



MSD Danmark

Att.: Maja Holm Vinfeldt

12. september 2024  
Sagsnr. 2024051826

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

## Lyfnua får ikke generelt klausuleret tilskud

### Afgørelse

Lyfnua, tabletter med indhold af gefaxipant i styrken 45 mg får *ikke* generelt klausuleret tilskud.

### Sagsfremstilling

I har den 14. maj 2024 ansøgt om generelt klausuleret tilskud til Lyfnua, tabletter med indhold af gefaxipant i styrken 45 mg, til følgende klausul:

- *Patienten optræder klinisk med kronisk hoste (vedvarende hoste i 8 uger eller mere) og*
- *hvor der er foretaget CT af thorax med henblik på udelukkelse af lungecancer, bronkiektasier og interstielle lungesygdomme og*
- *hvor mulige "alarming tegn"\* er udelukket og*
- *der er udført spirometrisk vurdering af lungefunktionen inklusiv reversibilitet og*
- *total IgE samt test for de hyppigste inhalationsallergener (fx græs, birk og husstøv) er udført og*
- *der er indhentet CRP samt eosinofiltal og*
- *at velkendte hoste fremkaldende foranstaltninger (eksempelvis ACE inhibitorer) er vurderet som årsag til opstået hoste.*

*\*hæmoptyse, dyspnø, feber, brystmerter og vægttab, der kan indikere alvorlig underliggende lidelse (som defineret i ERS guidelines).*

### Markedsføringstilladelse og udlevering<sup>1</sup>

Lyfnua fik markedsføringstilladelse den 22. november 2023, er aktuelt markedsført i Danmark og er placeret i udleveringsgruppe A.

### Godkendt indikation<sup>1</sup>

Lyfnua er godkendt til voksne til behandling af refraktær eller uforklarlig kronisk hoste.

### Anbefalet dosis<sup>1</sup>

Den anbefalede dosis er 45 mg 2 gange dagligt.

### Anbefalet behandling

#### Lægehåndbogen

Lægehåndbogen skriver om *Hoste*<sup>2</sup>, at hoste er en meget udbredt konsultationsårsag i almen praksis. Kronisk hoste defineres ved at have stået på i længere end 8 uger og kan skyldes kronisk bronkitis (rygere), KOL, astma, ACE-hæmmer, postinfektøs hoste (f.eks. efter mycoplasmainfektion), postnasal dryp fra sinusitis, gastroøsofageal reflux og lungekræft. Blandt patienter, som ikke ryger eller bruger ACE-

hæmmer, er astma herunder eosinofil bronkitis, postnasal dryp fra sinusitis og reflux nogle af de hyppigste årsager til tør hoste.

Behandlingen er afhængig af hostens årsag.

- Hostemedicin kan dæmpe generende tør natlig hoste (effekten er dog usikker)
- Ved akut bronkitis anbefales rigelig væsketilførsel, eventuelt hostedæmpende medicin, beta2-agonist, inhaleret glukokortikoid (effekten er dog omstridt)
- Ved bakteriel infektion gives antibiotika
- Ved astma intensiveres den antiastmatiske behandling

Som led i udredningen og behandlingen af kronisk hoste med normal røntgen af thorax kan følgende tiltag være aktuelle:

- Postnasalt dryp syndrom – forsøg eventuelt detumescerende næsespray
- Hosteudløst astma - forsøg bronkodilatator og inhaleret kortikosteroid. Behandling med inhaleret kortikosteroid er mest virksom blandt patienter med eosinofili og høj fraktion af ekshaleret nitrogenoxid (FeNO)
- Gastroøsofageal refluxsyndrom - forsøg antirefluxbehandling med protonpump hæmmere i relativ høj dosis i 4-8 uger eventuelt suppleret med andre antirefluxmidler.

### Studier

COUGH-1 og COUGH-2<sup>1,3,4</sup> er to randomiserede, placebokontrollerede, dobbelt-blindede fase III studier, der undersøgte effekten af gefapixant sammenlignet med placebo hos voksne patienter med kronisk hoste. Inkluderet var voksne patienter med enten refraktær kronisk hoste eller uforklarlig kronisk hoste, som var diagnosticeret for mindst et år siden. Refraktær kronisk hoste (RCC)<sup>5,6</sup> blev defineret som en vedvarende hoste hos patienter med komorbiditet relateret til hoste fx gastroøsofageal reflux, astma eller allergisk rhinitis på trods af adækvat udredning og behandling gennem mindst to måneder. Uforklarlig kronisk hoste (UCC)<sup>5,6</sup> blev defineret som en kronisk hoste hos patienter uden hosterelaterede følgesygdomme. Eksklusionskriterier var substantielle abnormaliteter på røntgen/CT af thorax, aktiv eller nylig rygning, behandling med ACE-inhibitorer inden for tre måneder og en FEV<sub>1</sub>/FVC-ratio <60%.

