

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

Sagsnr. 2022070874 (LMST)
Sagsnr. 2022070875 (MTN)
Den 9. september 2022

Medicintilskudsnetts indstilling – Xonvea

CampusPharma AB har den 8. juli 2022 ansøgt om generelt tilskud til lægemidlet Xonvea.

Xonvea fik markedsføringstilladelse den 20. juli 2022¹ og forventes markedsført i Danmark oktober 2022.

Lægemiddelstyrelsen har anmodet om vores vurdering af ansøgningen.

Sagen blev behandlet på vores møde den 15. august 2022.

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

Xonvea,
enterotabletter, med indhold af doxylamin og pyridoxin i styrkerne 10 mg og 10 mg
(herefter Xonvea)

ikke får generelt eller generelt klausuleret tilskud.

Godkendt indikation og udleveringsgruppe

Xonvea er indiceret til behandling af graviditetskvalme og -opkastning under graviditet hos kvinder, der ikke responderer på konservativ behandling.¹

Xonvea er placeret i udleveringsgruppe B.

Anbefalet dosis og anvendelse¹

Den maksimale anbefalede dosis er fire tabletter dagligt.

Den anbefalede startdosis er to tabletter ved sengetid (dag 1). Hvis denne dosis kontrollerer symptomerne tilstrækkeligt den næste dag, kan patienten fortsætte med at tage to tabletter ved sengetid. Såfremt symptomerne vedvarer hen over eftermiddagen på dag 2, skal patienten fortsætte den sædvanlige dosis med to tabletter ved sengetid (dag 2) og på dag 3 tage tre tabletter (en tablet om morgenen og to tabletter ved sengetid). Hvis disse tre tabletter ikke kontrollerer symptomerne i tilstrækkelig grad på dag 3, kan patienten tage fire tabletter startende på dag 4 (en tablet om morgenen, en tablet midt på eftermiddagen og to tabletter ved sengetid).

Xonvea bør tages som en daglig ordination og ikke efter behov. Fortsat behov for Xonvea bør revurderes efterhånden som graviditeten skrider frem.

For at forhindre en pludselig tilbagevenden af graviditetskvalme og -opkastning anbefales en gradvis nedtrappet dosis Xonvea på seponeringstidspunktet.

Hyperemesis gravidarum

Sygdomsdebut er tidligt i graviditeten. Sygdommen indebærer kvalme og opkastninger, der medfører påvirkning af almentilstanden, herunder dehydrering, elektrolytforstyrrelser og ernæringsmæssige mangler^{2,3}. Behandlingsmålet er at gennemføre graviditeten med mindst muligt besvær og risiko for barnet. Behandlingsmuligheder omfatter non-farmakologisk behandling, vitamintilskud, medicinsk behandling og akupunktur. Ved mild kvalme og opkastning kan behandlingen varetages i almen praksis og ved moderat til svær kvalme og opkastning henvises til behandling på hospital.²

Anbefalet behandling

Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi (DSOG)³

Det fremgår af DSOGs guideline *Hyperemesis gravidarum* (2021), at patienter med mild graviditetskvalme og -opkastninger (GK) tilbydes non-farmakologisk behandling eller førstevalg farmakologisk behandling. Ved moderat GK og hyperemesis gravidarum (HG) tilbydes både non-farmakologisk og farmakologisk behandling. Den non-farmakologiske behandling består af diæt og alternativ behandling. For den farmakologiske behandling er pyridoxin førstevalg eventuelt suppleret med et antihistamin ved insufficient effekt. DSOG anbefaler antihistaminerne meclozin, cyclizin og diphenhydramin.

DSOG angiver, at kombinationspræparat med indhold af doxylamin og pyridoxin ikke markedsføres i Danmark, men kan skaffes som tilladelsespræparat. Kombinationspræparatet er grundigt undersøgt, hvor der ikke findes en overhyppighed af misdannelser. I stedet for kombinationspræparatet kan der benyttes andre antihistaminer (meclozin, cyclizin eller dipenhydramin), idet, det antages, at der er tale om en klasseeffekt for gruppen af sløvende antihistaminer.

