

Medicinrådets anbefaling vedr. maribavir til behandling af refraktær CMV-infektion (med eller uden resistens)

*Hos patienter, der har modtaget en
hæmatopoietisk stamcelletransplantation
eller en organtransplantation*

Anbefaling



Dokumentoplysninger

Godkendt 21. juni 2023

Ikrafttrædelsesdato 21. juni 2023

Dokumentnummer 172759

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Maribavir (Livtency)

Indikation Maribavir er indiceret til behandling af infektion og/eller sygdom med cytomegalovirus (CMV), der er refraktær (med eller uden resistens) mod en eller flere tidligere behandlinger, herunder ganciclovir, valganciclovir, cidofovir eller foscarnet hos voksne patienter, som har gennemgået en hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT) eller organtransplantation (SOT).

Lægemiddelfirma Takeda Pharma A/S

ATC-kode J05AX10

Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger 14. marts 2022

Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0) 9. januar 2023

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 12. maj 2023

Rådets anbefaling 21. juni 2023

Sagsbehandlingstid 163 dage

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende akut leukæmi



Anbefaling

Medicinrådet anbefaler maribavir til behandling af patienter, som er blevet organ- eller stamcelle-transplanteret og har refraktær CMV-infektion.

Medicinrådet vurderer, at flere patienter kan opnå CMV-clearance (dvs. at virus ikke kan måles i blodet) ved behandling med maribavir sammenlignet med den behandling, man bruger i dag. Da studiet er ublindat, og behandling med komparator ikke svarer til dansk klinisk praksis, vurderer Medicinrådet, at det er usikkert, om maribavir er et mere effektivt lægemiddel end de eksisterende behandlingsmuligheder.

Bivirkningerne forbundet med maribavir er mindre betydende og ofte af mindre alvorlig karakter end bivirkningerne ved de behandlinger, man bruger i dag.

Maribavir forventes at reducere antallet af dage, patienten er indlagt, fordi maribavir gives som orale tabletter, mens patienter ofte indlægges ved behandling med de nuværende lægemidler, da flere af disse gives meget hyppigt intravenøst.

Maribavir har en anden virkningsmekanisme end de øvrige lægemidler, hvilket er en fordel for de patienter, som har udviklet resistens mod de øvrige behandlinger. Dog er der flere patienter, der modtager maribavir, der udvikler resistens, som også kan påvirke, om patienten kan få effekt af de øvrige lægemidler.

Omkostningerne forbundet med maribavir er på niveau med den nuværende behandling, og samlet set vurderer Medicinrådet, at omkostningerne til behandlingen er rimelige i forhold til effekten.



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet maribavir til behandling af patienter med refraktær cytomegalovirus (CMV)-infektion (med eller uden resistens) hos patienter, der har modtaget en hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT) eller en organtransplantation (SOT).

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Takeda Pharma A/S.

Refraktær CMV-infektion, med eller uden resistens

Op mod 80 % af alle danskere har en asymptomatisk CMV-infektion. Patienter, som har modtaget en transplantation, er særligt sårbare overfor infektioner med CMV, og risikoen for at disse patienter udvikler symptomer forårsaget af infektionen er høj. I værste fald kan infektionen blive livstruende grundet den immunhæmmende medicin, som patienterne modtager efter deres transplantation. Effektiv profylaktisk behandling umiddelbart efter transplantationen og derefter effektiv præemptiv behandling (dvs. behandling, der opstartes, så snart der måles CMV-virus i blodet), har medført, at hændelsesraten for alvorlig CMV-infektion er faldet betydeligt indenfor de sidste 10 år. Ligeledes er hyppigheden af refraktær CMV-infektion (dvs. at patienten ikke responderer på præemptiv antiviral behandling) faldet. Medicinrådet estimerer, at der blandt de patienter, der har modtaget en solid organtransplantation (SOT), årligt er ca. 5, som udvikler refraktær CMV-infektion (med eller uden resistens). Ligeledes er der årligt ca. 5 patienter, der har modtaget en hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT), som udvikler refraktær CMV-infektion (med eller uden resistens). Dertil vil der være en gruppe patienter, som ikke tåler præemptive behandling med de lægemidler, som er standardbehandling i dag. Medicinrådet vurderer, at disse patienter også er kandidater til maribavir. Således er der ca. 20 patienter om året, som kan tages i betragtning til behandling med maribavir. Patienter med refraktær CMV-infektion er en heterogen gruppe patienter, som dog alle er i høj risiko for at udvikle en alvorlig CMV-infektion. En alvorlig CMV-infektion hos patienter, der har modtaget en transplantation, øger risikoen for hhv. graft-versus-host sygdom og afstødning af det transplanterede organ, og risikoen for at dø. Behandlingsmålet er derfor at opnå CMV-viræmi clearance så tidligt i patientens forløb som muligt [1].

Maribavir

Maribavir er et antiviralt lægemiddel, hvis virkningsmekanisme er at hæmme funktionen af UL-97, som er en viral proteinkinase. UL97 er involveret i flere stadier af CMV-virus' livscyklus, såsom kopiering af CMV-DNA, indkapsling af CMV-DNA, og processen hvormed CMV-virusset forlader værts-cellen. Maribavir har en tilsvarende struktur, som de sædvanlige substrater for UL-97, og kan derved binde til UL-97 det samme sted, som disse substrater binder. Dette betyder, at UL-97 ikke kan binde andre substrater, og



der ved viræmi behandles indtil to negative CMV PCR-test. Har patienten CMV-sygdom uden viræmi, vil behandlingen som udgangspunkt fortsættes 2-3 uger. Som udgangspunkt administreres ganciclovir IV to gange dagligt i 14-21 dage. Herefter kan vedligeholdsdosis overvejes. Valganciclovir administreres oralt, 2 gange dagligt i 14-21 dage, hvorefter vedligeholdsdosis kan overvejes. Foscarnet administreres IV, to gange dagligt i 14-21 dage. Herefter kan vedligeholdsdosis overvejes. Cidofovir administreres IV, én gang om ugen i 14 dage. Behandling med ganciclovir, foscarnet og cidofovir leder til indlæggelse, grundet den hyppige IV-administration. Klinisk erfaring viser, at den gennemsnitlige behandlingslængde er ca. 7 uger.

derived hæmmes aktiviteten af UL-97. Maribavir hæmmer således virusfunktionen i flere betydende stadier af virus' livscyklus.

Maribavir gives oralt, 800 mg om dagen (to tabletter á 200 mg, to gange om dagen), i op til 8 uger. Den behandlende læge kan dog vurdere, om videre behandling kan være nødvendig. Ligeledes kan behandling med maribavir gentages, hvis patienten initielt har opnået respons af behandling, men senere hen oplever tilbagevenden af CMV-infektionen.

Nuværende behandling i Danmark

Der er flere mulige behandlinger til patienter med refraktær CMV-infektion, som benyttes rutinemæssigt i dansk klinisk praksis: ganciclovir, valganciclovir og foscarnet. Dertil er cidofovir også en mulighed, som dog benyttes ganske sjældent grundet toksisitet. Fælles for disse lægemidler er, at de har været markedsført i mange år og derfor har meget brede indikationer, dvs. indikationen er ikke specifikt til patienter med refraktær eller resistent CMV-infektion. Lægemidlerne ((val)ganciclovir, foscarnet og cidofovir) hæmmer aktiviteten af viral DNA polymerase og har dermed en anden virkningsmekanisme end maribavir.

Ganciclovir og valganciclovir benyttes også i tidligere behandlingslinjer, dvs. som profylaktisk og præemptiv behandling til både patienter med HSCT og patienter med SOT (der anvendes lavere dosis ved profylaktisk behandling end ved præemptiv behandling samt behandling for refraktær infektion).

