Rekomendacja nr 129/2026
z dnia 31 sierpnia 2026 r.
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Lyfnua (gefapiksant) we wskazaniu: przewlekły kaszel w przypadku nieskuteczności i/lub nietolerancji dostępnych na polskim rynku alternatywnych technologii lekowych

Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Lyfnua (gefapiksant) we wskazaniu: przewlekły kaszel w przypadku nieskuteczności i/lub nietolerancji dostępnych na polskim rynku alternatywnych technologii lekowych.

Uzasadnienie rekomendacji

Ocena dotyczy zbadania zasadności wydawania zgód na refundację w ramach importu docelowego produktu Lyfnua (gefapiksant) we wskazaniu: przewlekły kaszel w przypadku nieskuteczności i/lub nietolerancji dostępnych na polskim rynku alternatywnych technologii lekowych.

Lyfnua został zarejestrowany w ramach procedury centralnej 15.09.2023 r. we wskazaniu szerszym niż oceniane, tj. w leczeniu przewlekłego kaszlu opornego na leczenie lub o niewyjaśnionym pochodzeniu.

Dotychczasowe postępowanie terapeutyczne obejmuje stosowanie neuromodulatorów (gabapentyna, pregabalina, amitryptylina), małych dawek morfiny oraz interwencji niefarmakologicznych (terapia behawioralna kaszlu, logopedia, fizjoterapia oddechowa).

W odnalezionych dokumentach wytycznych klinicznych odnotowano prowadzone badania nad gefapiksantem, jednak bez szczegółowych zaleceń do jego stosowania (BTS 2023, ACCP).

W analizie klinicznej uwzględniono dwa główne badania rejestracyjne RCT z grupą kontrolną placebo: COUGH-1 oraz COUGH-2, przeprowadzonych według zbliżonego projektu badania oraz badanie RCT z grupą kontrolną placebo P043, stanowiącego badanie wspierające dla głównych badań rejestracyjnych.

Główne badania rejestracyjne wskazują na niewielką poprawę wyników zdrowotnych u pacjentów stosujących gefapiksant w porównaniu do placebo, w zakresie punktów końcowych związanych z częstością występowania i nasileniem kaszlu (w tym m.in. częstości kaszlu w okresie 24 godzin; liczby epizodów kaszlu na godzinę w stanie czuwania) oraz jakości życia (≥30 mm redukcja wyniku nasilenia kaszlu w skali VAS w stosunku do wartości wyjściowej).

W badaniach COUGH-1 oraz COUGH-2 po 52 tygodniach częstość występowania AE była wyższa w grupie otrzymującej gefapiksant w porównaniu z placebo (88,9% vs 79,0%). Większość obserwowanych AE miała nasilenie łagodne lub umiarkowane. W grupie ocenianej interwencji nie odnotowano zgonów (vs 2 zgony w grupie placebo). Do najczęściej zgłaszanych AE (>10%) w grupie gefapiksantu w stosunku do placebo należały: dysgeuzja (41,1% vs 5,3%), zapalenie nosogardła (17,6% vs 17,9%), ageuzja (14,6% vs 0,9%), hypogeusia (10,7% vs 0,6%) i zaburzenia smaku (8,9% vs 0,4%). Częstość występowania bólu głowy była taka sama w obu grupach (14,5%).

Szacowany koszt jednego opakowania (56 tabl,), wg uzyskanych danych z bazy EURIPID, wynosi [redacted]

W związku z dużą niepewnością dotycząca liczby pacjentów, u których mogłaby byc stosowana terapia za pomocą produktu leczniczego Lyfnua, odstąpiono od szacowania wielkości populacji docelowej i wpływu na budżet. Oszacowany koszt roczny produktu leczniczego Lyfnua na jednego pacjenta wynosi ok. [redacted] (wariant podstawowy), przy założeniu kontynuacji leczenia przez 12 miesięcy.

Uwzględniając wyniki przeprowadzonych analiz, w tym: niezaspokojoną potrzebę zdrowotną, wykazany w odnalezionych badaniach klinicznych niewielki efekt terapeutyczny gefapiksantu w stosunku do placebo, brak specyficznych zaleceń dotyczących stosowania leku w odnalezionych wytycznych klinicznych oraz niepewność dotyczącą liczby pacjentów, u których mogłaby być stosowana terapia za pomocą produktu leczniczego Lyfnua, a także negatywne Stanowisko wydane przez Radę Przejrzystości, Prezes Agencji uznaje finansowanie wnioskowanej technologii za niezasadne.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Lyfnua (gefapiksant) we wskazaniu: przewlekły kaszel w przypadku nieskuteczności i/lub nietolerancji dostępnych na polskim rynku alternatywnych technologii lekowych, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2026 r. poz. 253).