Effektstudier

DIC-301^{4,5,a}

Et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase III studie, der undersøgte effekt og sikkerhed af pyridoxin + doxylamin hos voksne gravide kvinder (≥ 18 år) med kvalme og opkastninger, som ikke havde responderet på konservativ behandling (samlet patientgruppe = 256). Behandlingsvarigheden var 14 dage med 2-4 tabletter dagligt afhængig af effekt. Patienterne var gennemsnitlig i 9,3 uger i gestationsalder og havde en gennemsnitlig *Pregnancy Unique-Quantification of Emesis* (PUQE) score ved baseline på $9,0 \pm 2,1$ for doxylamin + pyridoxin gruppen og $8,8 \pm 2,1$ for placebo-gruppen. PUQE-scoren inkluderer antallet af daglige opkastninger, antallet af daglige opkastfølelser og varigheden af daglig kvalme.

For det primære endepunkt, der var ændring i PUQE-score, sås en ændring på $-4,8 \pm 2,7$ for doxylamin + pyridoxin samt $-3,9 \pm 2,6$ for placebo. Forskellen var signifikant. Forskellen i effekt sås allerede efter 3, 4 og 5 dages behandling. For de enkelte elementer i PUQE-scoren, sås ingen statistisk signifikant forskel placebo og doxylamin + pyridoxin.

DESI⁶

Et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie fra 1975, men først publiceret i 2017, der undersøgte effekten af doxylamin, pyridoxin og dicyclomin på kvalme og opkastninger under graviditet hos kvinder i 1. trimester (samlet patientgruppe = 2308). Studiet viste, at kombinationen med pyridoxin + doxylamin havde signifikant bedre effekt end placebo efter 7 dages behandling. Publikationen konkluderer dog, at der ved studiet er høj risiko for bias og tvivlsspørgsmål ved data integriteten.

^a Public Assessment Report, Scientific Discussion. Health Products Regulatory Authority, Ireland. April 2022.

Priser og behandlingsalternativer

Behandlingsprisen for Xonvea er [REDACTED] kr. per dag.

Behandlingsprisen for det billigste antihistamin (meclozin) anbefalet af DSOG er 5,98 - 10,37 kr. per dag.^b Detaljeret prisoversigt fremgår af bilag A.

Kosttilskud med indhold af pyridoxin (vitamin B6) koster 2,79 kr. per dag^c, svarende til en dosering på 22 mg 3 gange dagligt. DSOG anbefaler 25 mg 3 gange dagligt³.

Begrundelse

Vi indstiller, at lægemidlet Xonvea *ikke* får generelt eller generelt klausuleret tilskud.

Vi vurderer, at prisen for Xonvea ikke står i et rimeligt forhold til lægemidlets behandlingsmæssige værdi. Dette gælder, når vi stiller Xonvea overfor behandling med antihistaminet meclozin.

Vi lægger ved denne vurdering vægt på, at det fremgår af DSOGs guideline *Hyperemesis gravidarum*³ (2021), at førstevalgsbehandling til GK og HG er pyridoxin eventuelt suppleret med et antihistamin ved insuffi- cient effekt, og at DSOG skriver, at i stedet for behandling med kombinationspræparat med indhold af pyri- doxin og doxylamin, kan meclozin, cyclizin eller dipenhydramin anvendes i det, det antages, at der er klas- seeffekt for gruppen af sløvende antihistaminer.

Når vi stiller ovenstående overfor, at behandlingsprisen for Xonvea er [REDACTED] kr. per dag, mens be- handlingsprisen for meclozin er 5,98 - 10,37 kr. per dag, vurderer vi, at den behandlingsmæssige værdi af Xonvea ikke står i et rimeligt forhold til prisen. Meclozin har ikke generelt eller generelt klausuleret tilskud, men der kan ansøges om enkelttilskud til præparatet. Pyridoxin er et kosttilskud. Der ydes ikke regionalt medicintilskud til kosttilskud.

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

Med venlig hilsen



Palle Mark Christensen

^b Tilskudspris i takstperioden 11. juli til 24. juli 2022. Prisen per dag er beregnet ud fra dosering ifølge produktresumé eller behandlingsvejledning.