Ofte vil man forsøge at benytte et lægemiddel til behandling af refraktær CMV-infektion, som patienten ikke har modtaget i tidligere linjer (dvs. som profylaktisk behandling og/eller præemptiv behandling). Patienter med nyrepåvirkning behandles med en lavere dosis. Hvis disse patienter ikke har opnået effekt af den lavere dosis, vil den behandlende læge vurdere, hvorvidt patienten kan tåle en højere dosis, før der skiftes til et andet lægemiddel. For den samlede population er valganciclovir det hyppigst benyttede lægemiddel til præemptiv behandling. Derimod er foscarnet og ganciclovir de hyppigst anvendte lægemidler til patienter med refraktær CMV-infektion, med eller uden resistens. Patienter, der har modtaget valganciclovir som præemptiv behandling, kan godt tages i betragtning til behandling med ganciclovir for deres refraktære CMV-infektion, da IV-administrationen medfører en højere effektiv dosis i blodbanen end behandling med oralt valganciclovir.

Behandlingsvarigheden for refraktær CMV-infektion varierer fra patient til patient, da der ved viræmi behandles indtil to negative CMV PCR-test. Har patienten CMV-sygdom uden viræmi, vil behandlingen som udgangspunkt fortsættes 2-3 uger. Som udgangspunkt administreres ganciclovir IV to gange dagligt i 14-21 dage. Herefter kan vedligeholdsdosis overvejes. Valganciclovir administreres oralt, 2 gange dagligt i 14-21 dage, hvorefter vedligeholdsdosis kan overvejes. Foscarnet administreres IV, to gange dagligt i 14-21 dage. Herefter kan vedligeholdsdosis overvejes. Cidofovir administreres IV, én gang om ugen i 14 dage. Behandling med ganciclovir, foscarnet og cidofovir leder til indlæggelse, grundet den hyppige IV-administration. Klinisk erfaring viser, at den gennemsnitlige behandlingslængde er ca. 7 uger.



Effekt og sikkerhed

Medicinrådets vurdering af maribavir er baseret på en direkte sammenligning med *investigator-assigned* therapy (IAT, hvilket inkluderer valganciclovir, ganciclovir, foscarnet og cidofovir). Der indgår ét klinisk studie som hovedgrundlag for Medicinrådets vurdering (SOLSTICE, et ublindt fase III-studie).

SOLSTICE-studiet viser, at behandling med maribavir øger andelen af patienten, som opnår CMV-clearance, sammenlignet med standardbehandling. Maribavir reducerer også sandsynligheden for et klinisk betydeligt tilbagefald (dvs. at patienter, som har opnået CMV-clearance efterfølgende udvikler målbar CMV-infektion, som vurderes at være behandlingskrævende). Der blev ikke påvist en forskel imellem maribavir og komparator ift. patienternes livskvalitet. Gennemgangen af uønskede hændelser viser, at der er et sammenligneligt antal uønskede hændelser og alvorlige uønskede hændelser forbundet med behandlingen for hhv. maribavir og standardbehandling. Dog er der færre patienter, som modtager maribavir, der ophører behandling grundet alvorlige uønskede hændelser. Behandling med maribavir leder hyppigere til udvikling af resistensmutationer, end behandling med komparatorerne gør, hvilket dog overordnet set er sjældent forekommende.

I SOLSTICE-studiet er der gennemsnitligt lige mange dage, hvor patienten indlægges, uanset om patienten modtager maribavir eller standardbehandling. I dansk klinisk praksis, indlægges patienterne, hvis de modtager en komparator, som administreres IV, hvorfor der forventes flere indlæggelsesdage for komparatorerne end for maribavir.

Overkrydsning til maribavir var tilladt i komparator-armen, hvis patienter opfyldte et af flere præspecificerede krav. Overkrydsning kan potentielt være problematisk ift. validiteten af effektmålet CMV-clearance, men en sensitivitetsanalyse i EPAR'en, hvor patienter, der overkrydser til maribavir, er noteret som responders, viser stadig, at maribavir medfører flere tilfælde af CMV-clearance. EMA oplyser desuden om, at der er seks patienter, som overkrydser til maribavir, som reelt ikke levede op til de præspecificerede kriterier.

Det ublindede studie-design påvirker pålideligheden af effektestimaterne vedr. livskvalitet, uønskede hændelser (hvorvidt patienten ophører behandling grundet uønskede hændelser) og klinisk relevant tilbagefald (hvilket vurderes af den behandlende læge). F.eks. er datagrundlaget for livskvalitet begrænset for komparatorgruppen, da en stor del af patienterne ophører med at deltage i studiet i løbet af de 20 uger, studiet forløber.

Der er flere forskelle imellem population i SOLSTICE-studiet og dansk klinisk praksis, som kan have betydning for vurderingen af maribavirs effekt. Behandlingslængden for komparator er kortere i SOLSTICE-studier, hvilket kan betyde, at der er færre patienter, som opnår respons af behandlingen, end i dansk klinisk praksis. Derudover er der usikkerhed om, hvorvidt patienterne i SOLSTICE-studiet levede op til definitionen på refraktær CMV-infektion (jf. EMA's EPAR [21]).

De ovenstående usikkerheder betyder, at Medicinrådet vurderer, at effekten af maribavir ikke er bedre end komparatorerne. Dertil er det en fordel, at



virkningsmekanismen og bivirkningsprofilen er anderledes for maribavir end for de øvrige lægemidler, hvilket betyder, at patienter, som ikke kan tåle de andre lægemidler eller ikke responderer på behandlingen af disse, kan modtage behandling med maribavir.

Det er en fordel for patienterne, at maribavir skal administreres oralt fremfor IV. Flere af komparatorerne gives IV en eller flere gange om dagen, hvilket betyder, at patienterne indlægges under behandlingen. Dermed kan behandling med maribavir reducere antallet af dage med indlæggelser. En yderligere behandlingsmulighed med oral administration vil dermed også være en fordel ift. ressourceforbruget i klinikken.

Omkostningseffektivitet

Grundet væsentlige usikkerheder forbundet med effektestimaterne fra SOLSTICE-studiet, vurderer Medicinrådet, at det ikke er sandsynliggjort, at maribavir er en mere effektiv behandling til at opnå kontrol af refraktær CMV-sygdom end standardbehandling i dag, hvor der anvendes valganciclovir, ganciclovir, foscarnet eller cidofovir (IAT). Derfor er Medicinrådets hovedanalyse en omkostningsminimeringsanalyse (OMA) og ikke en cost-utility analyse (CUA) som ansøgers hovedanalyse.

Omkostningsminimeringsanalysen baseres på de inkrementelle omkostninger forbundet med brug af maribavir til behandling af refraktær CMV-infektion (med eller uden resistens) hos patienter, der har modtaget en HSCT eller en SOT, sammenlignet med behandling med komparatorerne.

På baggrund af Medicinrådets gennemgang af den indsendte analyse er der foretaget en række ændringer i analysen, relateret til omkostningerne, så den bedst muligt afspejler dansk klinisk praksis.

Medicinrådet estimerer i sin hovedanalyse, at anvendelsen af maribavir vil resultere i inkrementelle omkostninger på ca. - [REDACTED] DKK pr. patient, når der sammenlignes med standardbehandlingen i dag. Udføres analysen i stedet med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger ca. -29.700 DKK pr. patient. Resultatet af analysen fremgår af nedenstående tabel.

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Den længere indlæggelsestid for komparator er et resultat af, at patienter i klinisk praksis bliver indlagt, når de modtager intravenøs behandling.

Fordeling af lægemidlerne, der antages at blive anvendt for komparatorerne, har stor betydning for resultatet af analysen,

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]. Baseret på en klinisk vurdering antages det, at 77 % af patienterne behandles med enten valganciclovir eller ganciclovir, og at 20 % og 3 % behandles med hhv. foscarnet og cidofovir.



Table A. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, SAIP, diskonterede tal

	Maribavir	IAT	Forskel
Lægemiddelomkostninger	█	█	█
Administrationsomkostninger	100.618	165.682	-65.064
Monitoreringsomkostninger	14.069	7.473	6.597
Bivirkningsomkostninger	8.198	9.377	-1.178
Patientomkostninger	144.373	249.064	-104.691
Totale omkostninger	█	█	█

Analysen er behæftet med usikkerheder, heriblandt hvorvidt maribavir er en mere effektiv behandling end komparatorerne. Derfor har Medicinrådet inkluderet den ansøgende virksomheds cost-utility analyse (CUA) som en scenarieanalyse. Scenarieanalysen bygger på ansøgers antagelser og er kun ændret i relation til omkostningerne, som beskrevet i afsnit 3.3. Resultatet af denne analyse kan findes i afsnit 3.5.2

Budgetkonsekvenser

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af maribavir vil resultere i årlige budgetkonsekvenser på 0,9 mio. DKK ved AIP og ca. █ DKK ved SAIP i år 5 efter ibrugtagning. Medicinrådet estimerer, at der vil være omkring 20 patienter årligt, der er kandidater til behandling med maribavir.