Problem zdrowotny

Przewlekły kaszel u dorosłych definiowany jest jako utrzymujący się powyżej 8 tygodni. Postępowanie terapeutyczne opiera się przede wszystkim na identyfikacji i leczeniu przyczyny podstawowej, do których należą m.in. astma, zespół kaszlu górnych dróg oddechowych, infekcje, refluks żołądkowo-przełykowy oraz działania niepożądane leków, takich jak inhibitory konwertazy angiotensyny. W zależności od etiologii stosuje się m.in. leki przeciwhistaminowe, glikokortykosteroidy donosowe i wziewne, leki rozszerzające oskrzela, antybiotyki lub inhibitory pompy protonowej. U pacjentów, u których pomimo przeprowadzonego leczenia objawy utrzymują się, rozpoznaje się kaszel oporny na leczenie (ang. *refractory chronic* cough, RCC) lub o niewyjaśnionej etiologii (ang. *unexplained chronic cough*, UCC).

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne kliniczne, otrzymane opinie ekspertów oraz aktualną sytuację refundacyjną w Polsce, należy wskazać, iż dotychczasowe postępowanie terapeutyczne obejmuje stosowanie neuromodulatorów (gabapentyna, pregabalina, amitryptylina), małych dawek morfiny oraz interwencji niefarmakologicznych (terapia behawioralna kaszlu, logopedia, fizjoterapia oddechowa). Zgodnie z definicją ocenianego wskazania, u pacjentów z populacji docelowej wystąpiła nieskuteczność i/lub nietolerancja dostępnych na polskim rynku alternatywnych technologii lekowych.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Lyfnua (gefapiksant) jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu przewlekłego kaszlu opornego na leczenie lub o niewyjaśnionym pochodzeniu.

Gefapiksant jest selektywnym antagonistą receptora P2X3. Gefapiksant wykazuje również aktywność wobec podtypu receptora P2X2/3. Receptory P2X3 są kanałami jonowymi bramkowanymi ATP występującymi na włóknach czuciowych C nerwu błędnego w drogach oddechowych. Włókna C są aktywowane w odpowiedzi na stan zapalny lub działanie chemicznych substancji drażniących. W warunkach stanu zapalnego ATP jest uwalniany z komórek błony śluzowej dróg oddechowych. Wiązanie pozakomórkowego ATP z receptorami P2X3 jest odczuwane przez włókna C jako sygnał uszkodzenia. Aktywacja włókien C, odbierana przez pacjenta jako pilna potrzeba kaszlu, wyzwala odruch kaszlowy. Zablokowanie sygnalizacji ATP przy udziale receptorów P2X3 zmniejsza nadmierną aktywację nerwu czuciowego oraz nadmierny kaszel indukowane przez pozakomórkowy ATP.

EMA zarejestrowała produkt leczniczy Lyfnua we wnioskowanym wskazaniu 15 września 2023 r. Wnioskowany produkt leczniczy nie był dotychczas finansowany ze środków publicznych w Polsce.

Zalecana dawkowanie gefapiksantu to jedna tabletka 45 mg przyjmowana doustnie dwa razy na dobę podczas posiłku lub niezależnie od posiłku.

Należy zaznaczyć, iż FDA uznała przedstawione w ramach wniosku o rejestrację dane za niewystarczające do potwierdzenia skuteczności gefapiksantu we wskazaniu zgodnym z rejestracyjnym, przy czym zastrzeżenia agencji nie dotyczyły profilu bezpieczeństwa leku.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

W analizie klinicznej uwzględniono dwa główne badania rejestracyjne RCT z grupą kontrolną placebo: COUGH-1 oraz COUGH-2, przeprowadzonych według zbliżonego projektu badania oraz badanie RCT z grupą kontrolną placebo P043, stanowiącego badanie wspierające dla głównych badań rejestracyjnych.

Szczegółowe podsumowanie przeprowadzonego wyszukiwania i wyniki włączonych badań przedstawiono w raporcie analitycznym.

Skuteczność

W badaniach COUGH-1 i COUGH-2 u pacjentów leczonych gefapiksantem podawanym w dawce 45 mg dwa razy na dobę wykazano zmniejszenie częstości kaszlu w okresie 24 godzin w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. W pierwszym badaniu po 12 tyg. leczenia szacowana względna redukcja (ang. *estimated relative reduction*, ERR) częstotliwości kaszlu w ciągu 24 godzin w porównaniu z placebo wyniosła -18,52% (p=0,036), z kolei w drugim badaniu po 24 tyg. leczenia: -13,29% (p=0,048). W badaniu COUGH-1 oraz COUGH-2 grupa przyjmująca gefapiksant odnotowała redukcję liczby epizodów kaszlu na godzinę w stanie czuwania w stosunku do placebo. ERR wyniósł odpowiednio -18,33% (p=0,040) oraz -14,31% (p=0,038) w badaniu COUGH-1 i COUGH-2.

