



Metodevurdering av enkeltlegemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

Maribavir (Livtencity)

ID2022_025

Maribavir (Livtencity) til behandling av cytomegalovirus (CMV)-infeksjon og/eller -sykdom som er refraktær (med eller uten resistens) mot én eller flere tidligere behandlinger, inkludert ganciklovir, valganciklovir, cidofovir eller foskarnet hos voksne pasienter som har gjennomgått hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT) eller organtransplantasjon (SOT)

20.12.2023

Statens legemiddelverk

Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, nyemetoder.no.

Før et nytt legemiddel kan tas i bruk i spesialisthelsetjenesten, må det foreligge en beslutning om innføring av Beslutningsforum. Dette er et beslutningsorgan satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene. Beslutningsforum tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Legemiddelverkets rolle er å gjennomføre metodevurderinger som belyser prioriteringskriteriene ved den aktuelle bruken. Metodevurderingen inngår som del av beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum.

Legemidlets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til Legemiddelverket før metodevurdering, i henhold til bestilling fra Bestillerforum. Legemiddelverket kan gi veiledning til legemiddelfirmaet.

Nytten måles ved hvor mange gode leveår den nye behandlingen i gjennomsnitt gir for pasienter i den aktuelle pasientgruppen sammenliknet med relevant behandlingspraksis. Med et godt leveår menes et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager, på fagspråket definert som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY). Dette er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer.

Ressursbruk beregnes med utgangspunkt i gjennomsnittlig legemiddelkostnad og øvrig ressursbruk i helse- og omsorgstjenesten, sammenliknet med relevant behandlingspraksis.

Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for kliniske utfall, alvorlighet, angitt ressursbruk, forutsetninger for analysen og de presenterte analyseresultater. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos legemidlets rettighetsinnehaver, det kliniske fagmiljøet og brukere, og kan foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet. Legemiddelverket vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen). Dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

Legemiddelverket har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Prisen for et legemiddel påvirker kostnaden for behandling, og dermed kostnaden per kvalitetsjusterte leveår. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen.

Noe av informasjonen i Legemiddelverkets rapporter kan være taushetsbelagt. Legemiddelverket vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på Legemiddelverkets hjemmesider (www.legemiddelverket.no).

Sammendrag

Metode

Metodevurdering av legemiddelet Livtency (maribavir). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Takeda AS.

Bestilling	ID2022_025
Bestillingsordlyd	En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for maribavir (Livtency) til behandling av cytomegalovirus (CMV)-infeksjon og/eller -sykdom som er refraktær (med eller uten resistens) mot én eller flere tidligere behandlinger, inkludert ganciklovir, valganciklovir, cidofovir eller foskarnet hos voksne pasienter som har gjennomgått hematopoetisk stamcelletransplantasjon (HSCT) eller organtransplantasjon (SOT). Det bør tas hensyn til offisielle retningslinjer for riktig bruk av antivirale midler. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.
Legemiddelfirma	Takeda AS
Preparat	Livtency
Virkestoff	Maribavir
ATC-kode	J05AX10
Aktuell indikasjon	Livtency er indisert til behandling av cytomegalovirus (CMV)-infeksjon og/eller -sykdom som er refraktær (med eller uten resistens) mot én eller flere tidligere behandlinger, inkludert ganciklovir, valganciklovir, cidofovir eller foskarnet hos voksne pasienter som har gjennomgått hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT) eller organtransplantasjon (SOT). Det bør tas hensyn til offisielle retningslinjer for riktig bruk av antivirale midler.
Virkningsmekanisme	Når CMV multipliserer seg under en infeksjon blir dets genetiske materiale (DNA) replikert og pakket inn i små proteinskall som blir til nye CMV. Den antatte virkningsmekanismen til maribavir er å blokkere et enzym i denne prosessen, UL97-kinase, som er involvert i pakkingen av replikert genetisk materiale og frigjøring av nye virus. Ved å blokkere dette enzymet forventes det at nye virus ikke modnes slik at nye infiserende virus ikke blir produsert.
Dosering	400 mg (to 200 mg tabletter) to ganger daglig, noe som gir en daglig dose på 800 mg, i åtte uker. Behandlingsvarigheten kan måtte tilpasses den enkelte pasients kliniske situasjon.
Helseøkonomisk analyse vurdert av Legemiddelverket	Ja <input type="checkbox"/> Type: Kostnad-per-QALY innsendt Nei <input checked="" type="checkbox"/>

Kommentar	Bestillerforum for nye metoder bestilte i februar 2022 en forenklet metodevurdering (løp D). Takeda AS har levert en kostnad-nytte-vurdering (løp C). Statens legemiddelverk vurderer at en forenklet metodevurdering (løp D) med en kostnadssammenligning er tilstrekkelig for å svare ut prioriteringskriteriene i denne saken.
-----------	---

Cytomegalovirus (CMV)-infeksjon og/eller -sykdom som er refraktær (med eller uten resistens)

Om sykdommen	En cytomegalovirus (CMV)-infeksjon er relativt vanlig, og i Europa og Nord-Amerika er 40-70 % seropositive. En primærinfeksjon vil følges av livslang latent infeksjon som kan reaktiveres. CMV-infeksjon er som regel asymptomatisk hos personer med normalt immunforsvar, men ved smitte i forbindelse med transplantasjon eller reaktivering hos immunsvekkede kan man se kraftigere infeksjoner med alvorlig sykdom og død. Manglende respons og utvikling av resistens mot tilgjengelige anti-CMV legemidler er en klinisk utfordring hos transplanterte pasienter, og kan medføre alvorlige konsekvenser.
Behandling i norsk klinisk praksis	Behandlingsstrategi ved refraktær CMV-infeksjon eller sykdom hos transplanterte pasienter avhenger blant annet av tidligere antiviral behandling, eventuelt påvist resistens og pasientrelaterte faktorer. Ved refraktær infeksjon (med eller uten resistens) vil man behandle med et legemiddel som ikke har blitt brukt tidligere. De fleste vil fra før være behandlet med ganciklovir eller valganciklovir, da disse legemidlene som regel brukes som førstelinjebehandling. Medisinske fageksperter som Legemiddelverket har konsultert, mener at maribavir hovedsakelig vil fortrenge foskarnet og i noen grad ganciklovir, dersom metoden innføres.
Pasientgrunnlag i Norge	I 2022 gjennomgikk 382 pasienter organtransplantasjon og 117 voksne pasienter allogene stamcelletransplantasjon i Norge. Forekomsten av refraktær CMV-infeksjon (med eller uten resistens) antas å være om lag 2,5-3 % hos organtransplanterte og 9-10 % hos stamcelletransplanterte pasienter. Pasientgrunnlaget for maribavir vil trolig utgjøre rundt 21 pasienter hvert år.

Helseøkonomisk analyse

Legemiddelverket vurderer at maribavir trolig er noe mer effektivt enn dagens behandlingsoalternativer, men at størrelsen på mereffekten er usikker (se under). Legemiddelverket har sammenlignet kostnader for én behandlingssyklus med maribavir, foskarnet og ganciklovir. I analysen har Legemiddelverket inkludert kostnader for legemiddel, administrering og monitorering. Maribavir tas peroralt (PO), mens både foskarnet og ganciklovir administreres intravenøst (IV). De totale kostnadene for én behandlingssyklus er lavere for maribavir enn for foskarnet og ganciklovir, se tabellen under.

Tabell. Totale legemiddelkostnader og administrasjons- og monitoreringskostnader per pasient for én enkel behandlingssyklus (maksimal AUP inkl. mva.).

	Totale legemiddelkostnader per pasient (maks AUP, inkl. mva.)	Totale kostnader for administrasjon og monitorering	Sum
Maribavir, tabletter	564 324 NOK	22 268 NOK	586 591 NOK
Foskarnet, intravenøs infusjon	793 390 NOK	606 328 NOK	1 399 718 NOK
Ganciklovir, intravenøs infusjon	24 760 NOK	733 356 NOK	758 116 NOK

Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

Legemiddelverkets vurdering av nytte:

Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at maribavir har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og har gitt markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det relativ effekt av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant.

Metodevurderingen baserer seg på én pivotal fase-3 multisenter, randomisert, åpen, aktivt-kontrollert overlegenhetsstudie, SOLSTICE (SHP620-303). Studien inkluderte pasienter som hadde gjennomgått hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT) eller organtransplantasjon (SOT) med CMV-infeksjon som var refraktær (med eller uten resistens) mot én eller flere tidligere behandlinger. Tidligere behandling inkluderte ganciklovir IV, valganciklovir PO, cidofovir IV eller foskarnet IV. Pasientene ble randomisert til åtte ukers behandling med enten maribavir eller «investigator assigned treatment» (IAT), altså behandling bestemt av utprøver i studien. IAT kunne bestå av enten mono- eller kombinasjonsbehandling (≤ 2 legemidler) med ganciklovir, valganciklovir, foskarnet eller cidofovir. Oppfølgingstiden i studien var totalt 20 uker, fordelt på åtte uker behandling og deretter tolv uker oppfølging.

Resultatene fra SOLSTICE viste at signifikant flere pasienter oppnår klarering av CMV-viremi ved åtte uker med maribavir sammenlignet med IAT (maribavir: 55,7 %; IAT: 23,9 %) og at signifikant flere opprettholder klarering og symptomkontroll ved 16 uker (maribavir: 18,7 %; IAT: 10,3 %). Videre tyder resultatene på at maribavir fører til færre tilfeller av virologisk tilbakefall som krever behandling sammenlignet med IAT (maribavir: 26,0 %; IAT: 35,7 %), som var et utforskende endepunkt i studien. Det var imidlertid flere tilfeller av totalt antall tilbakefall (påvisbart nivå av CMV DNA i plasma etter klarering, som ikke nødvendigvis medførte behov for behandling) i maribavir-armen sammenlignet med IAT-armen (maribavir: 56,5 %; IAT: 33,8 %). Det ble ikke observert noen forskjell i dødelighet (maribavir: 11,5 %; IAT: 11,1 %) eller helserelatert livskvalitet.

De hyppigst rapporterte bivirkningene i maribavir-armen var smaksforstyrrelser (maribavir: 37,2 %; IAT: 3,4 %), kvalme (maribavir: 21,4 %; IAT: 21,6 %) og diaré (maribavir: 18,8 %; IAT: 20,7 %). Den hyppigst rapporterte bivirkningen i IAT-armen var nøytropeni (maribavir: 9,4 %; IAT: 22,4 %), som oppsto oftest hos pasienter som ble behandlet med valganciklovir/ganciklovir (33,9 %). Leukopeni oppsto også hyppigere blant pasienter i IAT-gruppen (maribavir: 3,0 %; IAT: 6,9 %), og oftest hos de som ble behandlet med

valganciklovir/ganciklovir (12,5 %). Pasienter som ble behandlet med maribavir hadde lavere forekomst av kjente foskarnet-relaterte bivirkninger enn de som ble behandlet med foskarnet. Dette gjaldt blant annet akutt nyreskade (maribavir: 8,5 %; foskarnet: 21,3 %).

Utvikling av resistensmutasjoner mot maribavir ble kun observert i maribavir-armen, og oppsto hos 60 av 214 (29 %) pasienter med tilgjengelige genotype-data. Til sammen 24 (40 %) av tilfellene av resistensmutasjoner som ble påvist i maribavir-armen medfører resistens (kryssresistens) mot både valganciklovir/ganciklovir og maribavir. EMA vurderer barrieren mot resistens ved bruk av maribavir som lav, da man ser rask utvikling av resistens under behandling og utvikling av resistens etter avsluttet behandling.

Legemiddelverket vurderer at maribavir trolig er noe mer effektivt enn dagens behandlingsoalternativer, men at størrelsen på mereffekten er usikker. Det er flere faktorer knyttet til studiens design og gjennomføring som medfører usikkerhet rundt effektstørrelsen og resultatenes overførbarhet til norsk klinisk praksis (se avsnittet Legemiddelverkets vurdering av usikkerhet). Ifølge EMA tolereres maribavir godt av pasientene og sikkerhetsprofilen er gunstigere enn dagens behandlingsoalternativer. Det er heller ingen tegn til hematologisk- eller nyretoksisitet, som er en kjent problemstilling ved dagens behandling, hhv. valganciklovir/ganciklovir og foskarnet.

Ifølge medisinske fagekspertene som Legemiddelverket har konsultert, er det ønskelig med flere behandlingsoalternativer for den aktuelle pasientgruppen. I tillegg til gunstigere sikkerhetsprofil, fremhever fagekspertene at peroral behandling og at pasienten kan behandles hjemme, er viktige fordeler med maribavir.

Legemiddelverkets vurdering av ressursbruk:

Legemiddelkostnaden for én behandlingssyklus med maribavir er om lag 565 000 NOK, basert på maksimal AUP med mva. I Legemiddelverkets økonomiske analyse er det også inkludert kostnader forbundet med administrasjon og monitorering. Fagekspertene som Legemiddelverket har konsultert, mener at en eventuell innføring av maribavir til dels vil kunne avlaste helsetjenesten for denne ressursbruken.

Gjennomsnittlig totalkostnad for én behandlingssyklus med maribavir er om lag 585 000 NOK per pasient. Dette er 815 000 NOK mindre per pasient sammenlignet med totalkostnadene estimert for behandling med foskarnet og nesten 173 000 NOK mindre sammenlignet med ganciklovir. Mye av kostnadene for foskarnet og ganciklovir behandlingene kan tilskrives behovet for kontinuerlig sykehusopphold i forbindelse med gjennomføring av behandlingen. Maribavir er tablettar som ikke krever administrering på sykehus.

Legemiddelverkets vurdering av alvorlighet:

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Ettersom dette er en forenklet metodevurdering uten beregning av kostnadseffektivitet, har ikke Legemiddelverket utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

CMV-infeksjon og -sykdom kan være svært alvorlig hos pasienter som har gjennomgått transplantasjon. For å unngå alvorlig CMV-sykdom følges pasientene i etterkant av transplantasjonen profylaktisk med overvåking av kliniske parametere, bestemmelse av CMV-PCR i blod og eventuelt vevsbiopsi, slik at adekvat behandling kan igangsettes tidlig ved behov. Hos pasienter som har gjennomgått organtransplantasjon, er CMV-infeksjon blant annet assosiert med økt risiko for andre infeksjoner,

avstøtning og tap av transplantat, sykkelighet og dødelighet. Hos stamcelletransplanterte pasienter, er CMV-infeksjon blant annet assosiert med økt risiko for andre infeksjoner, transplantat-mot-vert-sykdom (GVHD) og dødelighet av alle årsaker (inkludert dødelighet ikke knyttet til tilbakefall av grunnsykdommen). Utvikling av refraktær CMV-infeksjon eller sykdom (med eller uten resistens) er assosiert med dårligere prognose sammenlignet med ikke-refraktær infeksjon eller sykdom, både blant pasienter som har gjennomgått stamcelletransplantasjon og organtransplantasjon.

Legemiddelverkets vurdering av budsjettvirkninger:

Legemiddelverket har beregnet virkningene for sykehusenes budsjett, for behandling av CMV-infeksjon og/eller -sykdom hos pasienter som dekkes av indikasjonsordlyden. Pasientantallet anslås til å være omtrent 21 pasienter per år. Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen knyttet til kostnader for legemidler, administrasjon og monitorering for sykehusene ved å ta i bruk maribavir vil være budsjettbesparende (i området NOK 11-17 millioner, basert på maksimal AUP med mva.). Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Legemiddelverkets vurdering av usikkerhet:

Usikkerheten i metodevurderingen er primært knyttet risiko for systematiske skjevheter (bias) i studieresultatene, overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis, hva som er dagens behandling for en del av den aktuelle populasjonen og ressursbruk.

Selv om det ikke er noen systematisk resistensovervåking i Norge, var trolig andelen pasienter med påvist resistens mot tidligere behandling høyere i studien enn i norsk klinisk praksis. En subgruppeanalyse av pasienter uten påvist resistens viste lavere relativ effekt og ingen signifikant forskjell mellom maribavir og komparator for primærendepunktet. Dette medfører usikkerhet rundt den faktiske effektstørrelsen av maribavir i norsk klinisk praksis.

Pasienter med refraktær CMV-sykdom uten positiv CMV DNA i blod eller plasma ble ikke inkludert i SOLSTICE, men disse utgjør trolig en betydelig andel av tilfellene med CMV-sykdom i gastrointestinaltraktus (CMV-kolittene) blant transplanterte pasienter i norsk klinisk praksis. Det er usikkert om effekten av maribavir vist i SOLSTICE er overførbar til disse pasientene, selv om de er dekket av den godkjente indikasjonsordlyden.

