeltdosis antibiotikaprofylakse ikke har haft tilstrækkelig effekt.

Nævnet vurderer, at den behandlingsmæssige værdi af Methenamine hippurate ikke står i et rimeligt forhold til prisen for alle patienter omfattet af den godkendte indikation, navnlig ikke ved behandling af asymptomatisk bakteriuri og behandling af børn. Ved sin vurdering i forhold til asymptomatisk bakteriuri lægger nævnet vægt på, at det af Lægehåndbogen fremgår, at asymptomatisk bakteriuri er en ufarlig tilstand, som kun behandles hos gravide og nogle børn. I forhold til behandling af børn lægger nævnet vægt på, at det af Lægehåndbogen^{Fejl! Bogmærke er ikke defineret.} fremgår, at forebyggende behandling med antibiotika hos børn bør opstartes af pædiater og at Lægehåndbogen ikke nævner methenaminhippurat som en behandlingsmulighed hos børn.

I forhold til indikationen profylaktisk anvendelse af Methenamine hippurate mod indførelse af infektion i urinvejene under instrumentelle procedurer, mener nævnet, at lægemidlet hovedsageligt anvendes i sygehusbehandling, da nævnet antager, at lægen iværksætter den nødvendige behandling i umiddelbar forlængelse af proceduren og at der ikke efterfølgende er behov for behandling af patienten.

Nævnet vurderer, at behandlingsprisen for Methenamine hippurate alene står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi for voksne patienter med recidiverende symptomatiske urinvejsinfektioner, hvor øvrige relevante tiltag er forsøgt og hvor effekten af behandlingen revurderes efter 6-12 måneder for at sikre, at behandling med Methenamine hippurate seponeres hos patienter med utilstrækkelig effekt. Nævnet lægger her vægt på, at NICE skriver, at lægen bør revurdere behandlingen indenfor 6 måneder og derefter hver 12. måned.

Nævnet forventer, at et generelt klausuleret tilskud til Methenamine hippurate kan bidrage til at reducere forbruget af antibiotika og derved forebygge antibiotikaresistens, som af WHO er udpeget som en af de største nuværende trusler mod verdensbefolkningens sundhed.

2. Ansøgning om generelt tilskud til Abbonate

Habilitet: Nævnets medlemmer oplyste, at de ikke havde tilføjelser til deres habilitetserklæringer. Nævnet vurderede, at samtlige medlemmer var habile og kunne rådgive Lægemiddelstyrelsen i denne sag.

Vurdering af ansøgning: Nævnet anbefaler Lægemiddelstyrelsen, at Abbonate ikke får generelt tilskud.

Nævnet har i denne vurdering lagt vægt på følgende:

Nævnet begrundet sin indstilling med, at behandlingsprisen for en typisk vedligeholdelsesdosis af Abbonate ikke står i rimeligt forhold til dets behandlingsmæssige værdi, når behandlingen stilles over for behandling med isocarboxazid.

Der er ikke udført sammenlignende studier med tranylcypromin og isocarboxazid, men en metaanalyse fra 2017 viser, at effekten af tranylcypromin er sammenlignelig med andre MAO-hæmmere. Nævnet lægger derfor til grund for sin vurdering, at effekten af tranylcypromin er sammenlignelig med effekten af isocarboxazid.

Nævnet lægger i sin vurdering vægt på, at RADS behandlingsvejledning angiver, at MAO-hæmmere ikke anbefales rutinemæssigt på grund af risikoen for alvorlige interaktioner, herunder serotonergt syndrom ved skift fra andre antidepressiva og som udgangspunkt kun anbefales, når øvrige behandlingsmuligheder er udtømte, særligt ved behandlingsresistent depression. Nævnet vurderer, at såvel isocarboxacid som tranylcypromin kan være relevant behandling hos voksne patienter med behandlingsresistent svær depression, hvor passende behandling med to standard-antidepressiva (herunder tricykliske antidepressiva) og augmentation med f.eks. lithium gav et utilstrækkeligt behandlingsrespons. Med udgangspunkt i, at effekten af tranylcypromin er sammenlignelig med effekten af isocarboxazid, og grundet den højere pris for Abbonate, vurderer nævnet dog, at patienter med behandlingsresistent depression med behov for en MAO-hæmmer som udgangspunkt bør behandles med det billigere isocarboxazid.

