

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

Sagsnr. 2024051826 (LMST)
Sagsnr. 2024060447 (MTN)
Den 10. juli 2024

Medicintilskudsnetts indstilling – Lyfnua

MSD Danmark har den 14. maj 2024 søgt 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 interstitielle lungesygdomme og*
- *hvor mulige "alarmerende 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, bryst smerter og væggtab, der kan indikere alvorlig underliggende lidelse (som defineret i ERS guidelines).*

Lægemiddelstyrelsen har anmodet om vores vurdering af ansøgningen.

Sagen blev behandlet på vores møde den 17. juni 2024.

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

Lyfnua,
tabletter med indhold af gefaxipant i styrken 45 mg

ikke får generelt klausuleret tilskud.

Markedsføring og udlevering¹

Lyfnua fik markedsføringstilladelse den 22. november 2023 og blev markedsført den 29. april 2024. Lyfnua er placeret i udleveringsgruppe A.

Godkendt indikation¹

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

Anbefalet dosis¹

Den anbefalede dosis af gefapixant er 45 mg 2 gange dagligt.

Anbefalet behandling

Lægehåndbogen

Lægehåndbogen skriver om *Hoste*², 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 omdiskuteret)
- 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 protonpumpehæmmere i relativ høj dosis i 4-8 uger eventuelt suppleret med andre antirefluxmidler.

Studier

COUGH-1 og COUGH-2^{1,3,4}

Der er udført to randomiserede, placebokontrollerede, dobbeltblindede fase III studier, som 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, og som ved screening/baseline havde en cough severity VAS score på mindst 40 mm på en skala fra 0-100 mm. Eksklusionskriterier var substantielle abnormaliteter på røntgen/CT af thorax, aktiv eller nylig rygning, behandling med ACE-inhibitorer inden for tre måneder og en FEV₁/FVC-ratio <60%.

Refraktær kronisk hoste (RCC)^{5,6} 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)^{5,6} blev defineret som en kronisk hoste hos patienter uden hosterelaterede følgesygdomme.

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 deres kroniske 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%),

gastrosofageal reflux (40,3-40,5%) og allergisk rhinitis (14,5-19,7%). 52-59,7% havde tidligere fået syre-hæmmende 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)^a, 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^b. 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 placebo³.

Studie MK-7264-043⁷

Der er derudover udført 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. Inkluderet var voksne patienter som ved screening/baseline havde en cough severity VAS score på mindst 40 mm på en skala fra 0-100 mm. Eksklusionskriterier var de samme som i COUGH-1 og 2.

Studiet varede 12 uger + 2 ugers follow-up. 415 patienter blev inkluderet og randomiseret 1:1: til enten gefapixant 45 mg x 2 dagligt (n=206) eller placebo (n=209). Gennemsnitsalderen var 52,5 år, 65% var kvinder og patienterne havde i gennemsnit haft deres kroniske hoste diagnose 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 og behandlingsalternativer

Behandlingsprisen for gefapixant er 34,85 kr. per dag. Behandlingsprisen for tabletter med indhold af codein, der som det eneste markedsførte lægemiddel godkendt til behandling af hoste har generelt tilskud, er 2,38-7,14 kr. per dag. Se flere behandlingsalternativer og -priser i bilag A.

^a 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 livskvalitet³.

^b Klinisk assessment rapport vedhæftet ansøgningen.

Begrundelse

Vi indstiller, at lægemidlet Lyfnua ikke får generelt klausuleret tilskud til den ansøgte 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 interstitielle lungesygdomme og*
- *hvor mulige "alarmerende 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, bryst smerter og vægttab, der kan indikere alvorlig underliggende lidelse (som defineret i ERS guidelines^c).*

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 placeborespons. 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.

^c Morice AH, Millqvist E, Bieksiene K et al. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. Eur Respir J. 2020; 55(1), <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31515408>

Med venlig hilsen



Palle Mark Christensen

Referencer

¹ Produktresumé for Lyfnua. EMA. 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

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

³ 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

⁴ McGarvey LP, Birring SS, Morice AH, Dicipinigitis PV, Pavord ID et al. Efficacy and safety of gefapixant, a P2X₃ 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.

⁵ 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.

⁶ 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.

⁷ 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.

Bilag A

Prisoversigt for Lyfnua Priser per 30. maj 2024

Lægemiddel	ATC-kode	Indikation ¹	Tilskudsstatus	Udlevering	Styrke	Pakning	Pris per pakning (kr.) ²	Dosis ³	Pris per dag (kr.)
Lyfnua, tabletter (gefapixant)	R05DB29	Til behandling af refraktær eller uforklarlig kronisk hoste	-	A	45 mg	56 stk.	975,75	Voksne: 45 mg 2 gange daglig	34,85
Codein, tabletter	R05DA04	Blandt andet hostestillende	Generelt tilskud	AP4	25 mg	30 stk.	51,65	Voksne: 25-50 mg 1-3 gange daglig	3,44-10,33
					25 mg	100 stk.	119,00		2,38-7,14
Codein, oral opløsning (Kodein Stærk "DAK")			Ingen tilskud		8 mg/ml	200 ml	228,70	Voksne: 5 ml 3 gange daglig	17,15
Dextromethorphan, tabletter (Dexofan)	R05DA09	Hostestillende	Ingen tilskud	A	30 mg	20 stk.	158,00	Voksne og børn over 11 år: 15-30 mg 3-4 gange daglig.	23,70-31,60
Diphenhydramin, oral opløsning (Benylan)	R06AA02	Blandt andet hostestillende	Ingen tilskud	HA18	1,4 mg/ml	125 ml	88,15	Voksne: 20 ml 3-5 gange daglig	42,31-70,52
					2,8 mg/ml	125 ml	104,65	Voksne: 10 ml 3-5 gange daglig	24,12-41,86

¹ Indikation ifølge produktresumé.

² Pris inklusiv recepturgebyr, som aktuelt udgør 10 kr.

³ Dosis ifølge produktresumé.