Indholdsfortegnelse

1. Baggrund	12
1.1 Om vurderingen	12
1.2 CMV-infektion	12
1.2.1 CMV-syndrom og -sygdom.....	12
1.2.2 Profylaktisk og præemptiv behandling	13
1.2.3 Refraktær CMV-infektion, med eller uden resistens	14
1.2.4 Prognose	15
1.3 Maribavir.....	15
1.4 Nuværende behandling	16
1.4.1 HSCT	16
1.4.2 SOT	17
1.4.3 Virkningsmekanisme	19
2. Effekt og sikkerhed	20
2.1 Litteratursøgning.....	20
2.2 Kliniske studier.....	21
2.2.1 SOLSTICE	22
2.3 Population, intervention, komparator og effektmål.....	23
2.3.1 Population.....	24
2.3.2 Intervention	28
2.3.3 Komparator	28
2.3.4 Effektmål	30
2.4 Sammenligning af effekt	31
2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt.....	31
2.4.2 Oversigt over effektestimater.....	33
2.4.3 Overlevelse	34
2.4.4 CMV-clearance.....	35
2.4.5 Livskvalitet	37
2.4.6 Klinisk betydende tilbagefald	38
2.4.7 Totalt antal tilbagefald.....	39
2.4.8 Hospitalisering	40
2.4.9 Effekt for patienter, der har udviklet CMV-sygdom.....	41
2.5 Sammenligning af sikkerhed	41
2.5.1 Gennemgang af alvorlige uønskede hændelser.....	41
2.5.2 Kvalitativ gennemgang af uønskede hændelser	43
2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	45
3. Sundhedsøkonomisk analyse	46
3.1 Analyseperspektiv.....	47
3.2 Model.....	47
3.3 Omkostninger	47

3.3.1	Lægemiddelomkostninger	47
3.3.2	Administrationsomkostninger	49
3.3.3	Monitoreringsomkostninger	49
3.3.4	Andre hospitalsomkostninger	50
3.3.5	Bivirkningsomkostninger	51
3.3.6	Patientomkostninger	52
3.4	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	53
3.5	Resultater	55
3.5.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse	55
3.5.2	Scenarieanalyse hvor ansøgers CUA anvendes	56
3.5.3	Medicinrådets følsomhedsanalyser	57
4.	Budgetkonsekvenser	57
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel	57
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen	58
5.	Diskussion	59
6.	Referencer	61
7.	Sammensætning af fagudvalg	64
8.	Versionslog	65
9.	Bilag	66
9.1	Bilag 1– vedr. CMV-test i SOLSTICE-studiet og i dansk klinisk praksis	66
9.2	Bilag 2. Missing data vedr. CMV-clearance ved uge 8	67
9.3	Bilag 3. Missing data vedr. CMV-clearance ved uge 8	67

Sådan udarbejder Medicinrådet sine anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Fagudvalgene består af læger, patienter, farmaceuter, sygeplejersker og andre, som bidrager med afgørende viden om sygdom og behandling på hver deres område. Fagudvalgene vurderer og analyserer sagens datagrundlag med fokus på at kortlægge lægemidlets effekter, bivirkninger og omkostninger.

Sekretariatet understøtter fagudvalgene som proces- og metodeansvarlig og bidrager herudover med sundhedsvidenskabelige, biostatistiske, sundhedsøkonomiske, juridiske og kommunikative kompetencer.

Fagudvalgene og sekretariatet udarbejder i fællesskab udkast til den vurderingsrapport, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Rådet træffer de endelige beslutninger om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk.

Se fagudvalgets sammensætning på side 64.

Begreber og forkortelser

ALL:	Akut lymfatisk leukæmi
AML:	Akut myeloid leukæmi
CMV:	Cytomegalovirus
CUA:	<i>Cost-utility-analysis</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
GvHD:	<i>Graft-versus-host-disease</i>
HR:	<i>Hazard ratio</i>
HSCT:	Hæmatopoietisk stamcelletransplantation
ICER:	<i>Incremental cost effectiveness ratio</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
OMA:	Omkostningsminimeringsanalyse
OR:	<i>Odds ratio</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP:	<i>Per Protocol</i>
QALY:	Kvalitetsjusterede leveår
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR:	Relativ risiko
RWD:	<i>Real World Data</i>
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
SOT:	Solid organ transplantation

1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet maribavir til behandling af patienter med refraktær cytomegalovirus (CMV)-infektion, med eller uden resistens, hos patienter, der har modtaget en hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT) eller en organtransplantation (SOT).

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet samt budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Takeda Pharma A/S.

Virksomheden fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 9. november 2022.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende akut leukæmi og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 CMV-infektion

CMV-infektion er en opportunistisk infektion, som er hyppigt forekommende efter en hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT) eller en organtransplantation (SOT). Op mod 80 % af alle danskere er det, der kaldes seropositive for CMV [2], dvs. at der i en blodprøve måles tilstedeværelse af antistoffer mod CMV-virus. CMV-infektion vil i raske individer lede til milde symptomer, såsom ondt i halsen, feber og hovedpine. Efter den første infektion forbliver CMV-virus i kroppens hvide blodlegemer og kan aktiveres igen, hvis immunsystemet svækkes [3].

CMV-infektion hos patienter med svækket immunsystem kan derimod medføre alvorlige symptomer og sygdom, og dermed er patienter, som har modtaget en transplantation, i risiko for at udvikle en klinisk betydende CMV-infektion [3]. Patienter, som modtager en HSCT, er primært patienter med akut lymfatisk leukæmi (ALL) eller akut myeloid leukæmi (AML), som før transplantationen modtager stråle- eller kemoterapi som led i deres kræftbehandling. If. SOT-patienter er de hyppigste transplantationstyper hhv. nyre, hjerte, lever og lunge. Dermed er patienter med SOT en heterogen gruppe med forskellige primære sygdomme.

1.2.1 CMV-syndrom og -sygdom

Der er forskellige grader af CMV-infektion, som er betydende at skelne imellem, da der er væsentlig forskel i, hvor alvorligt de påvirker patienten.

CMV-infektion: defineres som positiv CMV PCR-test ved minimum to på hinanden følgende test. I dansk klinisk praksis benyttes en grænseværdi på > 300-1.000 kopier/ml

(afhænger af lokal praksis). Værdier over den benyttede grænseværdi leder til opstart af behandling mod infektionen. Dette betyder i praksis, at patienterne behandles, før de oplever symptomer af CMV-infektionen. I dansk klinisk praksis benyttes der forskellige kits ift. den PCR-analyse, der foretages, se Bilag 1.

CMV-syndrom: Denne term anvendes ikke for patienter, der har modtaget en HSCT, men benyttes for patienter, som har modtaget en SOT. For disse patienter er definitionen, at patienten oplever feber, neutropeni eller thrombocytopeni, at der kan måles CMV i blodet, og at der ikke findes en anden forklaring på symptomerne [4]. Da termen ikke er anvendt for begge patientgrupper, vil Medicinrådets vurdering vedr. maribavir ikke gå i dybden med en mulig effekt af lægemidlerne på hyppigheden af CMV-syndrom.

CMV-sygdom: Infektionen medfører betydelige symptomer, og funktionen af centrale organer er påvirket. Sygdomsbilledet og alvorligheden af infektionen varierer imellem patienterne afhængig af hvilke organ(er), der er påvirket. De hyppigst påvirkede organer er lunge, mave-tarm-kanalen, øjne, lever og CNS [1,5]. Symptomerne afhænger af, hvilket organ der er påvirket [6].

Risikoen for at udvikle en alvorlig CMV-infektion varierer desuden baseret på, om patienterne selv, eller donoren var seropositiv [3]. For patienter, som modtager en SOT, er risikoen for at udvikle en betydende CMV-infektion højest, hvis donoren var seropositiv, mens patienten selv var seronegativ (dvs. donor+/recipient-). For patienter, som modtager en HSCT, er risikoen højest, hvis donor var seronegativ, mens patienten selv var seropositiv (dvs. donor-/recipient+).