Følgende faktorer knyttet til design og gjennomføring av SOLSTICE-studien medfører en risiko for systematiske skjevheter (bias) i studieresultatene:

- Manglende blinding av pasienter og studiepersonell
- Stort frafall i IAT-armen
- Mulighet for behandlingsbytte fra IAT til «maribavir rescue arm», pasienter som gjennomførte behandlingsbytte ble analysert som ikke-responderende (n=22, 19 %)
- En betydelig andel pasienter i IAT-armen fikk behandling med et legemiddel de var resistente mot, og ifølge EMA var responsraten i IAT-armen i SOLSTICE lavere enn man observerer i klinisk praksis.
- Protokollen ble endret underveis i studien, inkludert endring av definisjoner av primære og sekundære endepunkter og håndtering av manglende data.
- Legemidlene som inngikk i IAT-armen var definert som «non-IMP» (non-Investigational Medicinal Product), som innebærer at pasienter i enkelte land måtte betale egenandel for studielegemidlene.

Samlet sett fører disse faktorene til at det er høy risiko for systematiske skjevheter i resultatene fra SOLSTICE, sannsynligvis i favør av maribavir. Det primære endepunktet var imidlertid robust i flere

sensitivitetsanalyser, og EMA skriver i sin vurdering at det ikke er holdepunkter for å stille spørsmål ved de generelt positive resultatene. Legemiddelverket vurderer at maribavir trolig er noe mer effektivt enn dagens behandlingsalternativer, men at størrelsen på mereffekten er usikker.

Videre er det usikkerhet knyttet til dagens behandlingspraksis for deler av den aktuelle pasientpopulasjonen hvor Legemiddelverket ikke har kunnet innhente innspill fra medisinske fageksperter. Dette gjelder særlig andre organtransplanterte pasienter enn nyretransplanterte, slik som lever- og lungetransplanterte.

Virologisk tilbakefall kan medføre behov for flere omganger med antiviral behandling, men dette er ikke hensyntatt i den helseøkonomiske analysen. Det forventes ikke at bruk av maribavir vil påvirke antall omganger med behandling. Ifølge medisinske fageksperter som Legemiddelverket har konsultert, er trolig andre faktorer, slik som tid siden transplantasjon, grad av immunsuppresjon og eventuell resistens, mer avgjørende for risiko for tilbakefall enn hvilket antiviralt legemiddel pasienten behandles med. Ved tilbakefall vil man som hovedregel behandle med samme legemiddel og forvente tilsvarende effekt som ved tidligere behandling, så lenge det ikke foreligger resistens. Det antas derfor at denne forenklingen ikke vil påvirke utfallet av kostnadssammenligningen.

Innholdsfortegnelse

FORORD	2
SAMMENDRAG	4
Metode	4
Cytomegalovirus (CMV)-infeksjon og/eller -sykdom som er refraktær (med eller uten resistens)	5
Helseøkonomisk analyse	5
Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden	6
INNHOLDSFORTEGNELSE	10
LOGG	12
ORDLISTE	14
1 BAKGRUNN	16
1.1 Oppdragsramme	16
1.1.1 Endring av oppdragsrammen	16
1.2 CMV-infeksjon og/eller -sykdom og pasientpopulasjon	17
1.2.1 CMV-infeksjon og/eller -sykdom som er refraktær (med eller uten resistens) hos pasienter som har gjennomgått transplantasjon	18
1.3 Behandling av CMV-infeksjon og/eller -sykdom som er refraktær (med eller uten resistens) i norsk klinisk praksis	19
1.4 Forventet plassering av maribavir i behandlingsalgoritmen	20
1.5 Alvorlighetsgrad og prognosetap	21
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	23
2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier	23
2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier	23
3 ANALYSEMETODE OG PICO	25
3.1 Problemstilling	25
3.2 Pasientpopulasjon	25

3.3	Intervensjon	31
3.4	Komparator	32
3.5	Kliniske utfallsmål	34
3.5.1	Relativ effekt	34
3.5.2	Bivirkninger.....	39
4	ØKONOMISK ANALYSE	42
4.1.1	Legemiddelkostnader	42
4.1.2	Behandlingsvarighet	43
4.1.3	Dosering.....	43
4.1.4	Administrasjons-, overvåknings- og monitoreringskostnader	44
4.1.5	Kostnadssammenligning.....	46
5	BUDSJETTIVIRKNINGER	46
5.1	Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett	47
5.2	Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenesten	48
	REFERANSER	51
	APPENDIKS 1	54
5.3	Criteria for Entry into the Rescue Arm (SOLSTICE)	54
	APPENDIKS 2	55
	Definisjoner av CMV-klarering i original og revidert protokoll (SOLSTICE)	55
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT	56

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	
Tidspunkt for MT for legemiddelet	16-11-2022
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	14-02-2022
Dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	12-12-2022
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	15-02-2023
Saken tildelt saksutreder(e)	08-02-2023
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	16-03-2023
Opprinnelig rapport ferdigstilt:	11-12-2023 (trukket 20-12-2023)
Endelig rapport ferdigstilt ¹	20-12-2023
Total tid hos legemiddelverket ²	373 dager
Herunder:	
Tid i påvente av legemiddelfirma:	6 dager
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket³	367 dager
Herunder ⁴ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	65 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	58 dager

¹ Opprinnelig versjon av rapporten ble trukket 20-12-2023 da det ble funnet feil i rapporten

² Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

³ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

⁴ Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

Medisinske fagekspertter rekruttert til oppdraget	
Navn	Tilknytning
Solbjørg Sagedal	Oslo Universitetssykehus, Helse Sør-Øst RHF
Pål Tore Bentsen	Haukeland Universitetssykehus, Helse Vest RHF

Medisinske fagekspertter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fagekspertter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten

Saksutredere Legemiddelverket	
Navn	Stillingstittel
Line Holtet Evensen	Seniorrådgiver
Hana Mikami Salyga	Rådgiver

Ordliste

APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
DNA	Deoksyribonukleinsyre
EMA	European Medicines Agency (Det europeiske legemiddelbyrået)
EPAR	European public assessment report
FDA	United States Food and Drug Administration
GvHD	Graft versus Host Disease (Transplantat-mot-vert-sykdom)
HSCT	Haematopoietic stem cell transplant (Hematopoietisk stamcelletransplantasjon)
IAT	Investigator-assigned treatment
ITT	Intention-to-treat
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
IQR	Interkvartilbredde
IV	Intravenøs
KI	Konfidensintervall
LIS	Sykehusinnkjøp HF
LLOQ	Lower limit of quantification (nedre grense for kvantifisering)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MT	Markedsføringstillatelse
MVA	Merverdiavgift
PICO	Population, Intervention, Comparator, Outcome (Populasjon, intervensjon, komparator og utfall)

PO	Peroral
SOT	Solid organ transplant (organtransplantasjon)

1 Bakgrunn

1.1 Oppdragsramme

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk i henhold til bestilling ID2022_025. Tabell 1 viser en oversikt over oppdragsrammen for metodevurderingen. Metoden er nytt virkestoff og fikk markedsføringstillatelse 09.11.2022. Oppdatert bestilling er i samsvar med godkjent indikasjon.

Tabell 1. Oversikt over oppdragsrammen.

Oversikt over oppdragsrammen	
Bestilling	ID2022_025: En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for maribavir (Livtency) til behandling av cytomegalovirus (CMV)-infeksjon og/eller -sykdom som er refraktær (med eller uten resistens) mot én eller flere tidligere behandlinger, inkludert ganciklovir, valganciklovir, cidofovir eller foskarnet hos voksne pasienter som har gjennomgått hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT) eller organtransplantasjon (SOT). Det bør tas hensyn til offisielle retningslinjer for riktig bruk av antivirale midler. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.
Godkjent indikasjon for maribavir	Maribavir er indisert til behandling av cytomegalovirus (CMV)-infeksjon og/eller -sykdom som er refraktær (med eller uten resistens) mot én eller flere tidligere behandlinger, inkludert ganciklovir, valganciklovir, cidofovir eller foskarnet hos voksne pasienter som har gjennomgått hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT) eller organtransplantasjon (SOT). Det bør tas hensyn til offisielle retningslinjer for riktig bruk av antivirale midler.
Andre godkjente indikasjoner	Ingen
Analysetype(r) levert	Kostnad-per-QALY og budsjettkonsekvensanalyse

Metodevurderingen baserer seg på én pivotal fase-3 multisenter, randomisert, åpen, aktivt-kontrollert studie, SOLSTICE (SHP620-303) (1). Studien inkluderte pasienter som hadde gjennomgått hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT) eller organtransplantasjon (SOT) med CMV-infeksjon som var refraktær (med eller uten resistens) mot én eller flere tidligere behandlinger inkludert ganciklovir, valganciklovir, cidofovir eller foskarnet. Pasientene ble randomisert til åtte ukers behandling med enten maribavir eller «investigator assigned treatment» (IAT), altså behandling bestemt av utprøver i studien. IAT kunne bestå av enten mono- eller kombinasjonsbehandling (≤ 2 legemidler) med ganciklovir IV, valganciklovir PO, foskarnet IV eller cidofovir IV. Oppfølgingstid var totalt 20 uker (åtte uker behandling og deretter tolv uker oppfølging). Det primære endepunktet var klarering av CMV-viremi ved utgangen av uke åtte.

1.1.1 Endring av oppdragsrammen

Bestillerforum for Nye metoder bestilte i februar 2022 en forenklet metodevurdering (løp D). Takeda AS opplyste i formøte med Statens legemiddelverk i mai 2022 at de hadde utarbeidet en kostnad-nyttevurdering (løp C) og at de ønsket å inkludere denne i dokumentasjonspakken. I et møte i mai 2022 åpnet Bestillerforum for dette, og ba Statens legemiddelverk om å gjennomføre en metodevurdering på

hensiktsmessig nivå basert på innsendt dokumentasjon. Statens legemiddelverk vurderer at maribavir trolig er noe mer effektivt enn dagens behandlingsalternativer (se kapittel 3 Analysemetode og PICO), og at de totale kostnadene for én behandlingssyklus er lavere for maribavir enn for foskarnet og ganciklovir (se kapittel 4 Økonomisk analyse). Legemiddelverket mener dermed at en forenklet metodevurdering (løp D) med en kostnadssammenligning er tilstrekkelig for å belyse prioriteringskriteriene i denne saken, og at det derfor ikke er nødvendig å vurdere den innsendte kostnad per QALY-analysen.

1.2 CMV-infeksjon og/eller -sykdom og pasientpopulasjon

Cytomegalovirus (CMV), også kjent som humant herpesvirus 5 (HHV-5), er et deoksyribonukleinsyre (DNA)-virus som tilhører herpesvirus-familien (2). CMV forekommer hyppig og prevalensen varierer globalt. I Europa og Nord-Amerika er 40-70 % seropositive, og det anslås at 30-40 % av befolkningen i Norge blir smittet i løpet av sitt første leveår (3). Primærinfeksjon med CMV gir en livslang latent infeksjon som kan reaktiveres. Reaktivering skjer særlig hos immunsvekkede, men også hos gravide og friske (3).

Det er ulike grader av CMV-infeksjon, som er viktig å skille mellom da det er vesentlige forskjeller i hvordan pasienten påvirkes (Tabell 2). CMV-infeksjon er som regel asymptomatisk hos personer med normalt immunforsvar. Ved eventuell symptomgivende infeksjon (CMV-sykdom) ses influensalignende symptomer, eller langvarig feber, halsplager og generell glandelsvulst. CMV-behandling er svært sjelden indisert hos immunkompetente voksne personer (3;4).

Tabell 2. Definisjoner av ulike CMV-manifestasjoner og diagnostiske hovedpunkter (4).

Term	Definisjon	Diagnostiske hovedpunkter
Latent CMV-infeksjon	Pasienten er smittet med CMV, men det skjer ingen aktiv replikasjon av virus. Virus kan periodevis reaktiveres og utskilles i kroppsvæsker («shedding»).	Typisk er påvisning av positiv CMV IgG og negativ IgM*. Serologiske tester er ikke egnet for å diagnostisere CMV-sykdom hos immunsupprimerte pasienter, men negativ CMV-IgG taler sterkt for annen etiologi.
CMV-infeksjon (asymptomatisk) / CMV-viremi	Aktiv replikasjon av virus uten symptomer hos pasienten.	Påvisning av CMV DNA (PCR) i EDTA-plasma (asymptomatisk CMV-viremi)**.
CMV-sykdom	Symptomgivende sykdom som følge av inflammasjon eller vevsskade forårsaket av replikerende virus med immunaktivering. Kan skyldes primærinfeksjon, reinfeksjon eller reaktivering.	Gullstandard for påvisning av CMV-sykdom hos immunsupprimerte pasienter er påvisning av typiske histopatologiske forandringer med CMV-inklusjoner intranukleært eller i cytoplasma i biopsi fra affisert organ.
CMV-syndrom	Brukes særlig ved organtransplantasjon når det påvises CMV-viremi uten holdepunkt for organaffeksjon, og pasienten i tillegg har symptomer som f.eks. feber, uvelhet, slapphet, muskel- og leddsmerter uten annen påvist årsak.	CMV-viremi - se CMV-infeksjon.

	Spesielt viktig å utelukke HHV-6 som årsak. Leukopeni og trombocytopeni er vanlig.	
--	--	--

DNA, deoksyribonukleinsyre; CMV, cytomegalovirus; EDTA, etylendiamintetraacetat (hindrer blodet å koagulere); HHV-6, humant herpesvirus 6; IgG, immunglobulin G, IgM, immunglobulin M; PCR, polymerasekjedereaksjon.

* Ved primærinfeksjon kan IgM antistoffer påvises samtidig med at symptomene opptrer. Omtrent én uke etter er spesifikke CMV IgG antistoffer påvisbare. CMV IgG antistoffer vedvarer normalt resten av livet, mens IgM forsvinner.

** Påvisning av CMV-viremi betyr ikke nødvendigvis at en pasient må behandles for dette. Fravær av viremi er ikke ensbetydende med fravær av CMV-sykdom. F.eks. kan en pasient ha CMV-retinitt eller CMV-sykdom i gastrointestinal-traktus i fravær av CMV-viremi. Påvisning av CMV-viremi betyr ikke nødvendigvis at en pasient må behandles for dette. CMV DNA < 600 enh/ml angir lav virusmengde, 600-10 000 enh/ml angir moderat virusmengde og >10 000 enh/ml angir høy virusmengde.

Pasienter som har gjennomgått transplantasjon er utsatt for CMV-infeksjon/reaktivering og -sykdom, spesielt den første tiden etter transplantasjonen da den immunsupprimerende behandlingen er mest intensiv (3). Etter hvert som den immunsupprimerende behandlingen reduseres, vil pasientens eget immunsystem reetableres og være bedre i stand til å håndtere infeksjoner. Ved smitte i forbindelse med transplantasjon eller reaktivering hos immunsvekkede ses kraftigere infeksjoner som for eksempel pneumoni, encefalitt, kolitt, leverskader eller retinitt, samt økt risiko for død (3;5). Symptomene varierer avhengig av hvilke organer som er rammet. CMV-infeksjon er også assosiert med indirekte konsekvenser for transplanterte pasienter, som økt risiko for sekundære sopp- eller bakterieinfeksjoner, transplantat-mot-vert-sykdom (graft versus host disease, GVHD) og avstøtning av transplantatet (5).

For å unngå alvorlig CMV-sykdom følges pasientene i etterkant av transplantasjonen med overvåking av kliniske parametere, bestemmelse av CMV-PCR i blod og eventuelt vevsbiopsi, slik at adekvat behandling kan igangsettes tidlig ved behov. Det kan også være aktuelt med profylaktisk behandling hos høyrisikopasienter (6;7). Letermovir har godkjent indikasjon og er innført i Norge til forebygging av CMV-sykdom hos pasienter som skal gjennomgå stamcelletransplantasjon (8). For organtransplanterte brukes valganciklovir i forebyggende behandling (7). Profylakse gis høyrisikopasienter uavhengig av virusnivå. Såkalt pre-emptiv behandling gis også før pasienten er blitt syk, men hvor prøver gir godt holdepunkt for CMV-infeksjon/CMV-reaktivering med positiv CMV-PCR (6). Det er hovedsakelig valganciklovir eller ganciklovir som brukes til pre-emptiv behandling (6). På grunn av slik behandling utvikles CMV-sykdom i dag sjelden (9).

1.2.1 CMV-infeksjon og/eller -sykdom som er refraktær (med eller uten resistens) hos pasienter som har gjennomgått transplantasjon

Ved suboptimal respons på antiviral behandling, er det snakk om refraktær CMV-infeksjon eller -sykdom. Refraktær CMV-infeksjon defineres som CMV-viremi som øker ($> 1 \log_{10}$) til tross for minst to uker med korrekt dosert antiviral behandling (10). Denne grensen er ikke absolutt, og ifølge medisinsk fagekspert vil man i norsk klinisk praksis som regel be om resistensbestemmelse dersom det etter >2 uker behandling fortsatt er høy eller stigende CMV-DNA. Ved CMV-sykdom med organmanifestasjon og negativ CMV-PCR i blod vurderes behandlingsrespons ut ifra klinikken, og sykdommen betraktes som refraktær dersom det

ikke er bedring i symptomene (for eksempel opphør av diaré ved CMV-kolitt) etter minst to uker med behandling. Refraktær CMV- infeksjon eller -sykdom er ikke alltid forårsaket av resistens, men kan også ha andre årsaker, for eksempel utilstrekkelig dosering eller opptak av legemiddelet eller andre pasientrelaterte faktorer (10).