I vurderingen af, om prisen for Abbonate står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi, har nævnet overvejet, om der er behandlingsmæssige fordele ved behandling med tranylcypromin frem for isocarboxazid, herunder om bivirkningsprofilerne for de to MAO-hæmmere er forskellige. Nævnet finder ikke, at der på nuværende tidspunkt er tilstrækkelig dokumentation til sikkert at adskille bivirkningsprofilen for tranylcypromin fra andre MAO-hæmmere. Nævnet vurderer samlet set, at der ikke er væsentlige forskelle eller fordele ved tranylcypromin, der kan retfærdiggøre den højere pris for Abbonate sammenlignet med isocarboxazid.

Når nævnet stiller ovenstående over for behandlingsprisen for en typisk vedligeholdelsesdosis af Abbonate, finder nævnet samlet set, at prisen for Abbonate ikke står i rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi.

3. Ansøgning om generelt tilskud til Nilemdo

Habilitet: Nævnets medlemmer oplyste, at de ikke havde tilføjelser til deres habilitetserklæringer. Nævnet vurderede, at samtlige medlemmer var habile og kunne rådgive Lægemiddelstyrelsen i denne sag.

Vurdering af ansøgning: Nævnet anbefaler Lægemiddelstyrelsen, at Nilemdo får generelt klausuleret tilskud til: *"Patienter, der ikke har nået behandlingsmålet for LDL på maksimalt tolereret dosis af atorvastatin eller rosuvastatin i kombination med ezetimib, eller som har dokumenteret statinintolerans (har afprøvet mindst tre forskellige statiner i laveste dosis med langsom optrapning) og ikke har nået behandlingsmålet for LDL med ezetimib alene".*

Nævnet har i denne vurdering lagt vægt på følgende:

Nævnet begrundet sin ansøgning med, at Nilemdo har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation og at den behandlingsmæssige værdi for Nilemdo står i rimeligt forhold til prisen, når lægemidlet anvendes til patienter omfattet af nævnets forslag til klausul.

I sin vurdering af, at Nilemdo har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt, lægger nævnet vægt på, at Nilemdo er godkendt til behandling af *primær hyperkolesterolæmi eller blandet dyslipidæmi* som supplement til diæt i kombination med et statin eller et statin med andre lipidsænkende lægemidler, hos personer, der ikke kan opnå de ønskede mål for LDL-kolesterol med den maksimalt tolererede dosis af et statin, samt godkendt til behandling af *patienter*

med konstateret eller med høj risiko for aterosklerotisk kardiovaskulær sygdom til reducere af kardiovaskulær risiko ved sænkning af LDL, som et supplement til korrektion af andre risikofaktorer hos patienter, der får den maksimale tolererede dosis af et statin med eller uden ezetimib, samt alene eller i kombination med ezetimib hos patienter, der er statinintolerante, eller for hvem et statin er kontraindiceret.

Nævnet lægger endvidere vægt på, at studier viser, at bempedoinsyre alene eller i tillæg til ezetimib medfører en signifikant reduktion af LDL-kolesterol på 15,1% - 28,5% hos patienter med aterosklerotisk kardiovaskulær sygdom og/eller heterozygot familiær hyperkolesterolemie, som er i maksimalt tolereret statinbehandling eller som er statinintolerante sammenlignet med placebo. Nævnet lægger også vægt på, at bempedoinsyre medfører en signifikant reduktion af MACE hos patienter med statinintolerans og aterosklerotisk kardiovaskulær sygdom eller høj kardiovaskulær risiko sammenlignet med placebo.

Der er for nuværende ingen danske behandlingsvejledninger, der nævner bempedoinsyre, hvorfor nævnet har lagt vægt på anbefalingerne fra European Society of Cardiology, hvor bempedoinsyre i tillæg til ezetimib anbefales til statinintolerante patienter med aterosklerotisk perifer arteriel og aortasygdom (PAAD) og høj kardiovaskulær risiko eller kronisk koronart syndrom, som ikke når behandlingsmålet for LDL med ezetimib. European Society of Cardiology angiver, at tillæg af bempedoinsyre bør overvejes hos patienter med kronisk koronart syndrom, der ikke når behandlingsmålet for LDL ved kombinationsbehandling med statin og ezetimib i maksimalt tolererede doser. Nævnet bemærker dog, at der er begrænset evidens for at anbefale tillæg af bempedoinsyre til patienter med kronisk koronart syndrom, da data stammer fra ekspertkonsensus og/eller mindre studier, retrospektive studier og/eller registerundersøgelser.

Nævnet vurderer, at behandlingsprisen per daglig dosis for Nilemdo alene står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi for patienter omfattet af nævnets forslag til klausul: *"Patienter, der ikke har nået behandlingsmålet for LDL på maksimalt tolereret dosis af atorvastatin eller rosuvastatin i kombination med ezetimib, eller som har dokumenteret statinintolerans (har afprøvet mindst tre forskellige statiner i laveste dosis med langsom optrapning) og ikke har nået behandlingsmålet for LDL med ezetimib alene"*.