1.2.2 Profylaktisk og præemptiv behandling

Formålet med behandling med anti-virale midler (i alle linjer af behandlingen) er at undgå klinisk betydende CMV-infektion, som kan medføre komplikationer (eksempelvis afstødning efter transplantation), eller udvikle sig til livstruende sygdom. Profylaktisk behandling og hyppighed af monitorering tilrettelægges baseret på donor og patientens serotype.

Det er vigtigt at opstarte behandling så hurtigt som muligt, efter at der opdages stigende CMV-niveauer. Patienterne er mest modtagelige for infektion tidligt efter deres transplantation, hvor de også modtager den mest intensive immunsupprimerende behandling. Efterhånden som dosis af immunsupprimerende behandling reduceres, og patienternes eget immunsystem gradvist kommer sig, vil størstedelen af patienterne blive mere modstandsdygtige overfor infektioner. Det er derfor vigtigt at undgå CMV-infektion tidligt efter transplantationen. I Danmark behandles alle patienter, hvor enten donor eller patienten var seropositiv før transplantationen, profylaktisk de første 3 måneder, efter at patienterne har modtaget en HSCT eller SOT. Jf. Scandiatransplant.org [7] var der i 2021 352 patienter, som modtog en SOT i Danmark. Jf. Kræftens Bekæmpelse [8] var der i 2021 131 patienter, som modtog en allogen HSCT i Danmark. Dermed er der samlet set ca. 410 patienter som året, som modtager profylaktisk behandling for CMV-infektion.

Patienterne monitoreres hyppigt i ugerne efter, at den profylaktiske behandling ophører, da CMV-infektion hyppigt opstår, når den profylaktiske behandling stoppes. Hvis en patient udvikler CMV-infektion under den profylaktiske behandling eller kort efter ophør af denne, overgår patienten til præemptiv behandling.

Den præemptive behandling kan oftest igangsættes hurtigt efter to positive CMV PCR-test, før patienten udvikler symptomer på infektionen. Præemptiv behandling fortsættes, indtil der opnås to på hinanden følgende negative CMV-test. Har patienten CMV-sygdom, der er kompartmentaliseret til organer (og der ikke er målt CMV i blodet), behandles der dog, indtil der er opnået symptomfrihed, hvorefter de modtager sekundær profylakse (ofte 2-3 uger). Som nævnt forbliver CMV-virus i kroppen efter endt infektion, og det er derfor hyppigt forekommende, at patienterne må behandles præemptivt af flere omgange, grundet reaktivering af CMV-virus. Virksomheden har angivet, baseret på publiceret litteratur, at ca. 30 % af patienter, som har modtaget en SOT eller HSCT, modtager præemptiv behandling igennem deres forløb, dvs. ca. 140 patienter om året. Medicinrådet vurderer, at dette svarer til dansk klinisk praksis.

1.2.3 Refraktær CMV-infektion, med eller uden resistens

Hvis en patient ikke responderer på den præemptive behandling, er der tale om refraktær CMV-infektion. I dansk klinisk praksis er definitionen på refraktær CMV-infektion, at der ikke er opnået et betydeligt fald ($> 1 \log_{10}$) i CMV-virus efter ≥ 2 ugers korrekt doseret præemptiv behandling.

Et retrospektivt studie af 87 danske patienter med refraktær CMV-infektion (både HSCT og SOT patienter), viste, at ca. 22 % havde en CMV-mutation, der medfører resistens overfor ganciclovir [9]. Der er dog regionale forskelle ift., om patienten testes for, at CMV-virussen er resistent overfor antivirale midler. Sådanne test benyttes hyppigt i Region Hovedstaden og Region Sjælland og er ved at blive implementeret i Region Midtjylland. Der er international konsensus om, at bestemte behandlingsregimer har bedre effekt ved bestemte mutationer [10], derfor forventer Medicinrådet, at test af CMV-mutationer fremadrettet vil blive udbredt til hele landet. Test af CMV-mutationer vil således blive en central parameter ift. beslutning om, hvilken behandling patienten skal modtage, da mutationer i UL97 medfører reduceret behandlingseffekt for maribavir og (val)ganciclovir, mens mutationer i viral DNA polymerase kan medføre reduceret effekt af cidofovir og (val)ganciclovir. En evt. anbefaling af maribavir vil ikke kræve mere udbredt brug af mutationstest.

Det er kun en mindre andel af patienter, som modtager profylaktisk og præemptiv behandling, som udvikler refraktær CMV-infektion, med eller uden resistens. Virksomheden har vurderet, at der samlet set vil være ca. 21 patienter (6 patienter, der har modtaget en HSCT, og 15 der har modtaget en SOT), som er kandidater til behandling med maribavir, dvs. har refraktær CMV-infektion (med eller uden resistens). Klinisk erfaring viser, at det kun drejer sig om ca. 5-10 % af de patienter, som modtager præemptiv behandling. Dertil vil der være en gruppe patienter, som ikke tåler den præemptive behandling, de er påbegyndt. Medicinrådet vurderer, at disse patienter også er kandidater til maribavir. Således forventes det, at ca. 20 patienter om året kan tages i betragtning til behandling med maribavir.

1.2.4 Prognose

Patienter med refraktær CMV-infektion (med eller uden resistens) er en heterogen gruppe af patienter med væsentlige forskelle i prognose. Prognosen afhænger bl.a. af patientens primære sygdom samt patientens og donors serostatus [11].

CMV-infektion øger risikoen for dysfunktion af det transplanterede organ [6], hvilket i værste tilfælde kan lede til afstødning af det transplanterede organ og død. Generelt er prognosen for patienter, der modtager en HSCT, dårligere, end prognosen for patienter, der modtager en SOT. Dette skyldes bl.a., at patienter, der har modtaget en HSCT, er i risici for tilbagefald af deres maligne sygdom.

Prognosen er forskellig for patienter med hhv. CMV-infektion og CMV-sygdom. Patienter, som udvikler CMV-sygdom, har en væsentlig dårligere prognose grundet den direkte påvirkning af det ramte organ [5].

Ift. den samlede overlevelse for patienterne foreligger der ikke opdaterede publicerede data, da behandling og opfølgningen af patienterne har udviklet sig løbende. I et studie vedr. profylaktisk behandling til patienter, som har modtaget en HSCT, døde 20,9 % af patienterne i løbet af de 48 uger, studiet forløb [12]. Prognosen er dårligere for patienter, der udvikler refraktær CMV-infektion (med eller uden resistens), da risikoen for at udvikle CMV-sygdom er højere. I SOLSTICE-studiet døde ca. 11,2 % af patienterne med refraktær CMV-infektion i komparator-armen i løbet af 20 uger [13]. Et retrospektivt studie af patienter, der havde modtaget en SOT, viste, at ca. 16 % af patienter, der havde udviklet CMV-resistens (under/efter profylaktisk behandling), døde i løbet af 12 måneder, hvorimod det var ca. 5 % af patienter, der ikke havde resistent CMV [14].

1.3 Maribavir

Maribavir (Livtency) er indiceret til behandling af voksne patienter, som har gennemgået en HSCT eller SOT og har refraktær CMV-infektion (med eller uden resistens).

Maribavir gives oralt, 800 mg om dagen (to tabletter á 200 mg, to gange om dagen) i op til 8 uger. Den behandlende læge kan dog vurdere, om videre behandling kan være nødvendig. Ligeledes kan behandling med maribavir gentages, hvis patienten initielt har opnået respons af behandling, men senere oplever tilbagevenden af CMV-infektionen.