Faktorer som disponerer for resistensutvikling hos CMV er langvarig bruk av antiviralt medikament, for lavt nivå av medikamentet, høy virusmengde og nedsatt immunforsvar (11). Resistensmutasjoner oppstår vanligvis etter flere uker med antiviral behandling, og resistenstesting er først relevant ved behandlingssvikt etter minst 2-3 uker med behandling eller hos pasienter som tidligere har fått profylakse eller antiviral behandling (12). Ifølge register for resistensovervåking av virus i Norge (RAVN) ble det i 2022 sendt inn prøver fra 24 pasienter til resistensundersøkelse ved referanselaboratoriet for cytomegalovirus, som har landsfunksjon for resistensbestemmelse. Relevante resistensmutasjoner ble påvist i fem prøver (12). Disse prøvene stammer ikke nødvendigvis kun fra pasienter som har gjennomgått transplantasjon, men kan også komme fra andre pasientgrupper. Siden det ikke er noen systematisk resistensovervåking av CMV i Norge, kan man ikke beregne den reelle forekomsten (12).

Insidens og prevalens av refraktær CMV-infeksjon og/eller -sykdom (med eller uten resistens) hos pasienter som har gjennomgått transplantasjon registreres ikke systematisk i Norge. Basert på internasjonal litteratur og innspill fra medisinske fageksperters anslår Takeda AS at rundt 2,5-3 % av organtransplanterte og rundt 9-10 % av stamcelletransplanterte pasienter i Norge rammes av CMV-infeksjon eller -sykdom som er refraktær (med eller uten resistens). Dette tilsvarer omtrent 21 pasienter per år.

1.3 Behandling av CMV-infeksjon og/eller -sykdom som er refraktær (med eller uten resistens) i norsk klinisk praksis

Refraktær eller resistent CMV-infeksjon hos pasienter som har gjennomgått transplantasjon er en klinisk utfordring, blant annet på grunn av et begrenset antall tilgjengelige antivirale legemidler (10). Legemiddelverket er ikke kjent med at det finnes nasjonale faglige retningslinjer for behandling av CMV-infeksjon og/eller -sykdom som er refraktær (med eller uten resistens) hos pasienter som har gjennomgått transplantasjon. Det finnes imidlertid en internasjonal konsensusretningslinje for håndtering av CMV-infeksjon hos organtransplanterte pasienter (13). Oslo universitetssykehus har utarbeidet prosedyrer for CMV-infeksjon/sykdom etter allogen stamcelletransplantasjon (6) og organtransplantasjon (7), men disse omhandler ikke refraktær infeksjon (med eller uten resistens) spesielt. Behandling av CMV-infeksjon og/eller sykdom etter transplantasjon er også omtalt i håndboken utgitt av den Europeiske organisasjonen for blod og benmargstransplantasjon (European Society for Blood and Marrow Transplantation, EBMT) (14), i transplantasjonsprotokollen for nyre utarbeidet av Norsk nyremedisinsk forening (15), på UpToDate⁵ (17;18) og på metodebok.no (4).

Ifølge medisinske fageksperters som Legemiddelverket har konsultert, brukes valganciklovir PO, ganciklovir IV og foskarnet IV i behandlingen av CMV-infeksjon og -sykdom i norsk klinisk praksis. Cidofovir IV brukes i svært liten grad. De samme legemidlene er aktuelle ved refraktære infeksjoner (med eller uten resistens).

⁵ [UpToDate](#) er et omfattende, kunnskapsbasert oppslagsverk fra USA som gir rask informasjon om diagnoser, behandling og prognoser. Oppslagsverket dekker over 10.000 kliniske temaer innen mer enn 20 spesialiteter, også sjeldne tilstander (16).

Foskarnet (Virafosc) har godkjent indikasjon for behandling av CMV-viremi og -sykdom hos pasienter som har gjennomgått stamcelletransplantasjon (19), og ganciklovir (Cymevene) har godkjent indikasjon for behandling av CMV-sykdom hos immunkompromitterte voksne og ungdom ≥ 12 år (20). De øvrige legemidlene som brukes i dag har ikke godkjent indikasjon til behandling av CMV-infeksjon eller -sykdom hos pasienter som har gjennomgått organ- eller stamcelletransplantasjon. Disse legemidlene er imidlertid ansett som etablert praksis over en lengre periode.

Behandlingsstrategi ved refraktær CMV-infeksjon eller sykdom hos transplanterte pasienter avgjøres blant annet av tidligere antiviral behandling, eventuelt påvist resistens og pasientrelaterte faktorer. De fleste pasienter vil tidligere være behandlet med ganciklovir eller valganciklovir, da disse som regel brukes som førstelinjebehandling. Ved refraktær infeksjon (med eller uten resistens) vil man behandle med et legemiddel som ikke har blitt brukt tidligere. Det vil si, for pasienter som tidligere er behandlet med ganciklovir eller valganciklovir, vil foskarnet eller cidofovir være alternativer. Ifølge fagekspertene benyttes primært foskarnet, og i mindre grad, cidofovir. For pasienter hvor foskarnet ble benyttet som førstelinjebehandling, vil ganciklovir eller valganciklovir (og eventuelt cidofovir) være alternativer ved refraktær infeksjon (med eller uten resistens). Ganciklovir og valganciklovir blir i utgangspunktet sett på som like (valganciklovir er prodrug til ganciklovir), men har ulike administrasjonsmetoder (hhv. IV og PO). I noen tilfeller vil et alternativ være foretrukket over et annet med tanke på administrasjonsmetode (f.eks. ved mage-tarm- eller svelgeproblematikk). Man kan eksempelvis se suboptimal respons av valganciklovir (PO) ved CMV-kolitt (med eller uten resistens) på grunn av problemer med absorpsjon i mage-tarmkanalen. I slike tilfeller vil man som regel forsøke å behandle med ganciklovir (IV) med mindre resistens er påvist. Dosering av valganciklovir og ganciklovir er basert på nyrefunksjon, og det kan være utfordrende å oppnå riktig dosering hos nyretransplanterte.

Pasienter med påvist CMV-viremi som behandles med antiviralt legemiddel, følges med CMV-DNA-quantifisering i plasma én til to ganger i uken for å dokumentere suppressjon av viruset og avgjøre behandlingens lengde. Behandlingen kan som regel avsluttes når to prøver tatt med én ukes mellomrom, er negative. Ifølge medisinsk fagekspert vil man hos stamcelletransplanterte pasienter som regel avslutte behandlingen etter én negativ prøve dersom pasienten har fått minst 14 dagers induksjonsbehandling. Pasienter med CMV-sykdom med organmanifestasjon (med eller uten påvist CMV-viremi) behandles inntil symptomene er borte. Ved alvorlig CMV-kolitt vil man i noen tilfeller kontrollere behandlingseffekt med koloskopi før antiviral behandling avsluttes.

Ifølge fagekspertene kan man også vurdere å redusere dosen eller eventuelt midlertidig pause immundepende behandling, dersom det er forsvarlig. Dette må i så fall alltid tilpasses den enkelte pasient.

1.4 Forventet plassering av maribavir i behandlingsalgoritmen

Når CMV multipliseres under en infeksjon blir virusets genetiske materiale (DNA) replikert og pakket inn i små proteinskall som blir til nye CMV. Den antatte virkningsmekanismen til maribavir er å blokkere et enzym i denne prosessen, UL97-kinase, som er involvert i pakkingen av replikert genetisk materiale og frigjøring av nye virus. Ved å blokkere dette enzymet forventes det at nye virus ikke modnes slik at nye infiserende virus ikke blir produsert(21). Maribavir har en annen virkningsmekanisme enn valganciklovir, ganciklovir, foskarnet og cidofovir, som alle virker gjennom hemming av viral DNA polymerase (5).

Godkjent indikasjon for maribavir er behandling av CMV-infeksjon og/eller -sykdom som er

refraktær (med eller uten resistens) mot én eller flere tidligere behandlinger, inkludert ganciklovir, valganciklovir, cidofovir eller foskarnet hos voksne pasienter som har gjennomgått hematopoietisk stamcelletransplantasjon eller organtransplantasjon.

Ifølge de medisinske fagekspertene som Legemiddelverket har konsultert vil en eventuell innføring av maribavir hovedsakelig fortrenge foskarnet hos de fleste stamcelletransplanterte pasienter og ganciklovir hos de fleste nyretransplanterte pasienter. Det er også mulig at man i tilfeller hvor det er behov for særlig langvarig behandling med ganciklovir, eksempelvis ved refraktær CMV-kolitt, kan vurdere å gå over til maribavir når pasientene ikke lenger har diare slik at behandlingen kan foregå hjemme, og man unngår langvarig innleggelse på sykehus.

De medisinske fagekspertene som er rekruttert av RHF-ene til denne metodevurderingen har erfaring med hematopoietisk stamcelle- og nyretransplanterte pasienter. De senere årene har disse pasientene utgjort omtrent 3/4 av alle transplanterte pasienter i Norge (Tabell 10). Legemiddelverket har dermed ikke fått innspill til behandlingspraksis ved CMV-infeksjon eller -sykdom hos andre organtransplanterte pasienter enn nyretransplanterte, for eksempel lever- og lungetransplanterte. Det er derfor usikkerhet knyttet til hva som er norsk klinisk praksis, og følgelig relevant komparator, for deler av den aktuelle pasientpopulasjonen.

Foskarnet og ganciklovir brukes til dels utenfor godkjent indikasjon til behandling av refraktær CMV-infeksjon og -sykdom hos transplanterte pasienter, og er ikke tidligere metodevurdert for den aktuelle pasientpopulasjonen. Disse behandlingene er imidlertid ansett som etablert praksis over en lengre periode. Foskarnet har gjennom tiår, og frem til februar 2023 blitt benyttet i norske sykehus gjennom godkjeningsfritak. Imidlertid er nylig (pr. 17.08.2023) to generiske preparater med foskarnet blitt markedsført i Norge, og disse må nå benyttes i stedet for uregistrert foskarnet.

Legemiddelverkets konklusjon om komparator

Legemiddelverket vurderer at foskarnet og ganciklovir er relevante komparatorer i denne metodevurderingen.

1.5 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Dette kriteriet får kun betydning dersom kostnadseffektiviteten dokumenteres ved hjelp av en kostnad-per-QALY-analyse. Ettersom dette er en forenklet metodevurdering løp D, har ikke Legemiddelverket utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

CMV-infeksjon og -sykdom hos pasienter som har gjennomgått transplantasjon er alvorlig. Hos pasienter som har gjennomgått organtransplantasjon, er CMV-infeksjon blant annet assosiert med økt risiko for andre infeksjoner, avstøtning og tap av transplantat, sykdom og dødelighet (22;23). Hos stamcelletransplanterte pasienter, er CMV-infeksjon blant annet assosiert med økt risiko for andre infeksjoner, transplantat-mot-vert-sykdom (GVHD) og dødelighet av alle årsaker (inkludert dødelighet som ikke er knyttet til tilbakefall av grunnsykdommen) (5;24).

Legemiddelverket har i en tidligere metodevurdering beregnet et absolutt prognosetap (APT) på ca. 13,3 QALY, den gang for letermovir (Prevymis) til forebygging CMV-reakivering og -sykdom hos CMV-seropositive mottagere i forbindelse med allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon (9).

Utvikling av refraktær CMV-infeksjon eller -sykdom (med eller uten resistens) er assosiert med dårligere prognose sammenlignet med ikke-refraktær infeksjon eller sykdom. Dette gjelder både blant pasienter som har gjennomgått stamcelletransplantasjon og organtransplantasjon(25-27). Transplanterte pasienter med refraktær CMV-infeksjon (med eller uten resistens) er imidlertid en heterogen populasjon med stor variasjon i prognose, blant annet på grunn av ulike grunntilstander.

2 Dokumentasjon for å vise relativ effekt

2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier

Takeda AS har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser for tidsperioden januar 2000 til juli 2022. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er tilstrekkelig dokumentert.

2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier

Metodevurderingen baserer seg på én pivotal fase-3 multisenter, randomisert, åpen, aktivt-kontrollert overlegenhetsstudie, SOLSTICE (SHP620-303) (1). Studien inkluderte pasienter som hadde gjennomgått hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT) eller organtransplantasjon (SOT) med CMV-infeksjon som var refraktær (med eller uten resistens) mot én eller flere tidligere behandlinger inkludert ganciklovir, valganciklovir, cidofovir eller foskarnet. Pasientene (n=352) ble randomisert (2:1) til åtte ukers behandling med enten maribavir eller «investigator assigned treatment» (IAT). IAT kunne bestå av enten mono- eller kombinasjonsbehandling (≤ 2 legemidler) med ganciklovir IV, valganciklovir PO, foskarnet IV eller cidofovir IV. Oppfølgingstiden var totalt 20 uker, fordelt på åtte uker behandling og deretter tolv uker oppfølging. Det primære endepunktet var klarering av CMV-viremi ved utgangen av uke åtte (Tabell 3).

Tabell 3. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen.

TAK-620-303 (SOLSTICE)	
Studie ID	NCT02931539
Design	Fase 3, randomisert (2:1) aktivt-kontrollert, åpen, multisenterstudie
Studielokasjon	94 studiesteder fordelt på 12 land i Europa, Nord-Amerika og Asia
Populasjon	<p>Studien inkluderte 352 SOT- (60 %) og HSCT- (40 %) mottagere med CMV-infeksjoner som var refraktære (med eller uten resistens) mot én eller flere tidligere behandlinger, inkludert ganciklovir, valganciklovir, cidofovir eller foskarnet.</p> <p>Refraktær infeksjon ble definert som dokumentert manglende oppnåelse av >1 log₁₀ reduksjon i CMV-DNA-nivå i fullblod eller plasma etter minst 14 dagers behandling med ganciklovir/valganciklovir, foskarnet eller cidofovir. Denne definisjonen gjaldt den aktuelle CMV-infeksjonen og det sist administrerte legemiddelet mot CMV.</p> <p>Pasienter med CMV-infeksjon ansett som resistent eller refraktær på grunn av manglende etterlevelse av tidligere peroral anti-CMV behandling og pasienter med vevsinvasiv sykdom med involvering sentralnervesystemet, inkludert retina (CMV-retinitt), ble ekskludert.</p> <p>Pasientene ble stratifisert etter transplantasjonstype (HSCT eller SOT) og CMV DNA-nivåer ved screening (lav, middels eller høy) og randomisert (2:1) til behandling med enten maribavir eller «investigator assigned treatment» (IAT).</p>
Intervensjon	Maribavir 400 mg (to 200 mg tabletter) peroralt to ganger daglig i åtte uker. n=235
Komparator	IAT, som kunne bestå av enten mono- eller kombinasjonsbehandling (≤ 2 legemidler) med ganciklovir, valganciklovir, foskarnet eller cidofovir i åtte uker.

	<p>Legemiddel ble bestemt av utprøver, som kjente til pasientenes historikk rundt behandling av den aktuelle CMV-infeksjonen. Dose og doseringsregime ble skjønnsmessig tilpasset den enkelte pasients kliniske situasjon, og er ikke oppgitt i den innsendte dokumentasjonen.</p> <p>Pasienter i komparatorarmen kunne bytte behandling til maribavir («maribavir rescue arm») etter tre uker dersom gitte kriterier var oppnådd (Appendiks 1).</p> <p>n=117</p>
Primært endepunkt	Klarering av CMV-viremi ved 8 uker.
Viktige sekundære endepunkter	Klarering av CMV-viremi og symptomkontroll ved 8 uker, med opprettholdelse av denne behandlingseffekten til og med uke 16.
Observasjonstid	20 uker (8 uker behandling og deretter 12 uker oppfølging).
Datakutt	Primæranalyse ved 8 uker, senere datakutt ved 12, 16 og 20 uker.
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja, dette er den pivotale studien.

CMV, cytomegalovirus; DNA, deoksyribonukleinsyre; HSCT, haematopoietic stem cell transplant; SOT, solid organ transplant

Legemiddelverkets vurdering

SOLSTICE ligger til grunn for markedsføringstillatelsen av maribavir, og er en randomisert fase 3-studie vurdert av EMA. Komparatorene i studien er relevante for norsk klinisk praksis. Legemiddelverket vurderer at data fra SOLSTICE er egnet for å etablere relativ effekt. Studien kan også være egnet til å beregne kostnadseffektiviteten i form av en kostnad-per-QALY-analyse. På grunn av en trolig mereffekt (se kapittel 3) og kostnadsnivået mellom behandlingalternativene (se kapittel 4), vurderer imidlertid Legemiddelverket at prioriteringskriteriene blir tilstrekkelig belyst uten en slik analyse i denne metodevurderingen. Studiens overførbarhet til norske forhold vurderes i Kapittel 3.