^c B6-vitamin 22 mg. ApoPro.dk. Besøgt den 15. juli 2022. Tilgængelig fra: <https://apopro.dk/b6-vitamin-22-mg-kosttilskud-100-stk-224488>

Referencer

- ¹ Produktresumé for Xonvea. Lægemiddelstyrelsen. 20. juli 2022. Offentliggjort 23. juli 2022. Besøgt 9. september 2022. Tilgængelig fra: http://produktresume.dk/AppBuilder/logging_redirect/http%253A%252F%252Fspcweb.dkma.dk%252FSPCR%252FHuman%252FX%252FXonvea%252C%252520enterotabletter%25252010%25252b10%252520mg.docx?button=S%C3%B8g&entity_id=3d0ce3f109b64594486fab5a2e734692&entity_type=productresume&q=xonvea&rank=0&type=&utf8=%E2%9C%93
- ² Hyperemesis gravidarum. Lægehåndbogen. Opdateret 8. marts 2022. Besøgt 9. september 2022. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/obstetrik/tilstande-og-sygdomme/svangerskabsgener/hyperemesis-gravidarum/>
- ³ Hyperemesis gravidarum. Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi. 2021. Besøgt 9. september 2022. Tilgængelig fra: <https://static1.squarespace.com/static/5467abcce4b056d72594db79/t/60bdb2537e99d538c4d62104/1623044695182/270521+Hyperemesis+gravidarum+final.pdf>
- ⁴ Koren G, Clark S, Hankins GD, Caritis SN, Miodovnik M et al. Effectiveness of delayed-release doxylamine and pyridoxine for nausea and vomiting of pregnancy: a randomized placebo controlled trial. Am J Obstet Gynecol. 2010 Dec;203(6):571.e1-7.
- ⁵ Koren G, Clark S, Hankins GD, Caritis SN, Umans JG et al. Demonstration of early efficacy results of the delayed-release combination of doxylamine-pyridoxine for the treatment of nausea and vomiting of pregnancy. BMC Pregnancy Childbirth. 2016 Nov 24;16(1):371.
- ⁶ Zhang R, Persaud N. 8-Way Randomized Controlled Trial of Doxylamine, Pyridoxine and Dicyclomine for Nausea and Vomiting during Pregnancy: Restoration of Unpublished Information. PLoS One. 2017 Jan 4;12(1):e0167609.

Prisoversigt for Xonvea
Priser per 11. juli 2022

Lægemiddel	ATC-kode	Indikation ¹	Tilskudsstatus	Udlevering	Styrke	Pakning	Pris per pakning (kr.) ²	Dosis ³	Pris per dag (kr.)
Xonvea, enterotabletter (doxylamine og pyridoxin)	R06AA59	Behandling af graviditetskvalme og -opkastning under graviditet hos kvinder, der ikke responderer på konservativ behandling	-	Ukendt	10 mg + 10 mg	20 stk.	██████	Startdosis er 2 tabletter. Den maksimale dosis er 4 tabletter dagligt	██████
Diphenhydramin, oral opløsning (Benylan)	R06AA02	Hostestillende middel. Allergiske sygdomme, især urticaria, høfeber og allergisk rinit.	Intet tilskud	HA18	2,8 mg/ml	125 ml	90,00	28 mg (10 ml 4 gange dagligt)	28,80
Cyclizin, tabletter (Fx Gotur)	R06AE03	Transportsyge.		HA18	50 mg	10 stk.	55,85	50 mg 3 gange dagligt	16,76
				B		30 stk.	105,90		10,59
Meclozin, tabletter (Postafen)	R06AE05	Allergiske sygdomme, især urticaria, høfeber og allergisk rinit. Transportsyge		HA18	25 mg	10 stk.	51,85	25 mg 2 gange dagligt	10,37
				B		20 stk.	99,00		9,90
				B		100 stk.	299,00		5,98

¹ Indikation ifølge produktresumé.

² Pris inklusiv recepturgebyr, som aktuelt udgør 10 kr.

³ Dosis ifølge produktresumé og guideline Hyperemesis gravidarum (2021) fra Dansk Selskab for Obstetr k og Gynækologi. Tilgængelig fra:

<https://static1.squarespace.com/static/5467abcce4b056d72594db79/t/60bdb2537e99d538c4d62104/1623044695182/270521+Hyperemesis+gravidarum+final.pdf>