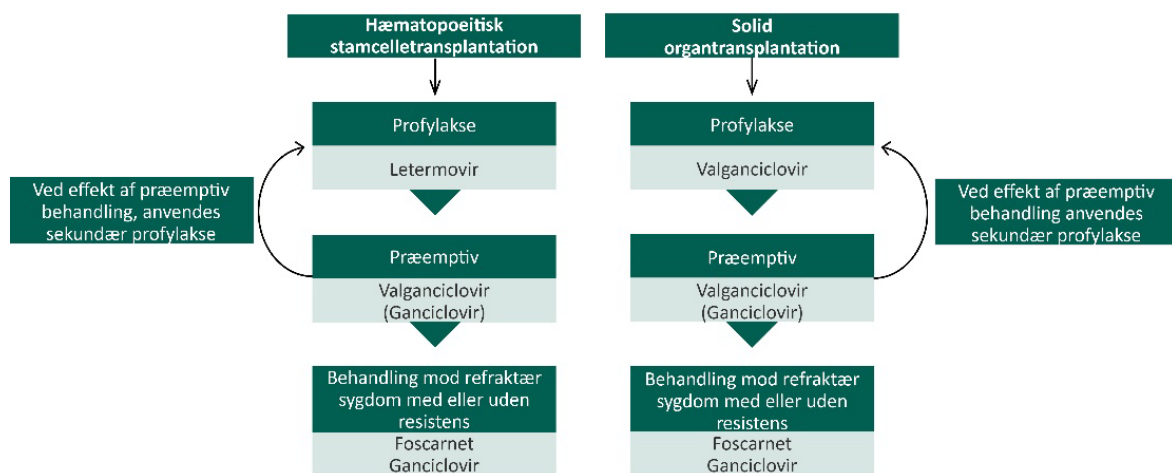
Maribavir er et antiviralt lægemiddel, som hæmmer funktionen af UL-97. Maribavir er strukturelt lig sædvanlige substrater for UL-97 og kan derved binde til UL-97 det samme sted, som disse substrater binder. Dette betyder, at UL-97 ikke kan binde andre substrater, og derved hæmmes aktiviteten af UL-97. UL-97 er en kinase, som er involveret i flere stadier af CMV-virus' livscyklus, såsom kopiering af CMV-DNA, indkapsling af CMV-DNA og processen, hvormed CMV-virusset forlader værtscellen. Maribavir hæmmer således virusfunktionen i flere essentielle stadier.

EMA har givet maribavir *orphan drug*-status. Maribavir er ikke godkendt til andre indikationer. Maribavir reducerer udskillelsen af immunsupprimerende præparater, hvorfor dosisjustering af immunsupprimerende lægemidler er nødvendig, hvis maribavir gives samtidigt.

1.4 Nuværende behandling

Nuværende behandling afhænger af, om der er tale om patienter, der har modtaget en HSCT eller en SOT. Nedenfor gennemgås behandlingssekvenserne for begge patientpopulationer, se også Figur 1-1.

Figur 1-1. Oversigt over behandlingsregime for hhv. HSCT og SOT.



Profylaktisk behandling gives kun til patienter, hvor enten donor eller patienten selv var seropositive før transplantationen. Patienter, som har modtaget præemptiv behandling, modtager efterfølgende 4-ugers sekundær profylaktisk behandling.

1.4.1 HSCT

Profylaktisk behandling

I dansk klinisk praksis benyttes letermovir (hvis patienten var seropositiv før transplantationen), som administreres indtil dag 100 efter transplantationen. Behandlingen er [anbefalet af Medicinrådet](#). Letermovir har ikke indikation til senere behandlingslinjer.

Præemptiv behandling

Der er forskellige behandlingsmuligheder baseret på patientens sygdomshistorie, komorbiditeter m.m., men i dansk klinisk praksis benyttes oftest valganciclovir. Behandlingen varer min. to uger, eller fortsætter, indtil der ikke kan detekteres CMV-virus. Patienten monitoreres ugentligt, indtil der er opnået tilstrækkelig effekt, og i tiden lige efter ophør med behandling. Patienten monitoreres ca. et år efter transplantationen, dvs. ca. 9 måneder efter profylaktiske behandling. Hyppigheden kan variere, men intervallerne imellem monitorering er længere, når patienten er på længere afstand af

CMV-infektionen. Patienter, der har modtaget præemptiv behandling, modtager efterfølgende "sekundær" profylaktisk behandling af en måneds varighed.

Behandling for refraktær CMV-infektion (med eller uden resistens)

På nuværende tidspunkt er der flere mulige lægemidler til denne patientgruppe, som er de samme som til præemptiv behandling. Valget af lægemiddel til behandling af refraktær CMV-infektion (med eller uden resistens) afhænger af, hvilken behandling patienterne har modtaget præemptivt. Derfor er det oftest foscarnet eller ganciclovir, som benyttes i denne linje.

1.4.2 SOT

Profylaktisk behandling

I dansk klinisk praksis benyttes valganciclovir som profylaktisk behandling til patienter, som har modtaget en SOT, se Figur 1-1 . Behandlingen varer tre måneder.

Præemptiv behandling

Der er forskellige behandlingsmuligheder baseret på patientens sygdomshistorie, komorbiditeter m.m. Valganciclovir er det hyppigst benyttede lægemiddel. Hvis en patient har modtaget valganciclovir som profylaktisk behandling, kan lægemidlet også benyttes som præemptiv behandling, dog i højere doser. Patienten monitoreres ca. et år efter transplantationen, dvs. ca. 9 måneder efter profylaktiske behandling. Patienter, der har modtaget præemptiv behandling, modtager efterfølgende "sekundær" profylaktisk behandling af en måneds varighed.

Behandling for refraktær CMV-infektion (med eller uden resistens)

På nuværende tidspunkt er der flere mulige lægemidler til denne patientgruppe. Disse er de samme som til præemptiv behandling. Valget af lægemiddel til behandling af refraktær CMV-infektion (med eller uden resistens), afhænger af hvilken behandling patienterne har modtaget præemptivt. Derfor er det oftest foscarnet eller ganciclovir, som benyttes i denne linje.

Behandlingsvarigheden varierer fra patient til patient, da der behandles, indtil der er to på hinanden følgende negative CMV PCR-målinger. Hvis patienten har CMV-sygdom, behandles der, indtil patienten ikke længere har symptomer, ofte 2-3 uger. I Tabel 1-1 fremgår opstartsdosis, jf. produktresuméerne, dosis reduceres dog, hvis patientens nyrefunktion er nedsat.

Tablet 1-1. Dosering af komparatorer, jf. produktresuméerne

Lægemiddel	Dosering	Indikation
Ganciclovir [15]	Den anbefalede dosis er 5 mg/kg, to gange i døgnet (dvs. hver 12. time) i 14-21 dage. Ved længerevarende behandling er den anbefalede dosis 6 mg/kg, én gang dagligt, fem dage om ugen. <i>Eller</i> 5 mg/kg, én gang dagligt, dagligt. Dosisreduktion anvendes til patienter med nyrepåvirkning.	- behandling af CMV-infektion hos immunkompromitterede patienter (til børn \geq 12 år og voksne). - prævention af CMV-infektion ved anvendelse af profylaktisk behandling hos patienter med lægemiddelinduceret immunsuppression.
Valganciclovir [16]	Den anbefalede dosis er 900 mg administreret oralt (to tabletter a 450 mg), to gange dagligt i 21 dage. Ved længerevarende behandling er den anbefalede dosis 900 mg administreret oralt (to tabletter a 450 mg), én gang dagligt. Dosisreduktion anvendes til patienter med nyrepåvirkning.	- induktions- og vedligeholdelsesbehandling af CMV-retinitis hos voksne patienter med erhvervet immundefektsyndrom (aids). - forebyggelse af CMV-sygdom hos CMV-negative voksne og børn (fra fødsel til 18 år), der er transplanteret med et organ fra en CMV-positiv donor.
Foscarnet* [17]	Den anbefalede start-dosis er 60 mg/kg, 3 gange om dagen (dvs. hver 8. time) i 14-21 dage. <i>eller</i> 90 mg/kg, 2 gange om dagen (dvs. hver 12. time) i 14-21 dage. Ved behandling i længere tid, anbefales en dosis på 90 mg/kg. Dosis kan øges til 120 mg/kg, hvis patienten tåler dette, i tilfælde af tilbagefald m.m.	- behandling af livstruende eller øjentruende CMV-sygdom til patienter med erhvervet immundefektsyndrom (aids). - behandling af akutte infektioner med aciclovir-resistent herpes-virus.