W żadnym z badań nie wykazano istotnych statystycznie (IS) różnic między grupami w zakresie odsetka pacjentów, którzy osiągnęli ≥30% redukcję częstotliwości kaszlu w ciągu 24 godzin względem wartości wyjściowej (COUGH-1: szacowany OR=1,26; p=0,277; COUGH-2: szacowany OR=1,35; p=0,06).

W badaniach COUGH-1 i COUGH-2 odsetek pacjentów z ≥30 mm redukcją wyniku nasilenia kaszlu w skali VAS w stosunku do wartości wyjściowej, był wyższy w grupie gefapiksantu niż w grupie placebo (odpowiednio: 39,1% vs 29,6% oraz 51,1% vs 40,3%). Różnice między grupami były istotne statystycznie, a szacowany OR wyniósł odpowiednio 1,53 (95% CI: 1,03; 2,27) i 1,55 (95% CI: 1,16; 2,07).

W 12. tygodniu badania COUGH-1 odsetek pacjentów, którzy osiągnęli minimalną klinicznie istotną poprawę jakości życia definiowaną jako ≥1,3-punktowy wzrost całkowitego wyniku w kwestionariuszu Leicester Cough Questionnaire (LCQ), był nieznacznie wyższy w grupie gefapiksantu (66,7%) niż w grupie placebo (61,7%), a wynik względny był niestotny statystycznie (OR=1,26 (95% CI: 0,84; 1,89)). W 24. tygodniu badania COUGH-2 odsetek ten wyniósł odpowiednio 75,7% w grupie gefapiksantu oraz 68,1% w grupie placebo, przy odntowanej istotnej statystycznie różnicy dla parametru względnego (OR=1,46; p=0,016).

W wspierającym badaniu P043 w 12. tygodniu odnotowano większą poprawę całkowitego wyniku LCQ w grupie gefapiksantu niż w grupie placebo (średnia zmiana względem wartości wyjściowej: 4,34 vs 3,59), a różnica między grupami była istotna statystycznie i wyniosła: 0,75 (p=0,034).

W zakresie średniego tygodniowego wyniku nasilenia kaszlu w skali VAS w 12. tygodniu odnotowano, iż średnia zmiana względem wartości wyjściowej w grupie gefapiksantu oraz placebo wyniosła odpowiednio -31,79 oraz -24,87. Oszacowana różnica wyniosła -6,92 (95% CI: -11,88; -1,97). W analizie eksploracyjnego punktu końcowego odnotowano, że gefapiksant wiązał się z większym zmniejszeniem całkowitego wyniku w skali CSD (ang. *cough severity diary*) w 12. tygodniu od wartości wyjściowej w porównaniu z placebo (różnica: -0,47; 95% CI: -0,88; -0,06).

W analizie post hoc odsetek pacjentów osiągających klinicznie istotną poprawę całkowitego wyniku LCQ (≥1,3 punktu względem wartości wyjściowej) był wyższy w grupie gefapiksantu niż w grupie placebo (80,6% vs 67,4%; OR=2,01; 95% CI: 1,21; 3,32).

Bezpieczeństwo

W badaniach rejestracyjnych (COUGH-1 oraz COUGH-2) po 52 tygodniach stosowania interwencji częstość występowania AE była wyższa w grupie otrzymującej gefapiksant w porównaniu z placebo (88,9% vs 79,0%). Większość obserwowanych AE miała nasilenie łagodne lub umiarkowane.

AE związane z leczeniem odnotowano u 68,8% pacjentów stosujących gefapiksant, natomiast w grupie placebo u 20,4% chorych. AE związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia zarejestrowano u 19,2% stosujących gefapiksant, zaś w populacji placebo u 3,1% pacjentów – zdarzenia te w grupie interwencji związane były głównie z zaburzeniami smaku. Częstość występowania ciężkich TEAEs była porównywalna w grupie gefapiksantu oraz placebo (5,6% vs 5,8%). W grupie ocenianej interwencji nie odnotowano zgonów (vs 2 zgony w grupie placebo).