3 Analysemetode og PICO

3.1 Problemstilling

For å estimere kostnadseffektiviteten av maribavir har Takeda AS levert en kostand-per-QALY analyse hvor maribavir sammenlignes med IAT (enten ganciklovir, valganciklovir, foskarnet eller cidofovir, bestemt av utprøver) hos voksne som har gjennomgått hematopoietisk stamcelletransplantasjon eller organtransplantasjon med CMV-infeksjon og/eller -sykdom som er refraktær (med eller uten resistens) mot én eller flere tidligere behandlinger (ganciklovir, valganciklovir, foskarnet eller cidofovir).

Bestillingen fra Nye Metoder er en forenklet metodevurdering (løp D). Statens legemiddelverk vurderer at en forenklet kostnadssammenligning (løp D) vil være tilstrekkelig for å svare ut prioriteringskriteriene og at det derfor ikke er hensiktsmessig med en kostnad-nytte-vurdering (løp C) i denne saken. Legemiddelverket har derfor ikke gjort en inngående vurdering av, eller basert denne metodevurderingen på, den innsendte helseøkonomiske analysen fra Takeda AS.

3.2 Pasientpopulasjon

3.2.1.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

SOLSTICE-studien inkluderte 352 pasienter som hadde gjennomgått hematopoietisk stamcelletransplantasjon eller organtransplantasjon med dokumentert CMV-infeksjon i plasma eller fullblod (viremi), definert som CMV DNA ≥ 910 IE/ml i plasma eller ≥ 2730 IE/ml i fullblod i to påfølgende prøver tatt med minst én dags mellomrom og kvantifisert med PCR (qPCR). Denne infeksjonen skulle være refraktær (med eller uten resistens) mot behandling med én eller flere tidligere behandlinger (ganciklovir, valganciklovir, cidofovir eller foskarnet). Refraktær infeksjon ble definert som dokumentert manglende oppnåelse av $>1 \log_{10}$ reduksjon i CMV DNA-nivå i fullblod eller plasma etter minst 14 dagers behandling med ganciklovir, valganciklovir, foskarnet eller cidofovir. Denne definisjonen gjaldt den aktuelle CMV-infeksjonen og det sist administrerte legemiddelet mot CMV.

Baseline pasientkarakteristika fra SOLSTICE-studien er presentert i Tabell 4. Gjennomsnittsalderen var 53,8 år og 51,5 år i hhv. maribavir-armen og IAT-armen. I begge armene var de fleste pasientene menn (maribavir: 63,0 %; IAT: 55,6 %), kaukasiske (maribavir: 76,2 %; IAT: 74,4 %) og hadde gjennomgått en organtransplantasjon (maribavir: 60,4 %; IAT: 59,0 %). Nyre (maribavir: 52,1 %; IAT: 46,4 %), lunge (maribavir: 28,2 %; IAT: 31,9 %) og hjerte (maribavir: 9,9 %; IAT: 13,0 %) utgjorde de fleste organtransplantasjonene. De fleste stamcelletransplantasjonene var allogene (stamceller hentet fra et annet individ) i begge armene. Blant de stamcelletransplanterte pasientene var andelen med akutt transplantat-mot-vert-sykdom (GVHD) høyere i maribavir-armen (25,0 %) enn i IAT-armen (17,0 %), og forekomst av kronisk GVHD noe høyere i IAT-armen (10,6 %) enn i maribavir-armen (6,5 %).

Ved baseline hadde få pasienter symptomatisk infeksjon (maribavir: 8,9 %; IAT: 6,8 %), og de fleste hadde en virusmengde definert som lav (<9100 IU/ml; maribavir: 65,1 %, IAT: 72,6 %). Det var en høyere andel pasienter med påvist resistens mot minst ett av IAT-legemidlene i IAT-armen (59,0 %) enn i maribavir-armen (51,5 %). Ganciklovir eller valganciklovir var det sist administrerte legemiddelet mot CMV for de fleste pasientene (maribavir: 86,8 %; IAT: 83,8 %), og litt under halvparten (maribavir: 42,6 %; IAT: 38,5 %) hadde tidligere fått profylaktisk behandling mot CMV.

Median tid fra transplantasjon til oppstart av medikamentell behandling i SOLSTICE var 258 dager for organtransplanterte og 73 dager for stamcelletransplanterte pasienter. Det var noe ubalanse mellom intervensjonsarmene i tid siden transplantasjon (Tabell 5).

Tabell 4. Baseline pasientkarakteristika i SOLSTICE. Kilde: innsendt dokumentasjon.

Characteristic	IAT (N=117)	Maribavir (N=235)
Age (year)		
Median (range)	54.0 (19, 77)	57.0 (19, 79)
Mean (SD)	51.5 (12.80)	53.8 (13.39)
Male sex, n (%)	65 (55.6)	148 (63.0)
Weight, n		
Median (range)	70.0 (39, 131)	74.1 (36, 124)
Race, n (%)		
White	87 (74.4)	179 (76.2)
Black or African American	18 (15.4)	29 (12.3)
Asian	7 (6.0)	9 (3.8)
Other	5 (4.3)	16 (6.8)
Missing	0	2 (0.9)
Region, n (%)		
North America	71 (60.7)	134 (57.0)
Europe	39 (33.3)	97 (41.3)
Asia	7 (6.0)	4 (1.7)
Solid organ transplant,^a n (%)		
Kidney ^b	32 (46.4)	74 (52.1)
Lung ^b	22 (31.9)	40 (28.2)
Heart ^b	9 (13.0)	14 (9.9)
Multiple ^b	5 (7.2)	5 (3.5)
Liver ^b	1 (1.4)	6 (4.2)

Characteristic	IAT (N=117)	Maribavir (N=235)
Pancreas ^b	0	2 (1.4)
Intestine ^b	0	1 (0.7)
Hematopoietic stem cell transplant^c, n (%)	48 (41.0)	93 (39.6)
Allogeneic ^d	48 (100.0)	92 (98.9)
Donor type for HSCT transplant^e		
HLA identical sibling	2 (4.2)	13 (14.1)
HLA matched other relative	10 (20.8)	12 (13.0)
HLA mismatched relative	7 (14.6)	11 (12.0)
Unrelated donor	29 (60.4)	56 (60.9)
Stem cell source^e		
Peripheral blood stem cell	30 (62.5)	71 (77.2)
Bone marrow	13 (27.1)	16 (17.4)
Cord blood	5 (10.4)	5 (5.4)
Presence of acute GvHD confirmed for HSCT recipients^f	8 (17.0)	23 (25.0)
Presence of chronic GvHD confirmed for HSCT recipients^f	5 (10.6)	6 (6.5)
CMV DNA levels by central laboratory at baseline, IU/mL		
Median (IQR) ^g	2869.0 (927, 11,636)	3377.0 (1036, 12,544)
CMV DNA levels category as reported by central laboratory at baseline, n (%)		
Low (<9100 IU/ml)	85 (72.6)	153 (65.1)
Intermediate (≥9100 and <91 000 IU/mL)	25 (21.4)	68 (28.9)
High (≥91 000 IU/mL)	7 (6.0)	14 (6.0)
Symptomatic CMV infection by Endpoint Adjudication Committee,^h n (%)	8 (6.8)	21 (8.9)
No	109 (93.2)	214 (91.1)

Characteristic	IAT (N=117)	Maribavir (N=235)
Yes	8 (6.8)	21 (8.9)
CMV syndrome in SOT recipients	7 (87.5)	10 (47.6)
CMV disease (tissue-invasive disease) ⁱ	1 (12.5)	12 (57.1)
CMV serostatus for SOT recipients, n (%)	N = 69	N = 142
Donor+/recipient+	8 (11.6)	11 (7.7)
Donor-/recipient+	1 (1.4)	3 (2.1)
Donor+/recipient-	56 (81.2)	120 (84.5)
Donor-/recipient-	3 (4.3)	7 (4.9)
Missing	1 (1.4)	1 (0.7)
CMV serostatus for HCT recipients, n (%)	N = 48	N = 93
Donor+/recipient+	45 (45.2)	17 (35.5)
Donor-/recipient+	39 (41.9)	26 (54.2)
Donor+/recipient-	6 (6.5)	3 (6.3)
Donor-/recipient-	5 (5.4)	1 (2.1)
Missing	1 (1.1)	1 (2.1)
Patients with or without CMV mutations known to confer resistance to ganciclovir, foscarnet, and/or cidofovir,^j n (%)		
Refractory CMV infection with resistance	69 (59.0)	121 (51.5)
Refractory CMV infection without resistance	34 (29.1)	96 (40.9)
Missing resistance results	14 (12.0)	18 (7.7)
Prior use of CMV prophylaxis, n (%)	45 (38.5)	100 (42.6)
Current CMV infection is the first episode post-transplant, n (%)	78 (66.7)	162 (68.9)
Most recent anti-CMV agent prior to randomization,^k n (%)		
Ganciclovir/Valganciclovir	98 (83.8)	204 (86.8)

Characteristic	IAT (N=117)	Maribavir (N=235)
Foscarnet	18 (15.4)	27 (11.5)
Cidofovir	1 (0.9)	4 (1.7)
Prior direct-acting anti-CMV agents at any time, n (%)	N = 116	N = 234
Valganciclovir	96 (82.8)	178 (76.1)
Ganciclovir	82 (70.7)	147 (62.8)
Foscarnet	37 (31.9)	49 (20.9)
Letermovir	5 (4.3)	12 (5.1)
Cidofovir	5 (4.3)	7 (3.0)

Maribavir, n = 235, and IAT, n = 117, unless otherwise specified. All CMV DNA levels reported by central laboratory were based on plasma concentration. Abbreviations: CMV, cytomegalovirus; GvHD, graft-versus-host disease; HSCT, hematopoietic stem cell transplant; HLA, human leukocyte antigen; IAT, investigator-assigned therapy; IQR, interquartile range; LLOQ, lower limit of quantification; SOT, solid-organ transplant.

^aBased on most recent transplant type. Those classed as “multiple” had multiple organs transplanted at once.

^bThe denominator is the number of patients who received SOT within each treatment arm.

^cThere was 1 (1.1%) autologous HCT in the maribavir group.

^dThe denominator is the number of patients who received HCT within each treatment arm.

^eThe denominator is the number of patients who received allogenic HCT within each treatment arm.

^fBased on the safety population.

^gHalf of the LLOQ value (ie, $137/2 = 68.5$) was imputed for those who had <LLOQ.

^hPatients were not stratified by symptomatic infection at randomization. One patient had both CMV disease and syndrome at baseline.

ⁱMost patients had CMV gastrointestinal disease: 10/12 for the maribavir arm and 1/1 for the IAT arm.

^jPer central laboratory results.

^kDefined as the most recent anti-CMV agent, used to confirm refractory eligibility criteria.

Tabell 5. Tid fra transplantasjon til oppstart av medikamentell behandling i SOLSTICE. Kilde: innsendt dokumentasjon.

Tid siden transplantasjon	IAT (n=116)	Maribavir (n=234)
HSCT gjennomsnitt, dager (SD)	113 (98)	149 (272)
HSCT median, dager (95 % KI)	81 (56-106)	72 (53-89)
SOT gjennomsnitt, dager (SD)	252 (300)	322 (621)
SOT median, dager (95 % KI)	250 (190-310)	269 (218-318)

HSCT, haematopoietic stem cell transplant; IAT, investigator-assigned treatment; KI, konfidensintervall; SD, standardavvik; SOT, solid organ transplant

3.2.1.2 Norsk klinisk praksis

Maribavir er forventet brukt i henhold til godkjent indikasjon, dersom metoden innføres. Det vil si hos voksne pasienter med CMV-infeksjon og/eller -sykdom som er refraktær (med eller uten resistens) mot én eller flere tidligere behandlinger (inkludert ganciklovir, valganciklovir, cidofovir eller foskarnet) etter organtransplantasjon eller hematopoietisk stamcelletransplantasjon.

I 2022 ble det ved Nasjonalt referanselaboratorium for cytomegalovirus registrert fem tilfeller av kjente resistensmutasjoner blant prøver fra 24 pasienter, hvor man ikke fikk adekvat behandlingsrespons (11). Disse prøvene stammet ikke nødvendigvis kun fra transplanterte pasienter. Den eksakte forekomsten av resistens blant transplanterte pasienter med refraktær CMV-infeksjon i Norge er ikke kjent, men den er trolig lavere enn i studiepopulasjonen, hvor om lag halvparten (54 %) hadde påvist resistens.

Medisinske fageksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med vurderer at studiepopulasjonen i SOLSTICE overordnet sett er overførbart til norsk klinisk praksis, basert på informasjonen i Tabell 4. Det tas imidlertid forbehold om at studiepopulasjonen er heterogen, og at de to fagekspertene Legemiddelverket har konsultert har erfaring med hhv. stamcelletransplanterte og nyretransplanterte pasienter. Disse pasientene utgjør om lag 70 % av studiepopulasjonen. Andelen stamcelle- og organtransplanterte blant pasienter med CMV-infeksjon eller -sykdom som er refraktær (med eller uten resistens) i Norge er ikke kjent.

Ifølge fagekspertene er definisjonen på refraktær CMV-infeksjon og/eller sykdom og median tid fra transplantasjon til refraktær CMV-infeksjon i SOLSTICE overførbart til norsk klinisk praksis. De peker imidlertid på noen forskjeller mellom studiepopulasjonen og aktuelle pasienter i Norge. Blant annet antas andelen kaukasiere å være høyere blant norske pasienter. I Norge benyttes vanligvis valganciklovir eller ganciklovir som førstelinjehandling hos både organtransplanterte og stamcelletransplanterte pasienter. Det antas at de fleste aktuelle pasientene vil ha en CMV-infeksjon som er refraktær (med eller uten resistens) mot disse legemidlene, og at andelen som tidligere er behandlet med foskarnet og cidofovir er lavere i Norge enn i studien. Andelen pasienter med refraktær CMV-infeksjon med påvist resistens antas også å være lavere i Norge enn i SOLSTICE. Ifølge medisinske fageksperter er CMV PCR i blod ofte negativ ved invasiv CMV-sykdom i gastrointestinaltraktus (CMV-kolitt). CMV-infeksjon i plasma eller fullblod var et inklusjonskriterium i SOLSTICE, og de nevnte pasientene inngår dermed ikke i studiepopulasjonen.

Ifølge medisinsk fagekspert er andelen stamcelletransplanterte pasienter i SOLSTICE som har fått primærprofylakse mot CMV høyere enn hva praksis så langt har vært i Norge, men dette forventes å øke etter innføring av letermovir (innført i 2019 for pasienter som skal gjennomgå stamcelletransplantasjon) (8). Andeler av de ulike typene benmargsgivere ser også ut til å være noe ulik i SOLSTICE sammenlignet med norsk klinisk praksis. Trolig vil ingen av disse forskjellene påvirke studiens overførbart til norsk klinisk praksis eller den observerte effekten.

3.2.1.3 Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket vurderer at studiepopulasjonen i SOLSTICE overordnet sett er overførbart til pasienter i norsk klinisk praksis, selv om den trolig skiller seg noe fra aktuelle pasienter i Norge med hensyn til etnisitet, legemidler benyttet i tidligere behandlingslinjer, omfang av profylaktisk behandling, givertype (stamcelledonor) og forekomst av resistens. Med unntak av resistensforekomst, antas ikke disse forskjellene å påvirke overførbart til norsk klinisk praksis i betydelig grad. Dette støttes også av de medisinske fagekspertene Legemiddelverket har vært i kontakt med.

I subgruppeanalyser av primærendepunktet i SOLSTICE var det ingen signifikant forskjell i effekt mellom maribavir og IAT hos pasienter uten påvist resistens ved baseline (resultater i kap. 3.6.1). Dette medfører en usikkerhet vedrørende effektstørrelsen for maribavir i norsk klinisk praksis, hvor de fleste transplanterte pasienter med refraktær CMV-infeksjon og/eller -sykdom ikke har påvist resistens.

Pasienter med refraktær CMV-sykdom og negativ CMV PCR i blod eller plasma ble ikke inkludert i SOLSTICE, men utgjør trolig en viss andel av de transplanterte pasientene med CMV-sykdom i gastrointestinaltraktus (CMV-kolitt) i norsk klinisk praksis. Det er usikkert om effekten av maribavir vist i SOLSTICE er overførbar til disse pasientene, selv om de er dekket av den godkjente indikasjonsordlyden. Ved kolitt vil trolig tablettbehandling uansett være uegnet på grunn av dårlig tarmabsorpsjon, men det kan muligens være aktuelt å gå over til tablettbehandling når kolitten bedres.

3.3 Intervensjon

Tabell 6. Beskrivelse av intervensjon i innsendt dokumentasjon og forventet norsk klinisk praksis. Kilde: medisinske fageksperter, innsendt dokumentasjon og preparatomtalen (28).