Lægemiddel	Dosering	Indikation
	Dosisreduktion anvendes til patienter med nyrepåvirkning.	
Cidofovir [18]	Den anbefalede dosis er 5 mg/kg, én gang om ugen i to uger. Ved behandling i længere tid, anbefales en dosis på 5 mg/kg hver 2. uge. Dosisreduktion anvendes til patienter med nyrepåvirkning.	- behandling af CMV-retinitis hos voksne med erhvervet immundefektsyndrom (aids) uden nyreinsufficiens. Cidofovir bør kun anvendes, når andre lægemidler findes uegnede.

De ovenstående doser er angivet for behandling ved refraktær CMV-infektion. *I dansk klinisk praksis benyttes oftest 60 mg/kg, 2 gange om dagen, da denne dosering er effektiv og mindre toksisk.

Ovenstående reflekterer overordnet dansk klinisk praksis, dog benyttes der for foscarnet en dosering to gange om dagen fremfor tre, da denne dosering er effektiv og mindre toksisk.

Som det fremgår af Tabel 1-1, har ingen af de fire komparator den samme indikation, som maribavir har. Af de fire komparatorer, er det kun ganciclovir, som har indikation til behandling af CMV-infektion til patienter, som er immunkompromitterede (herunder HSCT og SOT).

1.4.3 Virkningsmekanisme

Virkningsmekanisme for (val)ganciclovir, foscarnet og cidofovir er anderledes end virkningsmekanismen for maribavir, da de nuværende lægemidler hæmmer aktiviteten af viral DNA-polymerase. Der er dog centrale forskelle imellem lægemidlerne, ift. hvorvidt de kræver intracellulær aktivering for at være farmakologisk aktive. (Val)ganciclovir aktiveres intracellulært af den virale protein-kinase UL97, hvorimod foscarnet ikke kræver aktivering. Cidofovir aktiveres intracellulært af kinaser, der allerede er tilstede i den inficerede celle. Aktivering af de antivirale lægemidler er betydende ift. udvikling af resistens, og hvilke resistens-mutationer som påvirker én eller flere af de antivirale lægemidler til indikationen. Således vil mutationer i UL97 kunne påvirke både maribavir og (val)ganciclovir, mens mutationer i viral DNA-polymerase kan påvirke cidofovir og (val)ganciclovir.

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Der foreligger et studie, SOLSTICE, med en direkte sammenligning af maribavir og de relevante komparatorer. Virksomheden har alligevel foretaget en litteratursøgning, for at undersøge om der er andre studier af relevans for beskrivelsen af komparatorernes effekt. Medicinrådet noterer sig, at det er usandsynligt at den systematiske litteratursøgning vil identificere øvrige studier, da de øvrige lægemidler har fået indikation, før der var konsensus om behandlingslinjer for CMV-infektion. Virksomheden har ikke inddraget yderligere studier, for at underbygge sammenligningen mellem maribavir og de relevante komparatorer. Medicinrådet vurderer, at effekten af komparatorerne bliver belyst tilstrækkeligt med komparator-armen i SOLSTICE-studiet. Af denne grund har Medicinrådet ikke inddraget andre studier, som supplerende information.

Fase II-studiet vedr. maribavir, har som primært formål at specificere den nødvendige dosis af maribavir. Behandlingslængden var op til 24 uger, dog med det forbehold, at der skulle være opnået effekt efter 3 og 6 ugers behandling, for at behandlingen kunne fortsætte. Der var ingen komparator-arm i studiet. Fase II studiet benyttes som supplerende information, ift. gennemgangen af maribavirs sikkerhed.

2.2 Kliniske studier

Medicinerådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på SOLSTICE-studiet, se Tabel 2-1.

Tabel 2-1. Overblik over SOLSTICE-studiet

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål
SOLSTICE (NCT02931539)	Patienter, som har gennemgået en HSCT eller SOT og har modtaget én eller flere tidligere behandlinger (inkl. ganciclovir, valganciclovir, foscarnet eller cidofovir), og som nu har refraktær CMV-infektion (med eller uden resistens).	Maribavir	<i>Investigator-assigned therapy, ét af følgende lægemidler:</i> Ganciclovir Valganciclovir Foscarnet Cidofovir Kombinationsbehandling	CMV-virus clearance efter 8-ugers behandling Klinisk betydnende tilbagefald Totalt antal tilbagefald Vedvarende respons (efter 8-ugers behandling og 8-ugers opfølgning) Samlet overlevelse Livskvalitet

Der er flere studier vedr. maribavirs effekt til pædiatriske populationer, som endnu ikke færdiggjort og derfor ikke er publiceret. EMA har dog ikke betinget deres markedsføringstilladelse af, at disse studier skal færdiggøres.

2.2.1 SOLSTICE

SOLSTICE [19] er et randomiseret, ublindet fase III-studie, der undersøgte effekt og sikkerhed af maribavir sammenlignet med investigator-valgt komparator (enten ganciclovir, valganciclovir, foscarnet eller cidofovir), til patienter, som har gennemgået en HSCT eller SOT og har refraktær CMV-infektion (med eller uden resistens). I studiet var refraktær CMV-infektion defineret som, at patienten ikke havde opnået et fald på 1-log i CMV-viræmi efter min. 14 dages antiviral behandling. Patienterne var randomiseret 2:1 til maribavir (400 mg oralt, 2 gange om dagen) eller investigator-valgt komparator (dosering afhængig af hvilken komparator, se Tabel 2-1). Behandlingslængden var 8 uger, og opfølgningstiden samlet set 20 uger (dvs. 12 uger efter behandlingen ophørte). Randomiseringen var stratificeret efter HSCT eller SOT og CMV-viræmi-niveau (lavt, højt, medium).

Patienter i komparator-armen kunne skifte til behandling med maribavir, hvis ét af følgende kriterier var opfyldt:

- Patienten havde oplevet en stigning i CMV-viræmi på $> 1 \log_{10}$ sammenlignet med patientens CMV-niveau ved baseline (dvs. minimum en ti-fold-stigning sammenlignet med baseline).
- Patienten havde CMV-sygdom ved baseline, og dette ikke var bedret ved behandling.
- Patienten havde ikke CMV-sygdom ved baseline, men havde udviklet dette på trods af behandling (CMV-*tissue-invasive disease*).
- Der ikke var bedring i CMV-viræmi, og patienten udviklede alvorlige bivirkninger grundet behandling.

Der var 22 patienter i komparator-armen, som overkrydsede til behandling med maribavir (i løbet af de første 8 uger af studiet).

Det primære effektmål i studiet var:

CMV-virus clearance efter 8-ugers behandling, dvs. at CMV-viræminiveauet var $< \text{LLOQ}$ (LLOQ, lower limit of quantification, dvs. den nedre grænseværdi for kvantificering¹) (ved min. to test, med min. 5 dage imellem test). Se Bilag 1 for yderligere information om testen.

De sekundære effektmål i studiet var:

- Vedvarende effekt ved uge 16, dvs. om patienter, der havde opnået respons ved uge 8 (CMV-virus clearance), havde bevaret denne effekt til uge 16.
- Klinisk betydningsfuld tilbagefald.

¹ I SOLSTICE-studiet, benyttes COBAS-testen, som har en nedre grænseværdi for kvantificering (LLOQ) på 137 IU/ml, hvilket svarer til ca. 150 kopier/ml.

- Dødelighed.

Eksplorative effektmål relevante for denne vurdering, er:

- Hospitaliseringsrate og længde.

Jf. studieprotokollen, kunne patienter i komparator-armen ikke blive tildelt behandling med et lægemiddel, som de var refraktære overfor, og at det skulle sandsynliggøres, at diagnosen vedr. refraktær CMV-infektion ikke var fordi, patienten havde modtaget suboptimal præemptiv behandling.