Ansøger har søgt om generelt tilskud, hvilket betyder, at alle patienter omfattet af den godkendte indikation vil være omfattet af et sådant generelt uklausuleret tilskud. Nævnet vurderer imidlertid, at behandlingsprisen for Nilemdo ikke står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi for patienter, der har forsøgt behandling med de mindre potente statiner, simvastatin eller pravastatin. Ved sin vurdering lægger nævnet vægt på anbefalingerne fra Dansk Cardiologisk Selskab og Dansk Selskab for Almen Medicin om at anvende de mest potente statiner, atorvastatin eller rosuvastatin, som førstevalg. Nævnet vurderer også, at behandlingsprisen for Nilemdo ikke står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi for patienter med mistænkt, men ikke dokumenteret, statinintolerans, idet statinintolerans i studierne blev defineret som patienter, der ikke kan tage statiner på grund af uacceptable bivirkninger.

Nævnet finder udelukkende, at behandling med Nilemdo er rationel for patienter med forhøjet LDL-kolesterol med behov for medicinsk behandling, der, inden behandling med bempedoinsyre iværksættes, har forsøgt billigere anbefalet behandling med et af de mest potente statiner, atorvastatin eller rosuvastatin, i kombination med ezetimib, som i monoterapi koster 0,37-1,78 kr. per daglig dosis.

I forhold til patienter med statinintolerans finder nævnet udelukkende, at behandling med Nilemdo er rationel for patienter, der har afprøvet mindst tre forskellige statiner i laveste dosis med langsom optrapning for at dokumentere, at patienten reelt har statinintolerans og derudover præciserer nævnet i klausulen, at disse patienter ikke har nået behandlingsmålet for LDL med ezetimib alene. Dette er i overensstemmelse med de gældende behandlingsvejledninger fra Dansk Cardiologisk Selskab, Dansk Selskab for Almen Medicin og Medicinrådet. I sit klausulforslag præciserer vi, at patienten skal have dokumenteret statinintolerans, da en

statusartikel fra Ugeskrift for læger fra 2015 om statinintolerans i register- og observationsstudier har fundet, at der er en prævalens på 7-29% af statinassocierede muskelgener, og at patienter, som har disse gener, i højere grad er tilbøjelige til at afbryde deres behandling. Incidensen af bivirkninger synes imidlertid at være højere i klinisk praksis, hvor især muskelgener kan være en klinisk udfordring. Derudover skriver Dansk Cardiologisk Selskab, at klager over bivirkninger ved statinbehandling er en udfordring i klinisk praksis, ligesom Medicinrådet skriver, at der i klinisk praksis er et varierende antal patienter i behandling med statin, som oplever dårligt definerede muskelrelaterede smerter, andet ubehag eller andre generende bivirkninger, hvilket medfører ophør med statinbehandling. Det er derfor afgørende, at statinintoleransen er dokumenteret hos hver enkelt patient.

Nævnet har i sit klausulforslag ikke præciseret, om patienterne har primær hyperkolesterolemie, blandet hyperkolesterolemie eller etableret kardiovaskulær sygdom, da behandlingsvejledningerne anbefaler, at alle patienter med behov for medicinsk behandling forsøger de mest potente statiner og ezetimib, uanset årsagen til det forhøjede LDL-kolesterol. Det afgørende er, at patienten ikke har nået behandlingsmålet for LDL for den konkrete indikation på den anbefalede behandling.

Nævnet er opmærksomme på, at anionbytteren colestyramin har klausuleret tilskud til *"Patienter med behandlingskrævende hyperlipidæmi, hvor statinbehandling har vist sig utilstrækkelig, eller hvor patienten ikke tåler statiner"* og at denne behandling, som anbefales af Dansk Cardiologisk Selskab som 3. valg efter statin og ezetimib, koster 17,44 – 34,88 kr. per daglig dosis. Da de gældende behandlingsvejledninger ikke nævner bempedoinsyre og da effekten af colestyramin og bempedoinsyre formentlig er på niveau med hinanden - reducerer LDL med henholdsvis 14-35% (24% i gennemsnit) og 18-25% - og da behandlingspriserne for de to lægemidler i øvrigt er på niveau med hinanden, finder nævnet ikke, at patienterne skal forsøge behandling med anionbytter, før patienten kan få tilskud til bempedoinsyre.