	Klinisk dokumentasjon	Norsk klinisk praksis
Dosering	400 mg (to 200 mg tabletter) to ganger daglig	400 mg (to 200 mg tabletter) to ganger daglig
Administrasjonsform	Peroral	Peroral
Behandlingsvarighet	Gjennomsnitt i SOLSTICE-studien: 7,5 uker	8 uker ifølge preparatomtale, men kan måtte tilpasse den enkelte pasients kliniske situasjon. Ifølge medisinske fageksperter avsluttes som regel behandlingen når to påfølgende CMV-DNA-prøver tatt med én ukes mellomrom, er negative. En del pasienter vil trolig behandles kortere enn 8 uker. Hos stamcelletransplanterte pasienter vil man i praksis avslutte behandling etter én negativ prøve dersom pasienten har fått minst 14 dagers induksjonsbehandling.
Tidligere behandling	Populasjonen omfatter pasienter som i tidligere linje er behandlet med enten ganciklovir, valganciklovir, cidofovir eller foskarnet	Populasjonen omfatter pasienter som i tidligere linje er behandlet med enten ganciklovir, valganciklovir, cidofovir eller foskarnet

DNA, deoksyribonukleinsyre; HSCT, haematopoietic stem cell transplant

3.3.1.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

I SOLSTICE ble maribavir dosert i tråd med anbefalingene i preparatomtalen (Tabell 6).

Behandlingsvarigheten var planlagt til 8 uker, selv om pasientene oppnådde kriteriene for klarering av viremi før dette. Gjennomsnittlig behandlingsvarighet var noe kortere enn planlagt (7,5 vs. 8 uker). Det var 51 pasienter (21,7 %) som avsluttet behandlingen før 8 uker. De hyppigste årsakene til at behandlingen ble avsluttet var manglende effekt (41,1 %) og bivirkninger (29,4 %).

3.3.1.2 Norsk klinisk praksis

Legemiddelverket antar at maribavir vil doseres i tråd med anbefalingene i preparatomtalen, dersom metoden innføres. Det antas at behandlingsvarighet vil variere, da dette vil måtte tilpasses den enkelte pasients kliniske situasjon. Kriterier for å avslutte behandling med maribavir vil ifølge medisinske fagekspertene være lik dagens praksis, som beskrevet i kapittel 1.3. Ifølge medisinske fagekspertene vil en del pasienter trolig behandles kortere enn anbefalt behandlingsvarighet på 8 uker i preparatomtalen. Kortere behandlingsvarighet vil medføre lavere behandlingstnader for maribavir.

3.3.1.3 Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener intervensjonen i SOLSTICE er representativ for norsk klinisk praksis, men bemerker at behandlingsvarigheten trolig vil være kortere for en del pasienter.

3.4 Komparator

Tabell 7. Beskrivelse av komparator i innsendt dokumentasjon og norsk klinisk praksis. Kilde: medisinske fagekspertene, innsendt dokumentasjon og preparatomtaler (20;29).

	Klinisk dokumentasjon	Norsk klinisk praksis
Dosering	Ikke spesifisert	<u>Ganciklovir:</u> Induksjon: 5 mg/kg kroppsvekt to ganger daglig; Vedlikehold: 6 mg/kg kroppsvekt én gang daglig 5 dager/uke <u>Foskarnet:</u> Induksjon (CMV-viremi v/HSCT): 60 mg/kg kroppsvekt to ganger daglig Induksjon (CMV-sykdom v/HSCT): 60 mg/kg kroppsvekt tre ganger daglig, eller 90 mg/kg kroppsvekt to ganger daglig Vedlikehold.: 90-120 mg/kg kroppsvekt én gang daglig
Administrasjonsform	Ganciklovir: IV Foskarnet: IV	Ganciklovir: IV Foskarnet: IV
Behandlingsvarighet	Ganciklovir: 5,60 uker* Foskarnet: 4,63 uker*	Vil variere avhengig av respons. Ifølge medisinske fagekspertene avsluttes som regel behandlingen når to påfølgende CMV-DNA-prøver tatt med en ukes mellomrom, er negative. Hos stamcelletransplanterte pasienter vil man i praksis avslutte behandling etter én

		negativ prøve dersom pasienten har fått minst 14 dagers induksjonsbehandling.
Tidligere behandling	Populasjonen omfatter pasienter som i tidligere linje er behandlet med enten ganciklovir, valganciklovir, cidofovir eller foscarnet	Populasjonen omfatter pasienter som i tidligere linje er behandlet med enten ganciklovir, valganciklovir, cidofovir eller foscarnet

CMV, cytomegalovirus; HSCT, hæmatopoietic stem cell transplant; IV, intravenøs

*Gjennomsnitt i SOLSTICE-studien

3.4.1.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

I komparatorarmen i SOLSTICE ble legemiddel for den enkelte pasient bestemt av utprøver, og bestod av enten mono- eller kombinasjonsbehandling med ganciklovir (25 %), valganciklovir (25 %), foscarnet (44,5 %) og cidofovir (5 %) (Tabell 7). Dose og doseringsregime ble skjønnsmessig tilpasset den enkelte pasients kliniske situasjon, og er ikke oppgitt i den innsendte dokumentasjonen. Gjennomsnittlig behandlingsvarighet var kortere enn planlagt (5,14 vs. 8 uker), og 79 (67,5 %) pasienter avsluttet behandlingen før den predefinerte behandlingsvarigheten på 8 uker. Den hyppigste årsaken til at behandlingen ble avsluttet var bivirkninger (45,5 %).

Informasjon om resistens ved baseline i forhold til behandling gitt i SOLSTICE var ikke beskrevet i den innsendte dokumentasjonen, og informasjonen under er derfor hentet fra EPAR (5). Tabell 8 viser forekomsten av resistens mot ganciklovir/valganciklovir, foscarnet og cidofovir ved baseline i SOLSTICE. Totalt 59 % av pasientene i komparatorarmen hadde refraktær CMV-infeksjon med påvist resistens. Blant de som var resistente mot ganciklovir/valganciklovir fikk flere enn halvparten (57 %) et av disse legemidlene som studietildelt behandling, det vil si behandling som de var resistente imot.

Tabell 8. Forekomst av resistens mot IAT ved baseline i forhold til behandling gitt i SOLSTICE-studien Kilde: EPAR (5).

Resistant to:	IAT Randomized (N=116)	Maribavir Randomized (N=234)	IAT Type				
			GCV/VGCV (N=56)	Foscarnet (N=47)	Cidofovir (N=6)	GCV/ Foscarnet (N=3)	VGCV/ Foscarnet (N=4)
GCV/VGCV	69 (59.5)	121 (51.7)	32 (57.1)	30 (63.8)	4 (66.7)	2 (66.7)	1 (25.0)
Foscarnet	7 (6.0)	10 (4.3)	5 (8.9)	0	1 (16.7)	1 (33.3)	0
Cidofovir	14 (12.1)	33 (14.1)	11 (19.6)	1 (2.1)	1 (16.7)	1 (33.3)	0

CMV, cytomegalovirus; GCV, ganciklovir; IAT, investigator-assigned treatment; VCGV, valganciklovir

3.4.1.2 Norsk klinisk praksis

Behandling av CMV-infeksjon- og sykdom som er refraktær (med eller uten resistens) i klinisk praksis i dag, er beskrevet i kapittel 1.3. Ifølge medisinske fageksperter er varigheten av behandlingen i SOLSTICE sammenlignbar med norsk klinisk praksis. Ved behandling av refraktær CMV-infeksjon og -sykdom (med eller uten resistens) doseres disse legemidlene med utgangspunkt i preparatomtalen, men med

individuelle tilpasninger. Imidlertid er fordelingen av komparatorene i norsk klinisk praksis ulik den i SOLSTICE-studien, og fagekspertene mener at foskarnet og, i noen grad, ganciklovir er de mest relevante komparatorene.

I norsk klinisk praksis vurderes genotypisk CMV-resistensbestemmelse dersom behandlingssvikten har vart >2 uker. Videre behandling bestemmes ut fra hvilke mutasjoner⁶ som eventuelt påvises i virusets gener (hvilket legemiddel viruset er resistent mot), hvilket legemiddel som forventes å ha effekt, pasientfaktorer og eventuell toksisitetsproblematikk.

3.4.1.3 Legemiddelverkets vurdering

Det er noen ulikheter mellom studien og norsk klinisk praksis med hensyn til komparatorarmen. I norsk klinisk praksis vil trolig de fleste pasientene i denne linjen behandles med foskarnet eller ganciklovir. Lik effekt av de fire legemidlene i komparatorarmen er en underliggende antagelse i SOLSTICE-studien. Komparatorarmen i SOLSTICE kan dermed benyttes i metodevurderingen selv om fordelingen av de ulike legemidlene ikke gjenspeiler norsk klinisk praksis. Legemiddelverket antar imidlertid at færre pasienter behandles med legemidler som de er resistente mot i norsk klinisk praksis. Dette medfører usikkerhet rundt den faktiske effektstørrelsen av maribavir sammenlignet med IAT i norsk klinisk praksis, se kapittel 3.5.

3.5 Kliniske utfallsmål

Relativ effekt og helserelatert livskvalitet av maribavir sammenlignet med IAT er basert på resultater for ITT-populasjonen fra SOLSTICE. Utfall relatert til sikkerhet er basert på resultater fra sikkerhetspopulasjonen (alle pasienter som mottok minst én dose av studiebehandlingen) i den samme studien. SOLSTICE er presentert i kapittel 2. Primærendepunkt var klarering av CMV-viremi ved 8 uker, og viktig sekundært endepunkt var sammensatt av klarering av CMV-viremi og symptomkontroll ved 8 uker, med opprettholdelse av denne behandlingseffekten til og med uke 16.

3.5.1 Relativ effekt

Datakutt for analysen av primært endepunkt var 17. august 2020 ifølge studieregistreringen på clinicaltrials.gov. Median (range) behandlingsvarighet var 57 (2-64) dager for maribavir og 34 (4-64) dager for IAT. Studien er avsluttet, og resultatene er publisert (31).

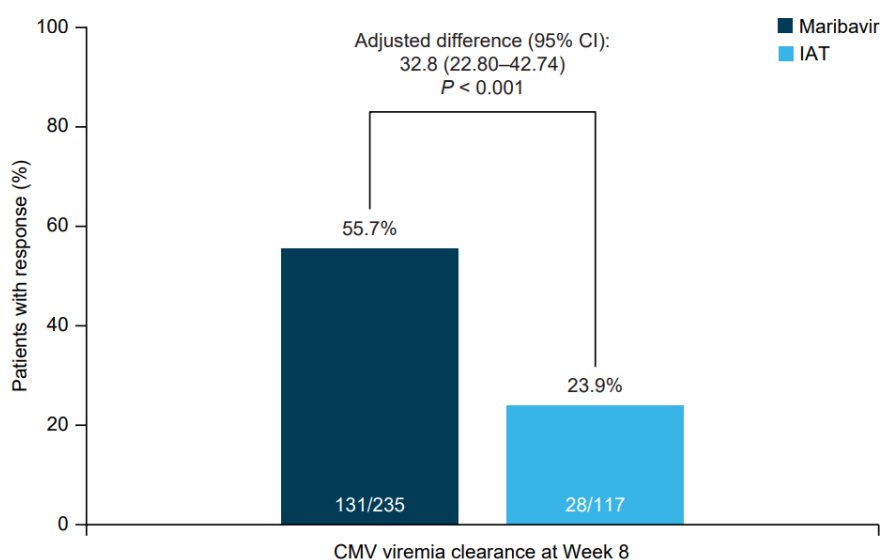
3.5.1.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

Klarering av CMV-viremi ved uke 8

Klarering av viremi ble definert som plasma CMV-DNA under den nedre grensen for kvantifisering (<137 IE/ml) i to påfølgende prøver tatt med minst fem dagers mellomrom ved utgangen av uke 8, uavhengig av om den studietildelte behandlingen ble avsluttet før den fastsatte behandlingstiden på 8 uker var over.

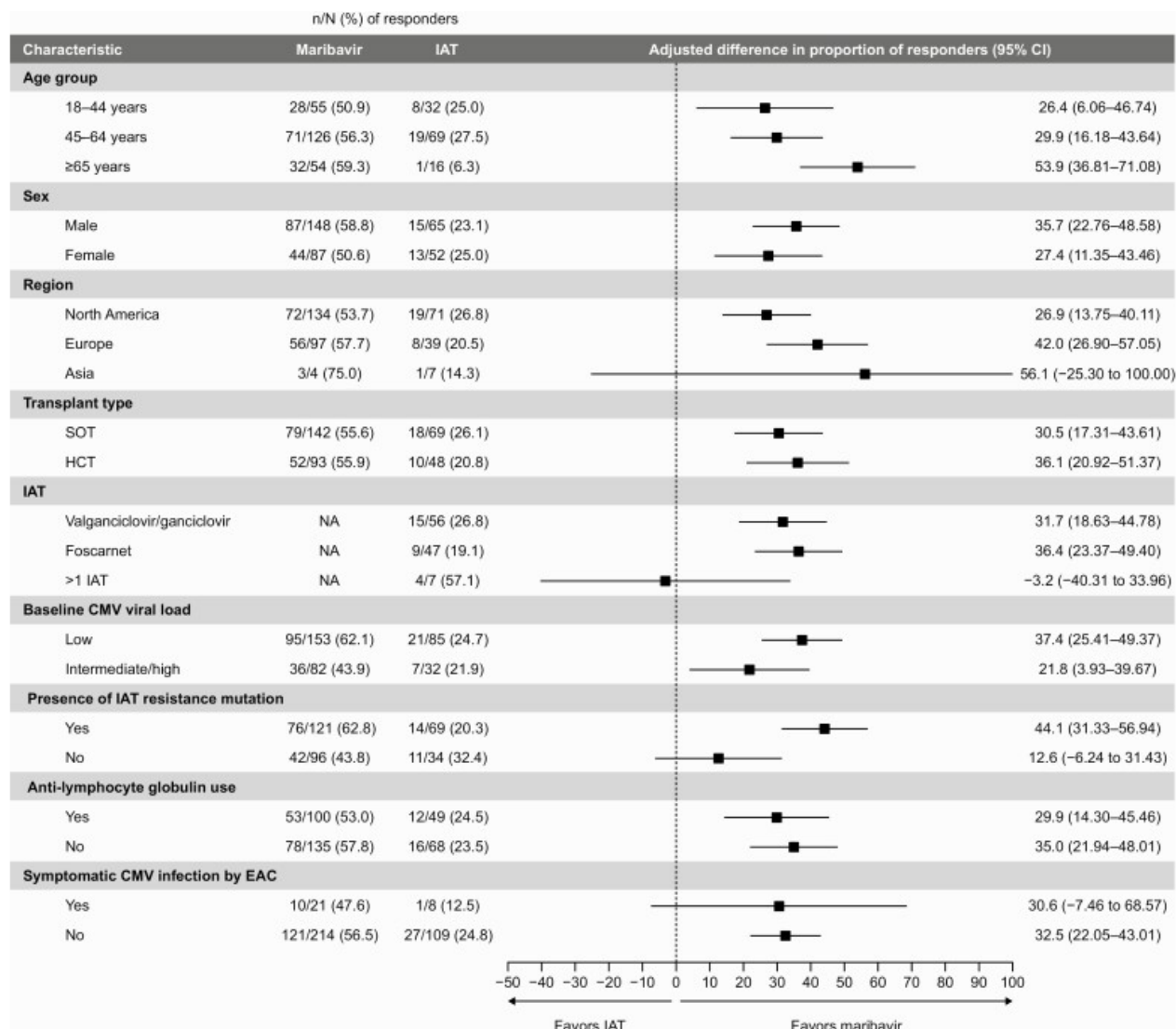
⁶ Mutasjon er en varig forandring i en organismes arvestoff, altså i DNA-et (eller RNA-et i virus med RNA som arvemateriale) (30).

Det var en signifikant høyere andel pasienter i maribavir-armen som oppnådde klarering av CMV-viremi (primært endepunkt) ved uke 8 sammenlignet med IAT-armen (55,7 % vs. 23,9 %; Figur 1). Justert for stratifiseringsfaktorer (type transplantasjon [SOT vs. HSCT] og baseline plasma CMV DNA virusmengde [lav vs. middels/høy]), var forskjellen mellom armene 32,8 % (95 % KI 22,8-42,7; $P < 0,001$). Ifølge EPAR var resultatet for primærendepunktet generelt konsistent i sensitivitetsanalyser hvor man varierte definisjonene av responder og ikke-responder. Resultatene var generelt konsistente for subgrupper, inkludert type transplantasjon (Figur 2). Det var imidlertid ingen statistisk signifikant forskjell i effekt mellom maribavir og IAT blant pasienter uten påvist resistens mot IAT ved baseline.



Figur 1. Klarering av CMV-viremi ved uke 8 i SOLSTICE. CI=Confidence interval; CMV=Cytomegalovirus; IAT=Investigator-assigned anti-CMV treatment. Kilde: innsendt dokumentasjon.