Studierne varede 52 uger og var ens bortset fra, at endepunkterne blev opgjort efter henholdsvis 12 uger (COUGH-1) og 24 uger (COUGH-2). Patienterne blev randomiseret 1:1:1 til enten gefapixant 15 mg x 2 dagligt, gefapixant 45 mg x 2 dagligt eller placebo og behandlingerne var blindet alle 52 uger.

Henholdsvis 730 (COUGH-1) og 1314 (COUGH-2) patienter blev inkluderet. Gennemsnitsalderen var 59 år, 75% var kvinder og patienterne havde i gennemsnit haft kronisk hoste i 11,2-11,6 år. Af patienterne havde 58,6-63,1% RCC og de hyppigste hosterelaterede følgesygdomme var astma (40,2-40,7%), gastroøsofageal reflux (40,3-40,5%) og allergisk rhinitis (14,5-19,7%). 52-59,7% havde tidligere fået syrehæmmende behandling, 27,6-34,5% havde fået lægemidler mod inflammation eller infektion og 38,7-48,6% havde fået analgetika inklusiv codein og morfin.

For det primære endepunkt, reduktion i 24-timers hostehyppighed (host per time) målt med optageenhed efter henholdsvis 12 og 24 ugers behandling, sås en signifikant større effekt af gefapixant 45 mg x 2, som reducerede 24-timers hostehyppigheden med henholdsvis 18,52% (COUGH-1) og 13,29% (COUGH-2) sammenlignet med placebo. Den numeriske gennemsnitlige reduktion i antal host per time

for gefapixant sammenlignet med placebo var i COUGH-1; 11,19 (baseline 18,24) vs. 12,50 (baseline 22,83) () og i COUGH-2; 11,72 (baseline 19,48) vs. 11,14 (baseline 18,55). Effekten af gefapixant 15 mg x 2 var ikke signifikant forskellig fra placebo.

Der var en række sekundære endepunkter. Hostehyppigheden i patienternes vågne timer blev reduceret med 15,5-17,7% i gefapixant-gruppen i forhold til placebo, hvilket kun var signifikant i COUGH-1. Andelen af patienter, der opnåede en reduktion på mindst 30% i 24-timers hostehyppighed, var numerisk størst i gruppen, der fik gefapixant 45 mg x 2 sammenlignet med placebomen forskellene var ikke statistisk signifikante. Andelen af patienter, der opnåede  $\geq 1,3$  points ændring i Leicester Cough Questionnaire (LCQ)<sup>a</sup>, hvilket regnes for den mindste klinisk relevante forskel, var størst i gruppen, der fik gefapixant 45 mg x 2 sammenlignet med placebo, men forskellen var kun statistisk signifikant i COUGH-2.

I forhold til den store placeboeffekt i COUGH-studierne, skriver ansøger, at det er velkendt, at man ser store placeboeffekter i studier, hvor det undersøgte kan påvirkes gennem bevidst kontrol (moduleres af hjernen) såsom smerter, migræne og hosterefleksen. Ansøger skriver endvidere, at da placebo ikke er en etisk mulighed som behandling, bør man se på den samlede effekt af lægemidlet som den reelle effekt og ikke kun på den effekt, der ses udover placeboeffekten<sup>b</sup>. Den kliniske assessment rapport diskuterer ikke placeboeffekten, men konkluderer at der, på trods af det store placeborespons, demonstreres en klinisk signifikant effekt i forhold til placebo<sup>3</sup>.

Studie MK-7264-043<sup>7</sup> er et randomiseret, placebokontrolleret, dobbeltblindet fase IIIb studie, som undersøgte effekten af gefapixant sammenlignet med placebo, hos voksne patienter med RCC eller UCC diagnosticeret indenfor 12 måneder. Eksklusionskriterier var de samme som i COUGH-1 og 2.