2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 2-2. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	<p>Patienter, som har gennemgået en HSCT eller SOT og har refraktær CMV-infektion (med eller uden resistens).</p>	<p>Definitionen af refraktær CMV-infektion i SOLSTICE-studiet er sammenlignelig med den definition, der anvendes i dansk klinisk praksis. EMA har dog noteret, at det ikke har været muligt at vurdere, om patienterne i SOLSTICE-studiet levede op til definitionen på refraktær CMV-infektion. Dertil er der færre patienter i SOLSTICE-studiet, som har modtaget profylaktisk behandling end i dansk klinisk praksis, og tid siden transplantation er længere i SOLSTICE-studiet end i dansk klinisk praksis. Dermed kan effekten af maribavir i studiet være overestimeret ift. dansk klinisk praksis.</p>	<p>I den sundhedsøkonomiske analyse benyttes samme population som i SOLSTICE-studiet.</p>
Intervention	<p>Maribavir</p>	<p>Maribavir doseres i studiet, jf. EMAs produktresumé [20], hvilket er den forventede dosering i dansk klinisk praksis.</p> <p>Den foreslåede behandlingslængde er 8 uger, med en evt. forlængelse, hvis patienten forventes at have gavn heraf. Det forventes, at en andel af patienterne vil have</p>	<p>Interventionen i den sundhedsøkonomiske analyse er maribavir.</p> <p>Der anvendes samme dosis som i SOLSTICE-studiet og produktresuméet [20].</p>

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
		brug for længerevarende behandling.	
Komparator	Komparator valgt af investigator (foscarnet, valganciclovir, ganciclovir eller cidofovir)	Cidofovir benyttes ganske sjældent i dansk klinisk praksis. Kombinationsbehandling benyttes ikke, da toksiciteten er betydelig, og evidensen for effekt relativt svag. Opstartsdoserne er dog sammenlignelige med dansk klinisk praksis. Der er forskelle i behandlingens længde ift. dansk klinisk praksis, hvor der behandles længere tid end i SOLSTICE-studiet.	Komparatorerne i den sundhedsøkonomiske analyse er foscarnet, valganciclovir, ganciclovir eller cidofovir. Doserne er som angivet i produktresuméerne på nær for foscarnet, hvor den anvendte dosis afspejler dansk klinisk praksis (60mg/kg 2 gange i døgnet i stedet for 3 gange i døgnet).
Effekt mål	CMV-virus clearance efter 8 ugers behandling. Klinisk betydelende tilbagefald. Vedvarende respons (efter 8-ugers behandling og 8-ugers opfølgning). Samlet overlevelse. Livskvalitet.	Medicinrådet benytter til den kliniske vurdering effektmålene: CMV-virus clearance efter 8 ugers behandling, klinisk betydelende tilbagefald, samlet overlevelse og livskvalitet. Dertil inddrager Medicinrådet information om samlet tilbagefald og hospitaliseringsrate og længde.	Medicinrådets hovedanalyse er en omkostningsminimeringsanalyse, da Medicinrådet antager, at der ikke er en klinisk effektforskel imellem maribavir og komparatorerne.

2.3.1 Population

HSCT

Patienter, som modtager en HSCT, er en heterogen patientpopulation med mange forskellige primære sygdomme (forskellige typer leukæmi etc.). Jf. klinisk erfaring, er den gennemsnitlige alder for den samlede patientpopulation ca. 50 år.

SOT

Patienter med SOT er en heterogen gruppe med forskellige primære sygdomme. Virksomheden har oplyst, at de patienter, der har modtaget en SOT, gennemsnitligt er 50,3 år. Dette gennemsnit baserer sig på den mediane alder for patienter, der modtager

en lunge-, hjerte-, nyre-, lever- eller pankreas-transplantation, baseret på information fra Scandiarttransplant.

Tabel 2-3. Baselinekarakteristika, SOLSTICE-studiet

	Maribavir (n=235)	Standardbehandling (n=117)
Alder, år		
Median (Range)	57,0 (19-79)	54,0 (19-77)
Køn		
Mænd, n (%)	148 (63,0)	65 (55,6)
Kvinder, n (%)	87 (37,0)	52 (44,4)
Etnicitet		
Kaukasier, n (%)	179 (76,2)	87 (74,4)
Afroamerikaner, n (%)	29 (12,3)	18 (15,4)
Asiat, n (%)	9 (3,8)	7 (6,0)
Andet, n (%)	16 (6,8)	5 (4,3)
Manglende information, n (%)	2 (0,9)	0
SOT, n (% af patienter i SOLSTICE-studiet)	142 (60,4)	69 (59,0)
Type af SOT, n (% af patienter med SOT)		
Nyre	74 (52,1)	32 (46,4)
Lunge	40 (28,2)	22 (31,9)
Hjerte	14 (9,9)	9 (13,0)
Multiorgan	5 (3,5)	5 (7,2)
Lever	6 (4,2)	1 (1,4)
Pankreas	2 (1,4)	0
Tarm	1 (0,7)	0
CMV-serostatus, n (% af patienter med SOT)		
Donor + / recipient +	11 (7,7)	8 (11,6)
Donor - / recipient +	3 (2,1)	1 (1,4)
Donor + / recipient -	120 (84,5)	56 (81,2)
Donor - / recipient -	7 (4,9)	3 (4,3)
HSCT, n (% af patienter i SOLSTICE-studiet)	93 (39,6)	48 (41,0)
Allogen transplantation, n (% af patienter med HSCT)	92 (98,9)	48 (100,0)
Type af donor, n (% af patienter med HSCT)		
HLA-identisk søskende	13 (14,1)	2 (4,2)
HLA-kompatibel slægtning	12 (13,0)	10 (20,8)
HLA-inkompatibel slægtning	11 (12,0)	7 (14,6)
Ikke-beslægtet donor	56 (60,9)	29 (60,4)
Type af stamcelle, n (% af patienter med HSCT)		
Stamceller høstet fra blod	71 (77,2)	30 (62,5)
Knoglemarv	16 (17,4)	13 (27,1)
Blod fra navlestreng	5 (5,4)	5 (10,4)
Akut GvHD, n (% af patienter med HSCT)	23 (25,0)	8 (17,0)
Kronisk GvHD, n (% af patienter med HSCT)	6 (6,5)	5 (10,6)
CMV-serostatus, n (% af patienter med HSCT)		
Donor + / recipient +	42 (45,2)	17 (35,4)
Donor - / recipient +	39 (41,9)	26 (54,2)

	Maribavir (n=235)	Standardbehandling (n=117)
Donor + / recipient -	6 (6,5)	3 (6,3)
Donor - / recipient -	5 (5,4)	1 (2,1)
CMV-viræmi, IU/ml		
Median (interval)	3377,0 (1036–12,544)	2869,0 (927–11,636)
Lav (< 9100 IU/ml)	153 (65,1)	85 (72,6)
Mellem (≥ 9100 og < 910000 IU/ml)	68 (28,9)	25 (21,4)
Høj (≥ 910000 IU/ml)	14 (6,0)	7 (6,0)
Symptomatisk CMV-infektion (% af alle patienter i studiet)	21 (8,9)	8 (6,8)
CMV-sygdom, n (% af patienter med symptomatisk CMV-infektion)*	12 (57,1)	1 (12,5)
Refraktær CMV-infektion, med resistens n (%)	121 (51,5)	69 (59,0)
Refraktær CMV-infektion, uden resistens, n (%)	96 (40,9)	34 (29,1)
Manglende resistensinformation, n (%)	18 (7,7)	14 (12,0)
Tidligere profylaktisk behandling	100 (42,6)	45 (38,5)
Nuværende infektion er den første siden transplantationen, n (%)	162 (68,9)	78 (66,7)
Anti-viralt lægemiddel ved den seneste behandling, n (%)		
Valganciclovir/Ganciclovir	204 (86,8)	98 (83,8)
Foscarnet	27 (11,5)	18 (15,4)
Cidofovir	4 (1,7)	1 (0,9)
Tidligere anti-CMV-behandling (uanset hvilken linje), n (%)		
Valganciclovir	178 (76,1)	96 (82,8)
Ganciclovir	147 (62,8)	82 (70,7)
Foscarnet	49 (20,9)	37 (31,9)
Cidofovir	7 (3,0)	5 (4,3)

*CMV-sygdom er verificeret af *endpoint adjudication committee*, dvs. de primære klinisk ansvarlige investigatorer, således at vurderingen er verificeret centralt fremfor lokalt.