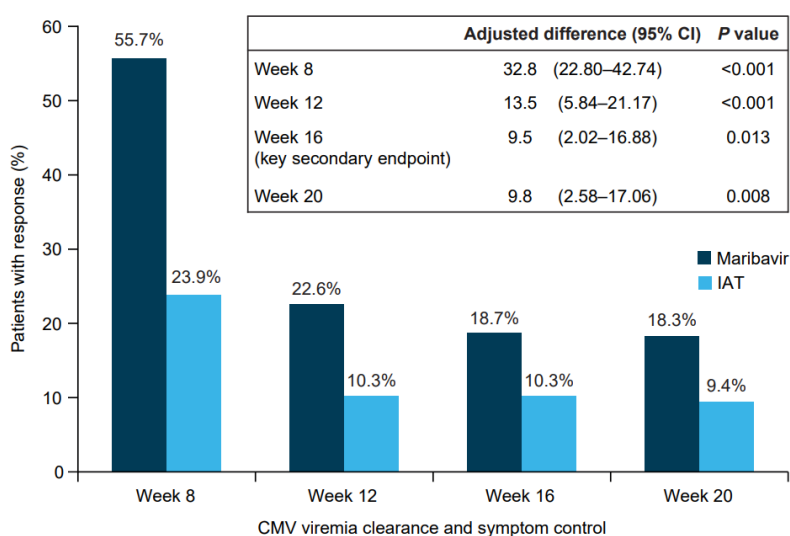
Note: Patients with confirmed CMV viraemia clearance at the end of Week 8 were considered as responders regardless of whether the study-assigned treatment was discontinued before the end of the stipulated 8 weeks of therapy. Plasma CMV DNA assessments after starting alternative anti-CMV treatment or rescue treatment were not evaluable for the assessment of study-assigned treatment effect.



Figur 2. Subgruppeanalyser for primærendepunktet i SOLSTICE. CI, confidence interval; EAC, Endpoint Adjudication Committee; HCT, hematopoietic-cell transplant; IAT, investigator-assigned therapy; NA, not applicable as adjusted between-group differences used the full maribavir group; SOT, solid-organ transplant. Kilde: Figur 3B i publisert studie vedlagt i innsendt dokumentasjon (31).

Klarering av virus og symptomkontroll ved 8 uker bevart til 12, 16 og 20 uker

Det var en statistisk signifikant høyere andel pasienter i maribavir-armen som oppnådde klarering av CMV-viremi og symptomkontroll (vurdert av forskerne og verifisert av en endepunkt-komité) ved uke 8 og som opprettholdt denne til uke 16 sammenlignet med IAT-armen (18,7 % vs. 10,3 %; Figur 3) (viktig sekundært endepunkt). Justert for stratifiseringsfaktorer (type transplantasjon [SOT vs. HSCT] og baseline plasma CMV DNA virusbyrde [lav vs. middels/høy]), var forskjellen mellom armene 9,5 % (95 % KI 2,0–16,9; $P=0,013$). Det var også en statistisk signifikant forskjell ved uke 12 og uke 20.



Figur 3. Klarering av virus og symptomkontroll ved 8 uker bevart til 12, 16 og 20 uker i SOLSTICE. Kilde: innsendt dokumentasjon.

Virologisk tilbakefall

Klinisk signifikant tilbakefall

Klinisk signifikant tilbakefall ble definert som tilbakefall av CMV-viremi etter dokumentert klarering ved uke 8, som krevde behandling. I maribavir-armen fikk 34 av 131 (26,0 %) et klinisk signifikant tilbakefall og i IAT-armen fikk 10 av 28 (35,7 %) et klinisk signifikant tilbakefall. Dette var et utforskende utfallsmål i studien.

Totalt antall tilbakefall

Totalt antall tilbakefall ble definert som plasma CMV-DNA på eller over den nedre grensen for kvantifisering (137 IE/ml) i to påfølgende prøver tatt med minst fem dagers mellomrom blant pasienter som oppnådde klarering i løpet av hele studiens varighet. I maribavir-armen fikk 104 av 184 (56,5 %) tilbakefall og i IAT-armen fikk 22 av 65 (33,8 %) tilbakefall.

Dødelighet (alle årsaker)

Det var ingen forskjell i dødelighet mellom pasienter behandlet med maribavir (11,5 %) og pasienter behandlet med IAT (11,1 %). For pasienter som døde, var median tid til død kortere i maribavir-armen enn i IAT-armen (55,0 dager versus 73,0 dager).

Helserelatert livskvalitet

Helserelatert livskvalitet hos pasientene som deltok i SOLSTICE ble målt med spørreskjemaet EuroQoL 5-Dimension 5-Level (EQ-5D-5L). Pasientene besvarte spørreskjemaet ved baseline og uke 8, 16 og 20. Endringene var små og sammenlignbare mellom behandlingsarmene. Ved 8 uker var gjennomsnittlig (SD) endring fra baseline -0,047 (0,226) i maribavir-armen og -0,060 (0,160) i IAT-armen. Det var færre pasienter i IAT-armen som besvarte spørreskjemaet, spesielt ved de senere oppfølgingstidspunktene. Dette skyldes trolig at pasienter i IAT-armen avsluttet behandlingen tidligere enn i maribavir-armen.

3.5.1.2 Legemiddelverkets vurdering

Resultatene fra SOLSTICE viste at flere pasienter oppnår klarering av CMV-viremi ved 8 uker og at flere opprettholder klarering og symptomkontroll ved 16 uker med maribavir sammenlignet med IAT. Det var ingen forskjell mellom maribavir og IAT når det gjelder utfallsmålene dødelighet og helserelatert livskvalitet.

Klarering av CMV-viremi er et surrogatendepunkt for effekten av antivirale legemidler på CMV-infeksjon, utvikling av CMV-sykdom og overlevelse. Ifølge EMA er det internasjonal konsensus om at dette er et klinisk relevant og valid endepunkt (5).

Resultatet for det primære endepunktet var generelt konsistent i ulike subgrupper, inkludert type transplantasjon. Det var imidlertid lavere relativ effekt og ingen signifikant forskjell mellom maribavir og IAT hos pasienter som ikke hadde påvist resistens mot et av IAT-legemidlene ved baseline. Det bemerkes at SOLSTICE-studien ikke var designet for å påvise forskjeller i denne subgruppen. Dette medfører imidlertid usikkerhet rundt den faktiske effektstørrelsen av maribavir sammenlignet med IAT i norsk klinisk praksis, hvor de fleste aktuelle pasientene ikke har påvist resistens.

Virologisk tilbakefall av CMV-infeksjonen er relativt vanlig, og kan medføre behov for gjentakende runder med antiviral behandling. I SOLSTICE var det en forskjell i favør av maribavir i forekomst av klinisk relevante tilbakefall (utforskende utfallsmål), og en forskjell i favør av IAT i forekomsten av totalt antall tilbakefall. Ifølge medisinske fagekspertene som Legemiddelverket har konsultert, er trolig andre faktorer, slik som tid siden transplantasjon, grad av immunsuppresjon og evt. resistens, mer avgjørende for risiko for tilbakefall enn type antiviralt legemiddel. Resultatene for tilbakefall tillegges derfor begrenset vekt i metodevurderingen.

Faktorer knyttet til design og gjennomføring av SOLSTICE-studien medfører en risiko for systematiske skjevheter (bias) i resultatene. SOLSTICE var en åpen studie, hvor både studiepersonell og -deltakere kjente til hvilken behandlingsarm pasientene var randomisert til. Manglende blinding kan påvirke effektestimatene, og dette gjelder særlig utfall med en subjektiv komponent. I SOLSTICE gjelder ikke dette det primære endepunktet, men er aktuelt for flere av de sekundære endepunktene (slik som klinisk relevant tilbakefall, helserelatert livskvalitet og symptomkontroll). I SOLSTICE var behandlingsbytte fra IAT-armen til maribavir rescue-armen mulig, og 19 % (n=22) av pasientene byttet i løpet av studien. Åpent studiedesign kan ha påvirket valget og vurderingene av kriterier for behandlingsbytte. Pasientene som byttet til maribavir rescue-armen ble analysert som ikke-responder for primært endepunkt. Videre fullførte under halvparten (n=37, 32 %) av pasientene i IAT-armen 8 uker med studietildelt behandling. Til sammenligning fullførte flesteparten (n=183, 78 %) i maribavir-armen. Manglende data ble håndtert ulikt avhengig av når målingene manglet (Appendiks 2). Det var også en betydelig andel pasienter i IAT-armen som fikk behandling med et legemiddel de var resistente mot. EMA trekker frem i EPAR at responsraten i IAT-armen i SOLSTICE var lavere enn man observerer i klinisk praksis (5).

I EPAR diskuteres også flere utfordringer knyttet til gjennomføringen av SOLSTICE, blant annet protokollendringer underveis i studien. Dette innebar endringer i definisjoner av primære og sekundære endepunkter og håndtering av manglende data. De trekker også frem at legemidlene som inngikk i IAT-armen var definert som «non-IMP» (non-Investigational Medicinal Product), og at pasienter i enkelte land måtte betale egenandel for studielegemidlene. De skriver at dette kan ha medvirket til suboptimal behandling og lav responsrate i IAT-armen.

Samlet medfører de nevnte faktorene en høy risiko for systematiske skjevheter i resultatene, sannsynligvis i favør av maribavir. Det primære endepunktet var imidlertid robust i flere sensitivitetsanalyser, og EMA skriver i EPAR at det ikke er holdepunkter for å stille spørsmål ved de generelt positive resultatene. Legemiddelverket vurderer at maribavir trolig er noe mer effektivt enn dagens behandlingsalternativer, men at størrelsen på mereffekten er usikker.

3.5.2 Bivirkninger

3.5.2.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

Informasjon om bivirkninger er basert på data fra pasienter (n=350) som mottok minst én dose av studiebehandlingen i SOLSTICE (sikkerhetspopulasjonen), denne inkluderte 234 i maribavir-armen og 116 i IAT-armen. Gjennomsnittlig (SD) behandlingsvarighet var 48,6 (13,82) dager for maribavir og 31,2 (16,91) dager for IAT, dette tilsvarer ca. 50 % lengre eksponering i for maribavir

En oversikt over de vanligste ($\geq 10\%$ i én av intervensjonsgruppene) bivirkningene er vist i Tabell 9. De hyppigst rapporterte bivirkningene i maribavir-armen var smaksforstyrrelser (maribavir: 37,2 %; IAT: 3,4 %), kvalme (maribavir: 21,4 %; IAT: 21,6 %) og diaré (maribavir: 18,8 %; IAT: 20,7 %).

Smaksforstyrrelsene ble rapportert som milde i de fleste tilfellene (88,5 %) og var sjelden årsak til avsluttet behandling (0,9 %), i maribavir-armen. Den hyppigst rapporterte bivirkningen i IAT-gruppen var nøytropeni (maribavir: 9,4 %; IAT: 22,4 %). Dette oppsto oftest hos pasienter som ble behandlet med ganciklovir/valganciklovir (33,9 %). Leukopeni oppsto også hyppigere blant pasienter i IAT-gruppen (6,9 %), spesielt hos pasienter som ble behandlet med valganciklovir/ganciklovir (12,5 %), sammenlignet med maribavir-armen (3,0 %). Pasienter som ble behandlet med maribavir hadde lavere forekomst enn pasienter som ble behandlet med foskarnet, av kjente foskarnet-relaterte bivirkninger. Dette gjaldt blant akutt nyreskade (maribavir: 8,5 %; foskarnet: 21,3 %), hypokalemi (maribavir: 3,4 %; foskarnet: 19,1 %) og hodepine (maribavir: 8,1 %; foskarnet: 17,0 %).

Tabell 9. Vanlige ($\geq 10\%$) bivirkninger i SOLSTICE (sikkerhetspopulasjonen). Kilde: innsendt dokumentasjon.

System organ class preferred term	IAT (N=116)	IAT Type ^b			Maribavir (N=234)
		Ganciclovir/ Valganciclovir (N=56)	Foscarnet (N=47)	Cidofovir ^a (N=6)	
Any TEAE, n (%)	106 (91.4)	51 (91.1)	43 (91.5)	5 (83.3)	228 (97.4)
Blood and lymphatic system disorders, n (%)					
Anaemia	14 (12.1)	4 (7.1)	9 (19.1)	0	29 (12.4)
Leukopenia	8 (6.9)	7 (12.5)	1 (2.1)	0	7 (3.0)
Neutropenia	26 (22.4)	19 (33.9)	7 (14.9)	0	22 (9.4)
Gastrointestinal disorders, n (%)					
Diarrhoea	24 (20.7)	13 (23.2)	9 (19.1)	1 (16.7)	44 (18.8)
Nausea	25 (21.6)	8 (14.3)	14 (29.8)	1 (16.7)	50 (21.4)

Vomiting	19 (16.4)	7 (12.5)	8 (17.0)	2 (33.3)	33 (14.1)
General disorders and administration site conditions, n (%)					
Fatigue	10 (8.6)	7 (12.5)	3 (6.4)	0	28 (12.0)
Oedema peripheral	9 (7.8)	3 (5.4)	5 (10.6)	0	17 (7.3)
Pyrexia	17 (14.7)	6 (10.7)	9 (19.1)	2 (33.3)	24 (10.3)
Infections and infestations, n (%)					
CMV viraemia ^c	6 (5.2)	4 (7.1)	1 (2.1)	0	24 (10.3)
Metabolism and nutrition disorders, n (%)					
Hypokalaemia	11 (9.5)	1 (1.8)	9 (19.1)	1 (16.7)	8 (3.4)
Hypomagnesaemia	10 (8.6)	2 (3.6)	7 (14.9)	1 (16.7)	9 (3.8)
Hypophosphatemia	5 (4.3)	0	5 (10.6)	0	4 (1.7)
Nervous system disorders, n (%)					
Dysgeusia	4 (3.4)	2 (3.6)	0	1 (16.7)	87 (37.2)
Headache	15 (12.9)	6 (10.7)	8 (17.0)	0	19 (8.1)
Taste disorder	5 (4.3)	0	5 (10.6)	0	4 (1.7)
Renal and urinary disorders, n (%)					
Acute kidney injury	11 (9.5)	1 (1.8)	10 (21.3)	0	20 (8.5)
Vascular disorders, n (%)					
Hypertension	8 (6.9)	1 (1.8)	6 (12.8)	0	9 (3.8)

BID=Twice daily; IAT=Investigator-assigned anti-CMV treatment; Mg=Milligram; N=Number of patients; TEAE=Treatment-emergent adverse event

a The cidofovir group was not considered in the application of the 10% cutoff due to low patient numbers (n=6)

b Overall, 7 patients received a combination of valganciclovir/ganciclovir and foscarnet (not included in the table). c Events such as worsening of CMV viraemia were coded to the preferred term of CMV viraemia

Forekomst av alvorlige bivirkninger relatert til studiebehandlingen var lavere hos pasienter behandlet med maribavir (5,1 %) sammenlignet med IAT (14,7 %), og høyest hos pasienter behandlet med foscarnet (19,1 %). Alvorlige bivirkninger knyttet til blod- og lymfesystem oppsto hyppigst hos pasienter behandlet med ganciklovir/valganciklovir (10,7 %; maribavir: ingen), og alvorlige bivirkninger knyttet til nyrer og urinveier oppsto hyppigst hos pasienter behandlet med foscarnet (10,6 %; maribavir: 1,3 %).

Det var flere pasienter som avsluttet studiebehandlingen på grunn av bivirkninger blant de som ble behandlet med IAT (31,9 %) sammenlignet med maribavir (13,2 %), med den høyeste forekomsten blant de som ble behandlet med foscarnet (32,1 %).

3.5.2.2 Utvikling av resistens

Utvikling av resistens i SOLSTICE var ikke beskrevet i den innsendte dokumentasjonen, og informasjonen under er derfor hentet fra preparatomtalen (28) og EPAR (5).

Utvikling av resistensmutasjoner mot maribavir ble kun observert i maribavir-armen. Dette oppsto hos 60 av 214 (29 %) pasienter med tilgjengelige genotype-data. I 45 av 214 (21 %) ble det påvist resistens i løpet av behandlingsperioden (første 8 uker), og i 17 av 214 (8 %) ble det påvist resistens etter avsluttet behandling. Alle disse resistensmutasjonene ble identifisert i UL97-genet. Til sammen hadde 24 (40 %) C480F eller F342Y, som medfører resistens (kryssresistens) mot både ganciklovir/valganciklovir og maribavir.

Utvikling av resistensmutasjoner mot IAT i IAT-armen under behandling er ikke oppgitt verken i EPAR eller preparatomtalen. Det fremkommer imidlertid at utvikling av resistensmutasjoner mot IAT i løpet av hele studieperioden, ble påvist hyppigere i maribavir-armen (13 %) enn i IAT-armen (5 %).

3.5.2.3 Legemiddelverkets vurdering

Totalt sett var det høy forekomst av bivirkninger i SOLSTICE uavhengig av behandling, noe som ifølge EMA er forventet i den aktuelle pasientpopulasjonen. En noe høyere forekomst av bivirkninger blant pasienter behandlet med maribavir må ses i sammenheng med lengre behandlingsvarighet for denne gruppen i SOLSTICE. Forekomsten av alvorlige bivirkninger og død, var sammenlignbar blant pasienter behandlet med maribavir og IAT. Det var færre pasienter som avsluttet behandling med maribavir enn med IAT.