Do najczęściej zgłaszanych AE (>10%) w grupie gefapiksantu w stosunku do placebo należały: dysgeuzja/zniekształcenie smaku (41,1% vs 5,3%), zapalenie nosogardła (17,6% vs 17,9%), ageuzja/utrata smaku (14,6% vs 0,9%), hypogeusia / osłabienie zdolności odczuwania smaku (10,7% vs 0,6%) i zaburzenia smaku (8,9% vs 0,4%). Częstość występowania bólu głowy była taka sama w obu grupach (14,5%).

Zdarzenia niepożądane związane ze smakiem stanowiły zdarzenia będące przedmiotem szczególnego zainteresowania ze względu na przypuszczalny mechanizm działania gefapiksantu. Większość z nich

miała łagodne lub umiarkowane nasilenie, a u 96% pacjentów ustąpiła w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu.

W badaniu P043 zdarzenia niepożądane częściej odnotowywano u pacjentów leczonych gefapiksantem niż placebo (65,5% vs 43,1%), przy podobnej częstości ciężkich AE (<2%). Zdarzenia niepożądane w grupie ocenianej interwencji obejmowały głównie zaburzenia smaku. Przerwanie leczenia z powodu AE związanych z terapią częściej odnotowywano w grupie gefapiksantu niż placebo (8,7% vs 0,5%).

Ograniczenia

Głównymi ograniczeniami uwzględnionych dowodów naukowych jest niepewność co do zgodności populacji włączonej do badań z populacją docelową oraz ograniczona możliwość wnioskowania o długoterminowej skuteczności leku (analizy skuteczności przeprowadzono po 12 tygodniach i 24 tygodniach w ocenianych badaniach).

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Szacowany koszt jednego opakowania (56 tabl.), wg danych uzyskanych z bazy EURIPID, wynosi [redacted]

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2026 r. poz. 253)

Nie dotyczy.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

W związku z dużą niepewnością dotycząca liczby pacjentów, u których mogłaby być stosowana terapia za pomocą produktu leczniczego Lyfnua, odstąpiono od szacowania wielkości populacji docelowej i wpływu na budżet.

Oszacowany koszt roczny produktu leczniczego Lyfnua na jednego pacjenta wynosi ok. [redacted] (wariant podstawowy), przy założeniu kontynuacji leczenia przez 12 miesięcy.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych dla gefapiksantu (Lyfnua) odnaleziono jedynie informację o zakończeniu procesu oceny przez NICE bez wydania rekomendacji.

Odnalezione dokumenty wytycznych klinicznych wskazują w pierwszej kolejności na konieczność terapii chorób współistniejących mogących wywoływać kaszel, a także usunięcie czynników ryzyka (palenie papierosów, ewentualnie odstawienie inhibitorów konwertazy angiotensyny). W przypadku braku odpowiedzi na wdrożone leczenie wytyczne zalecają w ramach farmakoterapii przede wszystkim zastosowanie neuromodulatorów, tj. gabapentyny, pregabaliny lub amitryptyliny (ACCP) oraz opioidów w niskich dawkach – morfiny lub ewentualnie kodeiny (ERS 2020).

W dokumentach odnotowano prowadzone badania nad gefapiksantem, jednak bez szczegółowych zaleceń do jego stosowania (BTS 2023, ACCP).

Wytyczne ERS 2020 proponują dodatkowo zastosowanie terapii kontrolującej kaszel oraz leków prokinetycznych, a także wypróbowanie wziewnych kortykosteroidów (ang. *inhaled corticosteroids*, ICS), antyleukotrienów lub połączenia ICS z długo działającymi lekami rozszerzającymi oskrzela.

PREZES

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 31 marca 2026 (znak pisma: PLD.45340.344.2026.7.KSz), dotyczącego przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Lyfnua (gefapiksant), tabletki powlekane, we wskazaniu: przewlekły kaszel w przypadku nieskuteczności i/lub nietolerancji dostępnych na polskim rynku alternatywnych technologii lekowych, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2026 r. poz. 253), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 123/2026 z dnia 24 sierpnia 2026 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Lyfnua (gefapiksant) we wskazaniu: przewlekły kaszel w przypadku nieskuteczności i/lub nietolerancji dostępnych na polskim rynku alternatywnych technologii lekowych.

Piśmiennictwo

1. Raport nr OTLI.414.2.2026. Lyfnua (gefapiksant) we wskazaniu: przewlekły kaszel w przypadku nieskuteczności i/lub nietolerancji dostępnych na polskim rynku alternatywnych technologii lekowych. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Data ukończenia: 20 sierpnia 2026 r.
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 123/2026 z dnia 24 sierpnia 2026 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Lyfnua (gefapiksant) we wskazaniu: przewlekły kaszel w przypadku nieskuteczności i/lub nietolerancji dostępnych na polskim rynku alternatywnych technologii lekowych.