Studiet varede 12 uger samt 2 ugers follow-up. 415 patienter blev inkluderet og randomiseret 1:1: til enten gefapixant 45 mg x 2 dagligt eller placebo. Gennemsnitsalderen var 52,5 år, 65% var kvinder og patienterne havde i gennemsnit haft kronisk hoste i 7,2-7,3 måneder. 68,9-72,8% havde RCC og de hyppigste hosterelaterede komorbiditeter var astma (39,2-44,7%), reflux (29,2-30,6%), allergisk rhinitis (16,3-17%) og kronisk gastrit (11,0-17,0%).

For det primære endepunkt, ændring i LCQ fra baseline til uge 12, viste gefapixant en signifikant forbedring af hoste-specifik livskvalitet sammenlignet med placebo (4,34 vs. 3,59).

#### Pris

Behandlingsprisen for Lyfnua er 34,85 kr. per dag.

Der er markedsført flere lægemidler til behandling af hoste, som koster 2,38-70,52 kr. per dag.

#### Sagsforløb

I har den 14. maj 2024 søgt om generelt klausuleret tilskud til Lyfnua til følgende klausul:

- *Patienten optræder klinisk med kronisk hoste (vedvarende hoste i 8 uger eller mere) og*

<sup>a</sup> Hoste-specifik livskvalitet spørgeskema med tre domæner (fysisk, psykisk og social) og med en total score mellem 3 og 21, hvor højere score antyder bedre livskvalitet<sup>3</sup>.

<sup>b</sup> Klinisk assessment rapport vedhæftet ansøgningen.

- hvor der er foretaget CT af thorax med henblik på udelukkelse af lungecancer, bronkiektasier og interstitielle lungesygdomme og
- hvor mulige "alarmingende tegn"\* er udelukket og
- der er udført spirometrisk vurdering af lungefunktionen inklusiv reversibilitet og
- total IgE samt test for de hyppigste inhalationsallergener (fx græs, birk og husstøv) er udført og
- der er indhentet CRP samt eosinofiltal og
- at velkendte hoste fremkaldende foranstaltninger (eksempelvis ACE inhibitorer) er vurderet som årsag til opstået hoste.

\*hæmoptyse, dyspnø, feber, brystsmerte og vægttab, der kan indikere alvorlig underliggende lidelse (som defineret i ERS guidelines).

Jeres ansøgning blev forelagt for Medicintilskudsnettet den 17. juni 2024, hvor nettet anbefalede, at Lyfnua ikke får generelt klausuleret tilskud.

I indstillingen udtaler nettet:

"Vi begrundet vores indstilling med, at prisen for Lyfnua ikke står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi for patienter omfattet af den ansøgte klausul og at der – såfremt Lyfnua fik generelt klausuleret tilskud til denne klausul - er risiko for, at Lyfnua anvendes som førstevalg til patienter, der ikke opfylder samtlige forhold i klausulen.

I vores vurdering af, at prisen for Lyfnua ikke står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi, har vi lagt vægt på lægemidlets relativt høje behandlingspris på 34,85 kr. per dag sammenholdt med, at behandling med gefaxipant i kliniske studier har vist en meget begrænset effekt på kronisk hoste. Således viste COUGH-1 og -2 studierne en signifikant forskel i reduktion i 24-timers hostehyppighed (opgjort som host/time) på 18,52% og 13,29% ved behandling med gefaxipant 45 mg 2 gange daglig sammenlignet med placebo, men med et højt placeborenspons. Vi noterer os endvidere, at den absolutte gennemsnitlige reduktion i host per time var numerisk større ved placebo end for gefaxipant i COUGH-1 og at den signifikante forskel dermed skyldes forskel i baseline.

I relation til Lyfnuas meget begrænsede effekt og relativt høje pris, mener vi, at billigere behandling mod hoste som eksempelvis codein tabletter, der koster 2,38-7,14 kr. per dag, bør afprøves hos alle patienter, før behandling med Lyfnua iværksættes.

Vi vurderer endvidere, at der - hvis lægemidlet blev bevilget generelt klausuleret tilskud til den ansøgte klausul - ville være risiko for, at gefaxipant ville blive anvendt til patienter, der ikke opfylder alle forhold i den foreslåede tilskudsklausul.