I EPAR vurderer EMA at maribavir generelt sett tolereres godt av pasientene, med smaksforstyrrelser og gastrointestinale plager som de viktigste bivirkningene. De vurderer at sikkerhetsprofilen til maribavir er gunstigere enn dagens behandlingsalternativer. Det er ingen tegn til hematologisk- eller nyretoksisitet, som er kjente utfordringer ved behandling med hhv. ganciklovir/valganciklovir og foskarnet.

Det kommer frem i EPAR at EMA vurderer barrieren mot resistens ved bruk av maribavir som lav, da man ser rask utvikling av resistens under behandling og utvikling av resistens etter avsluttet behandling. De skriver også at dette i en del tilfeller medfører begrenset varighet av responsen. Resultatene tyder også på at maribavir har en lavere barriere mot resistens mot IAT-legemidlene enn IAT-legemidlene selv.

I likhet med øvrige resultater fra SOLTICE, kan rapporteringen av bivirkninger være utsatt for bias på grunn av manglende blinding. Dette gjelder spesielt forekomsten av bivirkninger med antatt relasjon til studiebehandlingen, hvor kjente IAT-relaterte bivirkninger kan være hyppigere rapportert.

4 Økonomisk analyse

Legemiddelverket vurderer at en forenklet kostnadssammenligning er tilstrekkelig for å belyse prioriteringskriteriene i denne metodevurderingen. Under presenteres Legemiddelverkets kostnadssammenligning mellom maribavir og komparator hhv. ganciklovir og foskarnet.

Basert på innspill fra medisinske fagekspertter, sammenlignes kostnaden for behandling med maribavir mot foskarnet, relevant komparator for de fleste hematopoietisk stamcelletransplanterte pasientene, og ganciklovir, relevant komparator for de fleste nyretransplanterte pasientene. Medisinske fagekspertter som kunne bidra i denne metodevurderingen jobber med hematopoietisk stamcelletransplanterte og nyretransplanterte pasienter. Gjennom årene (2018-2022) har hematopoietisk stamcelletransplanterte og nyretransplanterte pasienter årlig utgjort omtrent 3/4 av den totale aktuelle pasientpopulasjonen som har gjennomgått transplantasjon (Tabell 10). Legemiddelverket har ikke kunnet vurdere hva relevant komparator i Norge er for organtransplanterte pasienter utover den nyretransplanterte populasjonen.

Tabell 10. Antall organtransplanterte og hematopoietisk stamcelletransplanterte pasienter i Norge, 2018-2021 (Kilde: innsendt dokumentasjon, Årsrapport fra Flerregional behandlingstjeneste for allogen stamcelletransplantasjon 2022 (32) og Årsrapport fra Nasjonal behandlingstjeneste for organtransplantasjon 2022 (33).

Transplant/Year	2018	2019	2020	2021	2022
HSCT	125	129	126	122	117
SOT	409	443	392	381	383
Heart	29	43	30	23	30
Kidney	240	258	240	231	224
Liver	95	94	88	98	92
Lung	30	33	28	24	31
Pancreas	15	15	6	5	1
Other*					5

HCST, Haematopoietic stem cell transplant (Hematopoietisk stamcelletransplantasjon); SOT, Solid organ transplant (organtransplantasjon)

*Samtidig transplantasjon med flere organer

4.1.1 Legemiddelkostnader

Legemiddelkostnadene som legges til grunn i analysen er presentert i Tabell 11. Legemiddelprisene er i henhold til gjeldende retningslinjer basert på apotekets maksimale utsalgspris (maksimal AUP) uten mva. Det finnes to markedsførte preparater av foskarnet. I Legemiddelverkets analyse legges prisen for det billigste preparatet til grunn.

Tabell 11. Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP med mva.

Legemiddel	Pakningsstørrelse- og form	Styrke	Kostnad pr. pakning (NOK)
Maribavir (Livtency)	56 tabletter	200 mg	150 486,3
Foskarnet (Virafosc)	Flaske av glass 250 ml	24 mg/ml	12 239,9
Foskarnet (Foskarnetnatriumheksahydrat Tillomed)	Flaske av glass 250 ml	24 mg/ml	12 812,8
Ganciklovir	Hetteglass 5x500 mg	500 mg pr hetteglass	1 579,1

4.1.2 Behandlingsvarighet

Legemiddelverkets analyse ser på kostnader for én enkelt behandlingssyklus. I norsk klinisk praksis behandles pasienter fram til to negative CMV PCR resultater er tatt med én ukes mellomrom. Legemiddelverket har valgt å benytte tall fra SOLSTICE-studien for behandlingsslengde av alle legemidler som inngår i analysen da det ikke finnes noe mer nøyaktig estimat per dags dato (se Tabell 12). Medisinske fagekspertene som Legemiddelverket har konsultert med vurderer at den gjennomsnittlige behandlingsslengden av foskarnet og ganciklovir fra SOLSTICE-studien (Tabell 12) gjenspeiler norsk klinisk praksis, men at gjennomsnittlig behandlingsslengde av maribavir trolig vil være kortere (se kapittel 3.4 Intervensjon). Kostnad for behandling med maribavir for én behandlingssyklus kan derfor bli noe lavere i klinisk praksis dersom metoden blir innført.

Tabell 12. Gjennomsnittlig behandlingsslengde fra SOLSTICE studien. Kilde: innsendt dokumentasjon.

	Maribavir Gjennomsnitt (SE)	Ganciklovir Gjennomsnitt (SE)	Foskarnet Gjennomsnitt (SE)
Behandlingsslengde (uker)	7,5 (0,75)	5,6 (0,56)	4,63 (0,46)

4.1.3 Dosering

Som beskrevet i preparatomtalene, vil doseringen av foskarnet og ganciklovir i klinisk praksis justeres etter klinisk respons og pasientens nyrefunksjon (20;29). Doseringen av foskarnet og ganciklovir brukt i Legemiddelverkets analyser er derfor basert på preparatomtalen og innspill fra medisinske fagekspertene Legemiddelverket har konsultert med (se Tabell 13). Som nevnt tidligere jobber de medisinske fagekspertene som kunne bidra i denne metodevurderingen med hematopoietisk stamcelletransplanterte og nyretransplanterte pasienter. Legemiddelverket har lagt til grunn doseringen av foskarnet som er aktuell for de hematopoietisk stamcelletransplanterte pasientene og doseringen av ganciklovir som er aktuell for de nyretransplanterte pasientene i sin analyse.

Legemiddelverkets analyse tar ikke hensyn til eventuelle dosejusteringer. Analysen tar utgangspunkt i doseringen som er beskrevet i Tabell 13 og gjennomsnittlig kroppsvekt fra SOLSTICE-studien (74,8 kg).

Tabell 13. Dosering lagt til grunn i Legemiddelverkets analyse.

Dosering	Referanse	
Maribavir	400 mg (to 200 mg tabletter) to ganger daglig (totalt 800 mg daglig, tilsvarende 4 tabletter).	Preparatomtale (28) Innspill fra medisinsk fagekspert
Foskarnet	Induksjonsbehandling (2 uker): - 60 mg/kg kroppsvekt to ganger daglig Vedlikeholdsbehandling: - 90 mg/kg kroppsvekt daglig	Preparatomtale (29) Innspill fra medisinsk fagekspert
Ganciklovir	5 mg/kg kroppsvekt to ganger daglig	Preparatomtale (20) Innspill fra medisinsk fagekspert

Ifølge preparatomtalene kan oppløsningen av foskarnet brukes innen 24 timer fra flasken er åpnet og ganciklovir innen 24 timer etter at innholdet er fortynnet (20;29). Dette gjør det i klinisk praksis mulig å dele innholdet av et hetteglass mellom pasientens to daglige doser. For å forenkle analysen har Legemiddelverket ikke tatt hensyn til deling av hetteglass. Legemiddelverket har videre regnet på pris per tablett og ikke per pakning av maribavir. Dette kan føre til at legemiddelkostnaden for foskarnet og ganciklovir kan være noe overestimert, mens maribavir kan være noe underestimert.

4.1.4 Administrasjons-, overvåknings- og monitoreringskostnader

Legemiddelverket har i sin kostnadsanalyse inkludert administrasjons- og monitoreringskostnader for behandling med maribavir, foskarnet og ganciklovir for å belyse forskjeller i kostnader knyttet til administrasjonsform og monitorering. Maribavir tas peroralt, mens både foskarnet og ganciklovir administreres intravenøst.

Ifølge medisinske fagekspertene som Legemiddelverket har fått innspill fra, vil pasienter vanligvis være innlagt på sykehus under induksjonsfasen ved intravenøs behandling med ganciklovir, ettersom behandlingen gis 2 ganger daglig. I vedlikeholdsfasen kan behandlingen gis 1 gang daglig enten 5 eller 7 dager i uken, og kan da ofte gjennomføres poliklinisk. Muligheten for å fortsette behandlingen poliklinisk er ikke relevant for den nyretransplanterte populasjonen ettersom pasientene som oftest vil bli behandlet med induksjonsdoseregimet ut behandlingens lengde. Legemiddelverket har derfor antatt i sin analyse at pasienter som behandles med ganciklovir er innlagt på sykehus hele behandlingstiden.

Behandling med foskarnet krever også at pasientene er innlagt på sykehus under induksjonsfasen på 2 uker, og ofte også i vedlikeholdsfasen, ettersom denne behandlingen krever ekstra væsketilførsel samt tett overvåkning av elektrolyttstatus. Legemiddelverket har lagt til grunn at pasienter som behandles med foskarnet er innlagt på sykehus under hele behandlingen.

I Legemiddelverkets analyse benyttes enhetskostnaden for *liggedøgn på sykehus* fra Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase for administrasjons- og monitoreringskostnadene ved behandling med foskarnet og ganciklovir.

Dersom maribavir blir innført for den relevante pasientpopulasjonen forteller fagekspertene at det vil kunne inntas i hjemmet, men at pasientene vil være i kontakt med helsevesenet under behandlingen for monitorering og generell oppfølging. Pasienter som behandles med maribavir vil monitoreres for CMV-nivå to ganger i uken på poliklinikk. Legemiddelverket har benyttet *DRG 9180 Poliklinisk konsultasjon vedrørende infeksjons- og parasittsykdommer uten signifikant prosedyre* for å beregne kostnaden for monitorering av pasienter behandlet med maribavir. Ifølge medisinske fagekspertene, kan det også være relevant i noen tilfeller å beholde pasienten i sykehus de første dagene av behandling med maribavir for å monitorere at symptomene ikke blusser opp. Legemiddelverket har ikke tatt hensyn til dette i sine beregninger ettersom det vurderes at kostnaden for sykehusopphold i noen dager for noen av pasientene har liten betydning for det totale resultatet.

Se Tabell 14 for kostnader som er benyttet i Legemiddelverkets analyse. For pasienter som er innlagt på sykehus er kostnaden for monitorering inkludert i kostnaden for liggedøgn på sykehus.

Tabell 14. Andre kostnader inkludert i Legemiddelverkets analyse.

	Kostnad per enhet (NOK)	Referanse
Liggedøgn - Generelt	18 708	SLV enhetskostnadsdatabase (34)
Poliklinisk konsultasjon	1 485	<i>DRG 9180 Poliklinisk konsultasjon vedrørende infeksjons- og parasittsykdommer uten signifikant prosedyre (35)</i>

4.1.5 Kostnadssammenligning

Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse er som følger:

Tabell 15. Totale legemiddelkostnader og administrasjons- og monitoreringskostnader per pasient for en behandlingssyklus (maksimal AUP inkl. mva.).

	Totale legemiddelkostnader per pasient (maks AUP, inkl. mva.)	Totale kostnader for administrasjon og monitorering	Sum
Maribavir	564 324 NOK	22 268 NOK	586 591 NOK
Foskarnet	793 390 NOK	606 328 NOK	1 399 718 NOK
Ganciklovir	24 760 NOK	733 356 NOK	758 116 NOK

Legemiddelkostnaden for én behandlingssyklus med maribavir, dersom forutsetningene beskrevet tidligere legges til grunn, ligger i området rundt 565 000 NOK (maksimal AUP inkl. mva.).

Legemiddelkostnaden er lavere enn for foskarnet, men høyere enn for ganciklovir. Imidlertid er den totale behandlingsskostnaden for ganciklovir høyere enn for maribavir, når den totale ressursbruken i spesialisthelsetjenesten tas hensyn til.

5 Budsjettvirkninger

Budsjettkonsekvensene deles i to:

- Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten
- Kostnader for spesialisthelsetjenesten samlet

Firma estimerer at rundt 21 personer vil være aktuelle for behandling med maribavir årlig, basert på tall fra litteratur og innspill fra klinikere (Tabell 16). Dette antallet er vurdert som et rimelig estimat av medisinske fagekspertene som Legemiddelverket har vært i kontakt med.

Tabell 16. Takeda AS sitt estimat av antall aktuelle pasienter for behandling med maribavir. Kilde: innsendt dokumentasjon.

Type transplantasjon	2021	Andel RR CMV	Estimert antall RR CMV
HSCT	122	9 %	11
SOT	381	2,5 %	10
Totalt antall RR CMV			21

HCST, Haematopoietic stem cell transplant (Hematopoietisk stamcelletransplantasjon); SOT, Solid organ transplant (organtransplantasjon)

Legemiddelverket har ikke kunnet vurdere hva relevant komparator i Norge er for organtransplanterte pasienter utover den nyretransplanterte populasjonen og har derfor utført to analyser: scenario 1 der innføring av maribavir erstatter foskarnet hos både hematopoietisk stamcelletransplanterte og

organtransplanterte pasienter, og scenario 2 der maribavir erstatter foskarnet hos alle hematopoietisk stamcelletransplanterte pasienter og erstatter ganciklovir hos alle organtransplanterte pasienter.

Beregningene gjelder for én enkelt behandlingssyklus. Hvor lenge og hvor mange behandlingsrunder man behandler en pasient varierer fra den enkelte pasientens tilstand. Dersom kliniker anser at man ikke oppnår ønsket effekt med legemiddelet er det praksis for at man behandler pasienten med et annet preparat. Ved tilbakefall etter infeksjon der ønsket effekt er oppnådd brukes gjerne samme legemiddel. For enkelte pasienter er det derfor mulig at maribavir vil benyttes i flere sykluser.

Her presenteres budsjettresultater basert på maksimal AUP inkludert mva. for alle legemidler som inngår i analysen.

5.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

I Tabell 17 og Tabell 18 presenteres forenklet beregning av virkningene for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett, for behandling av CMV-infeksjon og/eller -sykdom hos pasienter som dekkes av indikasjonsordlyden, dersom maribavir innføres. Tabell 17 illustrer resultater fra scenario 1, og Tabell 18 resultater fra scenario 2.

Som presentert i Tabell 17, er innføringen av maribavir gitt dagens legemiddelpriser og antagelsene lagt til grunn for scenario 1 kostnadsbesparende, med en budsjettvirkning på rundt -4 800 000 NOK basert på maksimal AUP med mva.

Tabell 17. Budsjettanalyse scenario 1 (hele pasientpopulasjonen (n=21) behandles med foskarnet dersom maribavir ikke blir innført). Analysen inkluderer kun legemiddelkostnader (maks AUP, inkl. mva) knyttet til behandling av aktuell pasientpopulasjon ved innføring av maribavir.

Scenario 1	
Totale legemiddelkostnader dersom maribavir blir innført	
Maribavir (n=21)	11 850 796 NOK
Totale legemiddelkostnader dersom maribavir <u>ikke</u> blir innført	
Foskarnet (n=21)	16 661 197 NOK
Budsjettvirkning av anbefaling	-4 810 401 NOK

Budsjettanalysen av scenario 2 viser at innføring av maribavir har en budsjettvirkning på 2 900 000 NOK basert på maksimal AUP med mva. (Tabell 18).

Tabell 18. Budsjettanalyse scenario 2 (hele den hematopoietiske stamcelletransplanterte pasientpopulasjonen (n=11) behandles med foskarnet, mens hele den organtransplanterte pasientpopulasjonen (n=10) med ganciklovir dersom maribavir ikke blir innført). Analysen inkluderer kun legemiddelkostnader (maks AUP, inkl. mva), knyttet til behandling av aktuell pasientpopulasjon ved innføring ved innføring av maribavir.

Scenario 2	
Totale legemiddelkostnader dersom maribavir blir innført	
Maribavir (n=21)	11 850 796 NOK
Totale legemiddelkostnader dersom maribavir <u>ikke</u> blir innført	
Foskarnet (n=11)	8 727 293 NOK
Ganciklovir (n=10)	247 603 NOK
Budsjettvirkning av anbefaling	
	2 875 900 NOK

Legemiddelverket analyse viser at legemiddelkostnadene for sykehusene ved å ta i bruk maribavir vil være fra budsjettbesparende (NOK 5 millioner i besparelser), til en å ha en budsjettvirkning på NOK 3 millioner i økte utgifter (basert på maksimal AUP med mva.).

Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

5.2 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenesten

I Tabell 19 og Tabell 20 presenteres forenklet beregning av virkningene for sykehusenes budsjett, for behandling av CMV-infeksjon og/eller -sykdom hos pasienter som dekkes av indikasjonordlyden, dersom maribavir innføres. Tabell 19 illustrer resultater fra scenario 1, og Tabell 20 resultater fra scenario 2. Denne budsjettanalysen tar hensyn til legemiddel-, administrasjons- og monitoreringskostnader for én enkelt behandlingssyklus.

Som presentert i Tabell 19, er innføringen av maribavir gitt dagens legemiddelpriser og antagelsene lagt til grunn for scenario 1 kostnadsbesparende, med en budsjettvirkning på rundt -17 000 000 NOK basert på maksimal AUP med mva.

Tabell 19. Budsjettanalyse scenario 1 (hele pasientpopulasjonen (n=21) behandles med foskarnet dersom maribavir ikke blir innført). Analysen inkluderer legemidler (maks AUP, inkl. mva), administrasjons- og monitoreringskostnader knyttet til behandling av aktuell pasientpopulasjon ved innføring av maribavir.

Scenario 1	
Totale legemiddel, administrasjons- og monitoreringskostnader dersom maribavir blir innført	
Maribavir (n=21)	12 318 420 NOK
Totale legemiddel, administrasjons- og monitoreringskostnader dersom maribavir <u>ikke</u> blir innført	
Foskarnet (n=21)	29 394 087 NOK
Budsjettvirkning av anbefaling	
	-17 075 667 NOK

Budsjettanalysen av scenario 2 viser også at innføring av maribavir er kostnadsbesparende og har en budsjettvirkning på -11 000 000 NOK basert på maksimal AUP med mva. (Tabell 20).

Tabell 20. Budsjettanalyse scenario 2 (hele den hematopoietiske stamcelletransplanterte pasientpopulasjonen (n=11) behandles med foskarnet, mens hele den organtransplanterte pasientpopulasjonen (n=10) med ganciklovir dersom maribavir ikke blir innført). Analysen inkluderer legemidler (maks AUP, inkl. mva), administrasjons- og monitoreringskostnader knyttet til behandling av aktuell pasientpopulasjon ved innføring ved innføring av maribavir.

Scenario 2	
Totale legemiddel-, administrasjons- og monitoreringskostnader dersom maribavir blir innført	
Maribavir (n=21)	12 318 420 NOK
Totale legemiddel, administrasjons- og monitoreringskostnader dersom maribavir <u>ikke</u> blir innført	
Foskarnet (n=11)	15 396 903 NOK
Ganciklovir (n=10)	7 581 161 NOK
Budsjettvirkning av anbefaling	
	-10 659 644 NOK

Som beskrevet over viser Legemiddelverkets analyse at legemiddel-, administrasjons- og monitoreringskostnader for sykehusene ved å ta i bruk maribavir vil være budsjettbesparende (i området NOK 11-17 millioner i besparelser, basert på maksimal AUP med mva.). I tillegg kan det antas at maribavir vil kunne spare ressurser i helsetjenesten også gjennom en bedre graftoverlevelse ved å forhindre CMV-sykdom og behovet for å redusere dosering av immunsuppressiv behandling.

Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

Statens legemiddelverk, 20-12-2023

Anette Grøvan
Enhetsleder

Line Holtet Evensen
Hana Mikami Salyga
Saksutredere

Referanser

1. NCT02931539. Efficacy and Safety Study of Maribavir Treatment Compared to Investigator-assigned Treatment in Transplant Recipients With Cytomegalovirus (CMV) Infections That Are Refractory or Resistant to Treatment With Ganciclovir, Valganciclovir, Foscarnet, or Cidofovir[oppdatert 03.11.2021; lest 14.06.2023]. Tilgjengelig fra: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02931539>
2. Jost PD. Cytomegalovirusinfeksjon[oppdatert 14.11.2022; lest 14.06.2023]. Tilgjengelig fra: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/infeksjoner/tilstander-og-sykdommer/virusinfeksjoner/cytomegalovirusinfeksjon>
3. Folkehelseinstituttet (FHI). Cytomegalovirusinfeksjon - veileder for helsepersonell[oppdatert 23.01.2023; lest 19.06.2023]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/nettpub/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/cytomegalovirusinfeksjon/>
4. Brantsæter AB, Ormaasen V, Kro GB. Håndbok i infeksjonsmedisin (OUS): Cytomegalovirusinfeksjon (Versjon 1.10)[oppdatert 25.07.2022; lest 19.06.2023]. Tilgjengelig fra: <https://metodebok.no/index.php?action=topic&item=9eAZRF4c>
5. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA): Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Livtency: EPAR Public assessment report[lest 29.06.2023]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/livtency-epar-public-assessment-report_en.pdf
6. Oslo Universitetssykehus. Cytomegalovirus (CMV) - behandling av reaktivering/sykdom etter allogent stamcelletransplantasjon[lest 29.06.2023]. Tilgjengelig fra: <https://ehandboken.ous-hf.no/document/1718>
7. Oslo Universitetssykehus. CMV-infeksjon og behandling med Cymevene, Avdeling Transplantasjonsmedisin[lest 29.06.2023]. Tilgjengelig fra: <https://ehandboken.ous-hf.no/document/112050>
8. Nye metoder. Letermovir (Prevymis): Forebygging av cytomegalovirusinfeksjon hos pasienter som skal gjennomgå stamcelletransplantasjon[lest 18.07.2023]. Tilgjengelig fra: <https://nyemetoder.no/metoder/letermovir-prevymis>
9. Statens Legemiddelverk. Letermovir (Prevymis) til forebygging av cytomegalovirus reaktivering hos pasienter som skal gjennomgå stamcelletransplantasjon. (ID2018_013).[lest 19.07.2023]. Tilgjengelig fra: [https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Letemovir%20\(Prevymis\)%20Endelig%20rapport.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Letemovir%20(Prevymis)%20Endelig%20rapport.pdf)
10. Chemaly RF, Chou S, Einsele H, Griffiths P, Avery R, Razonable RR, et al. Definitions of resistant and refractory cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients for use in clinical trials. Clin Infect Dis 2019;68(8):1420-6. DOI: 10.1093/cid/ciy696
11. Kro B, Müller F. Årsrapport for 2022: Cytomegalovirus-referansefunksjon[lest 17.07.2023]. Tilgjengelig fra: <https://ous.labfag.no/index.php?action=showtopic&topic=KYbvH7D9>
12. Kran A, Storm M, Håvelsrud O, Bragstad K, Stene-Johansen K. Usage of Antivirals and the Occurrence of Antiviral Resistance in Norway 2022. RAVN. [Forekomst av antiviral resistens i Norge 2022]. Norwegian Institute of Public Health; 2023. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/contentassets/17b91d0339cc43d5ac989ddd2218d960/ravn-rapport-2022.pdf>
13. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Huprikar S, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. Transplantation 2018;102(6):900-31. DOI: 10.1097/tp.0000000000002191

14. Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N. The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies[lest 04.07.2023]. Tilgjengelig fra: https://www.ebmt.org/sites/default/files/2019-01/2019_Book_TheEBMTHandbook.pdf
15. Norsk nyremedisinsk forening. Protokoll nyretransplantasjon[lest 04.07.2023]. Tilgjengelig fra: https://www.nephro.no/veileder/protokoll2023/2023_Nyretx_protokoll_med_vedlegg.pdf
16. Folkehelseinstituttet (FHI). Gratis tilgang til kliniske oppslagsverk[oppdatert 19.08.2021; lest 21.06.2023]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/kk/helsebiblioteket/gratis-tilgang-til-kliniske-oppslagsverk/>
17. Santos C, Vella J, Brennan DC. Clinical manifestations, diagnosis, and management of cytomegalovirus disease in kidney transplant patients[oppdatert 17.01.2023; lest 04.07.2023]. Tilgjengelig fra: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-management-of-cytomegalovirus-disease-in-kidney-transplant-patients?search=maribavir&source=search_result&selectedTitle=2~9&usage_type=default&display_rank=1#
18. Zamora M. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of cytomegalovirus infection in lung transplant recipients[oppdatert 11.11.2022; lest 04.07.2023]. Tilgjengelig fra: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-treatment-of-cytomegalovirus-infection-in-lung-transplant-recipients?search=cmv&source=search_result&selectedTitle=8~150&usage_type=default&display_rank=8
19. Preparatomtale. Virafosc 24 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning - Summary of Product Characteristics (SPC) [lest]. Tilgjengelig fra: https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/22-14555.pdf
20. Preparatomtale. Cymevene 500mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske - Summary of Product Characteristics (SPC) - [Internet]. Tilgjengelig fra: https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/0000-07417.pdf
21. European Medicines Agency (EMA). EU/3/13/1133: Orphan designation for the treatment of cytomegalovirus disease in patients with impaired cell-mediated immunity[lest 05.07.2023]. Tilgjengelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-13-1133>
22. Kotton CN. CMV: Prevention, Diagnosis and Therapy. Am J Transplant 2013;13 Suppl 3:24-40; quiz DOI: 10.1111/ajt.12006
23. Stern M, Hirsch H, Cusini A, van Delden C, Manuel O, Meylan P, et al. Cytomegalovirus serology and replication remain associated with solid organ graft rejection and graft loss in the era of prophylactic treatment. Transplantation 2014;98(9):1013-8. DOI: 10.1097/TP.000000000000160
24. Teira P, Battiwalla M, Ramanathan M, Barrett AJ, Ahn KW, Chen M, et al. Early cytomegalovirus reactivation remains associated with increased transplant-related mortality in the current era: a CIBMTR analysis. Blood 2016;127(20):2427-38. DOI: 10.1182/blood-2015-11-679639
25. Liu J, Kong J, Chang YJ, Chen H, Chen YH, Han W, et al. Patients with refractory cytomegalovirus (CMV) infection following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation are at high risk for CMV disease and non-relapse mortality. Clin Microbiol Infect 2015;21(12):1121.e9-15. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.06.009
26. Kotton CN, Kamar N. New Insights on CMV Management in Solid Organ Transplant Patients: Prevention, Treatment, and Management of Resistant/Refractory Disease. Infect Dis Ther 2023;12(2):333-42. DOI: 10.1007/s40121-022-00746-1
27. Fisher CE, Knudsen JL, Lease ED, Jerome KR, Rakita RM, Boeckh M, et al. Risk Factors and Outcomes of Ganciclovir-Resistant Cytomegalovirus Infection in Solid Organ Transplant Recipients. Clin Infect Dis 2017;65(1):57-63. DOI: 10.1093/cid/cix259

28. Preparatomtale. Livtency 200 mg filmdrasjerte tablett - Summary of Product Characteristics (SPC) [lest 21.07.2023]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/livtency-epar-product-information_no.pdf
29. Preparatomtale. Foscarnetnatriumheksahydrat Tillomed 24 mg/ml infusjonsvæske - Summary of Product Characteristics (SPC) [Internet] Tilgjengelig fra: https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/20-13494.pdf
30. Martinsen L, Brøgger A. mutasjon i Store norske leksikon på snl.no[oppdatert 07.11.2021; lest]. Tilgjengelig fra: <https://snl.no/mutasjon>
31. Avery RK, Alain S, Alexander BD, Blumberg EA, Chemaly RF, Cordonnier C, et al. Maribavir for Refractory Cytomegalovirus Infections With or Without Resistance Post-Transplant: Results from a Phase 3 Randomized Clinical Trial. Clin Infect Dis 2021. DOI: 10.1093/cid/ciab988
32. Flerregional behandlingstjeneste for allogen stamcelletransplantasjon. Årsrapport[lest 17.07.2023]. Tilgjengelig fra: <https://forskningsprosjekter.ihelse.net/senter/rapport/FF-HB-OUS1/2022>
33. Nasjonal behandlingstjeneste for organtransplantasjon. Årsrapport[lest 17.07.2023]. Tilgjengelig fra: <https://forskningsprosjekter.ihelse.net/senter/rapport/L-OUS-13/2022>
34. Statens legemiddelverk (SLV). Enhetskostnadsdatabase[oppdatert 16.08.2022; lest]. Tilgjengelig fra: <https://legemiddelverket.no/offentlig-finansiering/dokumentasjon-for-metodevurdering/enhetskostnadsdatabase>
35. Helsedirektoratet. Innsatsstyrt finansiering (ISF) – regelverk[oppdatert 06.02.2023; lest]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/tema/finansiering/innsatsstyrt-finansiering-og-drg-systemet/innsatsstyrt-finansiering-isf>

Appendiks 1

5.3 Criteria for Entry into the Rescue Arm (SOLSTICE)

Patients treated in the IAT group for ≥ 3 weeks who met one of the following criteria were eligible for entry into the maribavir rescue arm between study Weeks 3 and 7:

- Increased whole blood or plasma CMV viremia levels of $\geq 1 \log_{10}$ from baseline, as measured by the local or central specialty laboratory qPCR assay (results from the same laboratory will be compared). Local specialty laboratory results must be documented.
- Patient with tissue-invasive CMV disease must meet both criteria after being on treatment for at least 3 weeks:
 - Whole blood or plasma CMV DNA has decreased $< 1 \log_{10}$ from baseline as measured by the local or specialty laboratory qPCR assay (results from the same laboratory will be compared). Local specialty laboratory results must be documented.
 - Symptomatic patients presenting with tissue-invasive CMV disease that did not improve, or worsened, as assessed by the investigator, or patient who was asymptomatic at baseline developed tissue-invasive CMV disease.
- No CMV viremia clearance was achieved (results from the same laboratory will be assessed) necessitating continued anti-CMV treatment *and* the patient has demonstrated intolerance to the investigator-assigned anti-CMV treatment as evidenced by one of the following conditions:
 - Acute increase in serum creatinine, at least 50% increase from the baseline value, attributed to treatment (cidofovir, foscarnet) toxicity.
 - Development of hemorrhagic cystitis when on treatment with cidofovir or foscarnet.
 - Development of neutropenia (absolute neutrophil count $< 500/\text{mm}^3$ [$0.5 \times 10^9/\text{L}$]) when on treatment with ganciclovir or valganciclovir.

Referanser Appendix 1

1. Avery RK, Alain S, Alexander BD, Blumberg EA, Chemaly RF, Cordonnier C, et al. Maribavir for Refractory Cytomegalovirus Infections With or Without Resistance Post-Transplant: Results from a Phase 3 Randomized Clinical Trial. Clin Infect Dis 2021. DOI: 10.1093/cid/ciab988

Appendiks 2

Definisjoner av CMV-klarering i original og revidert protokoll (SOLSTICE)

Original protocol

Scenario	Assessment/Visit Week					Responder	Comments
	4	5	6	7	8		
1	+/-	+/-	+/-	-	-	YES	Confirmed based on Week 7/Week 8
2a	+/-	+/-	+/-	-	+	NO	Not confirmed : at least 1 of the Week 7/Week 8 results is positive
2b	+/-	+/-	+/-	+	-	NO	
2c	+/-	+/-	+/-	+	+	NO	
3	+/-	+/-	-	-	Miss.	YES*	Confirmed (2 consecutive unquantifiable results) at Week 6/Week 7 with "Missing" at Week 8*
4	+/-	-	-	Miss.	-	YES	Confirmed (2 consecutive unquantifiable results) at Week 5/Week 6 with "Missing" at Week 7 and 1 negative result at Week 8
5	+/-	+/-	+/-	+	Miss.	NO	Not confirmed: at least 1 of the Week 7/Week 8 results is positive
6	+/-	+/-	+/-	Miss.	+	NO	Not confirmed: at least 1 of the Week 7/Week 8 results is positive
7	+/-	+/-	+/-	Miss.	Miss.	NO	Not confirmed if both Week 7 and Week 8 are missing

Miss. = Missing

Post amendment 3

Table 7: Assessments of Virological Responders at Study Week 8

Scenario	CMV DNA Weeks on Study				Response	Rationale
	Up to Week 6	Week 7	Week 8	Week 9*		
1	+/-	-	-	+/-/NA	Yes	2 consecutive "-" at Week 7 and Week 8
2	+/-	-	+	+/-/NA	No	Not 2 consecutive "-" at Week 7 and Week 8
3	+/-	+	-	+/-/NA	No	Not 2 consecutive "-" at Week 7 and Week 8
4	+/-	-	NA	-	Yes	2 consecutive "-" as shown by available data and both "-" at week 7 and week 9 for missing week 8, otherwise nonresponder
5	-	NA	-	+/-/NA	Yes	2 consecutive "-" as shown by available data and both '-' at week 6 and week 8 for missing Week 7, otherwise nonresponder
6	-	NA	NA	-	Yes	2 consecutive "-" as shown by available data at week 6 and week 9 and both "-", otherwise nonresponder

NA = not available for evaluation of study drug effect; reason could be not assessable by lab, or starting

Referanser Appendiks 2

1. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA): Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Livtency: EPAR Public assessment report[lest 29.06.2023]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/livtency-epar-public-assessment-report_en.pdf

Vedlegg 1 Kommentarer fra produsent

Takeda skriver i e-post til Legemiddelverket av 27-11-2023 at de mener at rapporten gjennomgående er av høy kvalitet og derfor vurderer at det ikke er noe behov for et separat vedlegg fra Takeda.