Nævnet anbefaler, at Lægemiddelstyrelsen følger forbruget af Nilemdo, herunder om behandling med Nilemdo bliver iværksat udenfor nævnets forslag til klausul til patienter, der ikke har forsøgt de mest potente statiner eller patienter, hvor statinintolerans ikke er dokumenteret ved afprøvning af mindst tre forskellige statiner i laveste dosis med langsom optrapning.

Nævnet anbefalede desuden, at Lægemiddelstyrelsen revurderer tilskudsklausulen for lægemidler med indhold af colestyramin, så klausulen er i overensstemmelse med de gældende anbefalinger om at anvende et af de mest potente statiner, atorvastatin og rosuvastatin, og ezetimib inden tillæg af colestyramin.

4. Ansøgning om generelt tilskud til Nerbutix

Habilitet: Nævnets medlemmer oplyste, at de ikke havde tilføjelser til deres habilitetserklæringer. Nævnet vurderede, at samtlige medlemmer var habile og kunne rådgive Lægemiddelstyrelsen i denne sag.

Vurdering af høringssvar: Nævnet anbefaler Lægemiddelstyrelsen, at Nerbutix får generelt klausuleret tilskud til: *"Behandling af mistænkt eller bekræftet stafylokokinfektion hos børn, der vejer op til 20 kg, samt hos børn der vejer mellem 20 og 30 kg, hvor behandling med dicloxacillin og flucloxacillin i fast formulering ikke er mulig."*

Nævnet har i denne vurdering lagt vægt på følgende:

Nævnet vurderer, at Nerbutix har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation og at den behandlingsmæssige værdi for Nerbutix står i rimeligt forhold til prisen, når lægemidlet anvendes til patienter omfattet af ovenstående klausul.

I sin vurdering lægger nævnet vægt på, at Nerbutix er godkendt til behandling af børn og voksne med mistænkt eller bekræftet stafylokokinfektion. Nævnet finder, at behandlingsprisen for Nerbutix er forholdsvis høj, men vurderer samtidig, at nævnets forslag til klausul omfatter en patientgruppe, som i dag ikke kan behandles med eksisterende markedsførte formuleringer, hvorfor nævnet finder, at behandlingsprisen for disse patienter står i rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi.

For børn, der vejer op til 20 kg, lægger nævnet vægt på, at de øvrige lægemiddelformer med beta-lactamase-stabile penicilliner på det danske marked er formuleret som tabletter og kapsler, hvilket ikke giver samme mulighed for korrekt dosering per kg kropsvægt, som denne orale opløsning giver mulighed for. Ved vurderingen har nævnet lagt vægt på, at produktresuméet for dicloxacillin kapsler angiver, at kapslerne skal synkes hele samt at produktresuméet for flucloxacillin tabletter angiver, at tabletterne kan deles i to lige store doser. Disse forhold betyder, at dicloxacillin kapsler og flucloxacillin tabletter ikke kan dosisjusteres til mindre børn.

For børn, der vejer mellem 20 og 30 kg, finder nævnet, at den behandlingsmæssige værdi udelukkende står i rimeligt forhold til prisen for børn, hvor behandling med beta-lactamase-stabile penicilliner i fast formulering ikke er mulig. Nævnet vurderer, at de børn, der kan indtage flucloxacillin tabletter eller dicloxacillin kapsler, bør behandles med disse lægemidler, da behandlingsprisen er meget lavere sammenlignet med Nerbutix. Nævnet vurderer, at det er muligt med flucloxacillin tabletter at give den korrekte dosis tre gange dagligt ved at dele tabletter på 500 mg, 750 mg og 1000 mg til børn, der vejer mellem 20 og 30 kg.

Nævnet vurderer, at der ikke er andre forhold, der gør sig gældende for Nerbutix, som betyder, at lægemidlet ikke kan få generelt klausuleret tilskud til ovennævnte klausul.

Nævnet anbefaler, at Lægemiddelstyrelsen følger forbruget og regionernes udgifter til tilskud til Nerbutix.

Ad 3 – Individuelle tilskudsansøgninger

Nævnet behandlede i alt 38 ansøgninger, som Lægemiddelstyrelsen havde forelagt for nævnet. Nævnet anbefalede i 9 af ansøgningerne, at Lægemiddelstyrelsen laver en bevilling, i 22 af ansøgningerne, at der gives afslag og i 7 af ansøgningerne, at der indhentes yderligere oplysninger.

Ad 4 – Eventuelt

Der var intet under dette punkt.

På nævnets vegne

Palle Mark Christensen
Formand