Ved vurderingen af risiko for anvendelse som førstevalg har vi lagt vægt på, at hoste er en meget udbredt konsultationsårsag i almen praksis, hvilket også bekræftes af Lægehåndbogen, og der derfor potentielt er tale om en stor patientgruppe. Vi lægger desuden vægt på, at der er tale om en kompliceret klausul, hvorfor der efter vores vurdering vil være risiko for, at det ikke afklares, om alle forhold i klausulen er opfyldt for alle patienter. Dette gælder eksempelvis CT-skanning af thorax, som kræver henvisning til sygehus. Endelig lægger vi vægt på, at det er begrænset, hvad der findes af effektive behandlinger mod hoste, hvorfor vi vurderer, at der vil være en stor efterspørgsel blandt både læger og patienter efter et nyt middel mod hoste samt, at Lyfnua er placeret i udleveringsgruppe A, hvilket betyder, at lægemidlet kan udskrives af alle læger. Vi vurderer, at der ikke foreligger ganske særlige forhold, der kan føre til et andet resultat.

*Vi kan ikke identificere andre bestemte sygdomme eller persongrupper, til behandling af hvilke, Lyfnua opfylder kriterierne for generelt klausuleret tilskud. Begrundelsen herfor er som ovenfor nævnt.”*

Vi sendte nævnets indstilling i høring hos jer den 11. juli 2024.

Vi modtog jeres høringssvar den 12. august 2024, hvor I skriver, at I noterer jer, at Medicintilskudsnævnet anbefaler, at behandling med codein tabletter bør afprøves hos alle patienter, før behandling med Lyfnua iværksættes. I skriver, at I undrer jer over anbefalingen, da codein er en behandling, som ifølge ERS guideline om diagnosticering og behandling af kronisk hoste generelt set ikke anbefales pga. den individuelle genetisk-bestemte variabilitet i metabolismen af stoffet (CYP2D6) og som konsekvens heraf, uforudsigelighed omkring behandlingsrespons og bivirkninger. I skriver også, at overlæge og professor Peter Lange adresserer samme på pro.medicin.dk, hvor det fremgår, at codein bør undgås ved kronisk hoste pga. risiko for eufomani og bivirkninger.

Endeligt skriver I, at I gerne vil opfordre til, at Lægemiddelstyrelsen publicerer kriterier, som kunne hjælpe lægerne til at søge om individuelt tilskud, ligesom I har set det for andre lægemidler.

### **Begrundelse**

Det fremgår af medicintilskudsbekendtgørelsens<sup>c</sup> § 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.

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 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).

Vi finder, at Lyfnua ikke opfylder kriterierne for generelt klausuleret tilskud til den klausul, som I har søgt om generelt klausuleret tilskud.

Vi vurderer, at prisen for Lyfnua ikke står i et rimeligt forhold til lægemidlets behandlingsmæssige værdi for patienter omfattet af den ansøgte klausul.

Vi lægger ved vores vurdering vægt på Medicintilskudsnevnets indstilling af den 10. juli 2024.

Vi lægger i lighed med Medicintilskudsnevnet vægt på, at behandlingsprisen for Lyfnua på 34,85 kr. per dag er relativt høj sammenholdt med, at behandling med gefaxipant i kliniske studier har vist en meget begrænset effekt på kronisk hoste. COUGH-1 og -2 studierne viste en signifikant forskel i reduktion i 24-timers hostehyppighed (opgjort som host/time) på 18,52% og 13,29% ved behandling med gefaxipant 45 mg 2 gange daglig sammenlignet med placebo. Vi lægger også vægt på, at der var et højt placeborespons i studierne og endeligt lægger vi vægt på, at den absolutte gennemsnitlige reduktion i host per time var numerisk større ved placebo end for gefaxipant i COUGH-1 og at den signifikante forskel dermed skyldes forskel i baseline.

Vi finder derudover, at hvis lægemidlet blev bevilget generelt klausuleret tilskud til den ansøgte klausul ville der være risiko for, at gefaxipant ville blive anvendt til patienter, der ikke opfylder alle forhold i den foreslåede tilskudsklausul.

I vores vurdering af risikoen for at Lyfnua anvendes som førstevalg, har vi lagt vægt på nævnets indstilling, hvor det fremgår, at hoste er en meget udbredt konsultationsårsag i almen praksis, hvilket også bekræftes af Lægehåndbogen, og der derfor potentielt er tale om en stor patientgruppe. Vi lægger i lighed med nævnet vægt på, at der er tale om en kompliceret klausul, hvorfor der vil være risiko for, at det ikke afklares, om alle forhold i klausulen er opfyldt for alle patienter. Dette gælder eksempelvis CT-skanning af thorax, som kræver henvisning til sygehus. Hertil kommer, at det er begrænset, hvad der findes af effektive behandlinger mod hoste, hvorfor vi vurderer, at der vil være en stor efterspørgsel blandt både læger og patienter efter et nyt middel mod hoste samt, at Lyfnua er placeret i udleveringsgruppe A, hvilket betyder, at lægemidlet kan udskrives af alle læger.

Vi finder ikke, at der foreligger ganske særlige forhold, der kan føre til et andet resultat, og vi kan ikke identificere andre bestemte sygdomme eller persongrupper til behandling af hvilke, Lyfnua opfylder kriterierne for generelt tilskud. Begrundelsen herfor er som ovenfor nævnt.

### **Kommentarer til jeres høringssvar**

I jeres høringssvar skriver I, at I undrer jer over, at Medicintilskudsnevnet anbefaler, at behandling med codein tabletter bør afprøves hos alle patienter, før behandling med Lyfnua iværksættes.

I forbindelse med revurdering af tilskudsstatus for opioider har nævnet anbefalet Lægemiddelstyrelsen, at codein skal miste generelt tilskud. Nævnet skriver i referatet af deres møde afholdt den 26. august 2024, at codein generelt ikke er anbefalet i behandlingen af kronisk hoste på grund af mindre forudsigelig behandlingsrespons samt bivirkningsprofil som følge af stor variation i omsætningen i kroppen. Nævnet skriver endvidere, at opioider på grund af risiko for eufomani og bivirkninger bør undgås ved kronisk hoste af ukendt årsag. Kun hos patienter med invaliderende hoste kan codein være nødvendig i lav dosering. Vi er enige med Medicintilskudsnevnet, hvorfor det ikke vil være en betingelse for at få enkelttilskud til Lyfnua, at patienterne har forsøgt behandling med codein.

## Retsregler

Afgørelsen er truffet med hjemmel i medicintilskuds bekendtgørelsens § 1, stk. 2, nr. 2 og stk. 3, nr. 5, sammenholdt med stk. 4.

## Revurdering

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

Tilskudsstatus for LYFNUA 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



Ulla Kirkegaard Madsen  
Sektionsleder

## Referencer

<sup>1</sup> Produktresumé for Lyfnua. European Medicines Agency. Offentliggjort 29. september 2023. Besøgt 20 juni 2024. Tilgængelig fra: [https://www.ema.europa.eu/da/documents/product-information/lyfnua-epar-product-information\\_da.pdf](https://www.ema.europa.eu/da/documents/product-information/lyfnua-epar-product-information_da.pdf)

<sup>2</sup> Hoste. Lægehåndbogen. Senest opdateret 26. januar 2024, tilgået 6. Juni 2024, tilgængelig fra <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/lunger/symptomer-og-tegn/hoste/>

<sup>3</sup> Lyfnua Public Assessment Report. EMA. 29. september 2023. Tilgået 22. maj 2024. Tilgængelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lyfnua-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lyfnua-epar-public-assessment-report_en.pdf)

<sup>4</sup> McGarvey LP, Birring SS, Morice AH, Dicipinigitis PV, Pavord ID et al. Efficacy and safety of gefapixant, a P2X<sub>3</sub> receptor antagonist, in refractory chronic cough and unexplained chronic cough (COUGH-1 and COUGH-2): results from two double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet*. 2022 Mar 5;399(10328):909-923.

<sup>5</sup> Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC, Boulet LP, Braman SS, Brightling CE, Brown KK, Canning BJ, Chang AB, Dicipinigitis PV, Eccles R, Glomb WB, Goldstein LB, Graham LM, Hargreave FE, Kvale PA, Lewis SZ, McCool FD, McCrory DC, Prakash UBS, Pratter MR, Rosen MJ, Schulman E, Shannon JJ, Hammond CS, Tarlo SM. Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006 Jan;129(1 Suppl):1S-23S.

<sup>6</sup> Gibson P, Wang G, McGarvey L, Vertigan AE, Altman KW, Birring SS; CHEST Expert Cough Panel. Treatment of Unexplained Chronic Cough: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016 Jan;149(1):27-44.

<sup>7</sup> McGarvey L, Sher M, Shvarts YG, Lu S, Wu WC, Xu P, Schelfhout J, La Rosa C, Nguyen AM, Reyfman PA, Afzal AS. The Efficacy and Safety of Gefapixant in a Phase 3b Trial of Patients with Recent-Onset Chronic Cough. *Lung*. 2023 Apr;201(2):111-118.