Tabel 2-4. Tid fra transplantation, SOLSTICE-studiet

	HSCT		SOT	
	Komparator	Maribavir	Komparator	Maribavir
Gennemsnit, dage (SD)	■	■	■	■
Median, dage (95 % KI)	■	■	■	■

Der er i SOLSTICE-studiet flere forskelle i baselinekarakteristika imellem de to arme, hvoraf de fleste vurderes ikke at være betydende ift. effektestimaterne. Det mest betydende er for HSCT-patienter, at der er ca. 13 % flere af patienterne i komparator-armen, som var donor-/recipient+, sammenlignet med maribavir-armen. Ved baseline er der flere tilfælde af akut GvHD og CMV-sygdom i maribavir-armen end i komparator-armen. Der er dog flere tilfælde af kronisk GvHD i komparator-armen end i maribavir-armen.

I SOLSTICE-studiet er ca. 40 % af populationen patienter, der har modtaget en HSCT, mens ca. 60 % har modtaget en SOT. Ca. 55 % af patienterne havde resistent CMV-infektion, mens ca. 35 % havde refraktær CMV-infektion, uden resistens. Det er ca. 10 % af patienterne, hvor der mangler information vedr. resistens. Det er kun ca. 40 % af patienterne i SOLSTICE-studiet, som har modtaget profylaktisk behandling. Over 80 % af patienterne, havde modtaget enten valganciclovir eller ganciclovir som deres seneste antivirale behandling. I studiet var den gennemsnitlige tid i SOLSTICE-studiet fra transplantation til patienterne blev diagnosticeret med refraktær CMV-infektion (med eller uden resistens) [redacted] dage [redacted] Tid fra transplantation er dog forskellig imellem HSCT og SOT, se Tabel 2-4. Der er en mindre ubalance vedr. antallet af patienter med resistens, hvoraf der er flere i komparator-armen, end i maribavir-armen.

Medicinrådets vurdering af population

Medicinrådet vurderer, at de fleste forskelle i baselinekarakteristika imellem de to arme i SOLSTICE-studiet ikke er betydende. Medicinrådet vurderer, at patientpopulationen i SOLSTICE-studiet er repræsentativt for den danske patientpopulation på baselinekarakteristika såsom køn, alder og CMV-viræmi.

Medicinrådet finder det væsentligt, at det af EPAR'en fremgår [21], at det grundet manglende dataopsamling samt den brede definition af refraktær CMV-infektion ikke er muligt at vurdere, hvor mange af patienterne i studiet der levede op til kriterierne for at have refraktær CMV-infektion.

Der er færre patienter i SOLSTICE-studiet, som har modtaget profylaktisk behandling end i dansk klinisk praksis. Jf. baselinekarakteristika ser det dog ud til, at en stor del af patienterne har modtaget behandling i flere linjer. Mange patienter i komparator-armen, modtager samme behandling som i tidligere linje, hvilket dog også er hyppigt forekommende i dansk klinisk praksis. Medicinrådet kan ikke vurdere, hvilken betydning dette har for vurderingen af maribavirs effekt.

Tid siden transplantation er længere i SOLSTICE-studiet end i dansk klinisk praksis, hvor de fleste tilfælde af refraktær CMV-infektion (med eller uden resistens) opdages ca. 110-150 dage, efter transplantationen er foretaget. Hvis der er forløbet længere tid fra transplantationen, forventes patientens immunkompetence at være bedre, og dermed

kan risikoen for behandlingssvigt og udvikling af resistens være mindre, dvs. at effekten af lægemidler kan være overestimeret i SOLSTICE-studiet ift. dansk klinisk praksis.

Der er flere tilfælde af CMV-sygdom i maribavir-armen ved opstart af studiet, end der forventes i Danmark, hvor CMV-sygdom er relativt sjældent for patienter, som lige har fået diagnosen refraktær CMV-infektion (med eller uden resistens). Det kan være sværere at opnå respons for patienter med CMV-sygdom.

Samlet set vurderer Medicinrådet, at de ovenstående forskelle imellem SOLSTICE-studiet og dansk klinisk praksis medfører en væsentlig usikkerhed ift. maribavirs effekt, som kan være overestimeret ift. den effekt, der forventes i den danske patientpopulation.

2.3.2 Intervention

Maribavir er indiceret til patienter, som har gennemgået en HSCT eller SOT og har refraktær CMV-infektion (med eller uden resistens).

I SOLSTICE-studiet doseres maribavir oralt, 400 mg to gange om dagen, dvs. 800 mg om dagen i op til 8 uger. Dette er ligeledes den dosering, der anbefales i EMA's produktresumé [20].

Medicinrådets vurdering af intervention

Medicinrådet vurderer, at den valgte dosering i SOLSTICE-studiet er i overensstemmelse med maribavirs produktresumé, og dermed vil svare til den forventede dosering i dansk klinisk praksis.

Dosisjustering af maribavir er ikke anbefalet af EMA.

Forlængelse af behandlinglængden (til patienter, som har opnået lovende, men ikke komplet effekt i løbet af 8-ugers behandling) eller gentaget behandling (til patienter, som har oplevet effekt af maribavir men efterfølgende får tilbagefald af CMV-infektionen) blev ikke undersøgt i SOLSTICE-studiet, men forventes at kunne anvendes i dansk klinisk praksis. Det forventes, at yderligere behandling kun vil være få uger.

2.3.3 Komparator

I SOLSTICE-studiet, kan investigator vælge en af fire komparatorer – valganciclovir, ganciclovir, foscarnet og cidofovir. Disse lægemidler benyttes alle til behandling af refraktær CMV-infektion (med eller uden resistens) i dansk klinisk praksis, dog benyttes cidofovir kun undtagelsesvist. Valget af lægemiddel afhænger af, hvilken behandling patienterne tidligere har modtaget samt patient-specifikke hensyn, såsom komorbiditeter eller intolerans overfor kendte bivirkninger. I SOLSTICE-studiet er der en mindre del af patienterne, som modtager en kombinationsbehandling.

Tabel 2-5. Dosering af komparator og fordeling af patienter for de relevante behandlingsmuligheder i SOLSTICE-studiet

	Forventet administration	Gennemsnitlig tid på behandling, uger (SE)	ITT-populationen (N=117)	HSCT (N=48)	SOT (N=69)
Valganciclovir	900 mg, to gange dagligt	■	24,1 %	■	■
Ganciclovir	5 mg/kg, to gange dagligt	■	24,1 %		
Foscarnet	60 mg/kg, tre gange om dagen	■	40,5 %	■	■
Cidofovir	5 mg/kg, én gang om ugen	■	5,2 %	■	■
Kombinationsbehandling* (foscarnet i kombination med valganciclovir)	Samme dosering som for de enkelte lægemidler	NA	3,5 %	■	■

*For HSCT foscarnet i kombination med ganciclovir eller valganciclovir. For SOT foscarnet i kombination med ganciclovir eller valganciclovir.

Af Tabel 2-5 fremgår de doser for lægemidlerne, der som udgangspunkt blev benyttet ved opstart af behandling i SOLSTICE-studiet. Disse doser svarer overordnet set til doserne angivet i lægemidlernes produktresumé [22–25], se Tabel 1-1. Dosering i SOLSTICE-studiet blev bestemt af investigator, som ligeledes kunne dosisjustere efter behov. Den gennemsnitlige behandlingstid i SOLSTICE-studiet var imellem ■ uger, afhængig af behandling, se Tabel 2-5 (data er fra virksomhedens ansøgning).

I SOLSTICE-studiet blev behandling fortsat, selvom der var opnået respons.

Doseringen i den sundhedsøkonomiske analyse er som doseringen i SOLSTICE-studier, dvs. doseringerne, der fremgår af Tabel 2-5.

Medicinerådets vurdering af komparator

Medicinerådet vurderer overordnet, at de mulige komparatorer i SOLSTICE-studiet reflekterer dansk klinisk praksis. Der er dog visse forskelle, såsom at cidofovir benyttes ganske sjældent. Dertil benyttes kombinationsbehandling ikke i dansk klinisk praksis, da toksiciteten er betydelig, og evidensen for effekt relativt svag.

Klinisk erfaring viser, at effekten af de nævnte komparatorer ikke er forskellig. Derfor kan komparator-armen fra SOLSTICE, hvor investigator vælger den relevante komparator for en given patient, bruges til sammenligningen med maribavir. Medicinerådet understreger,

at dette bygger på en antagelse om, at patienterne i tidligere linjer er blevet optimalt behandlet ift. effektiv dosering af lægemidler. Dertil bør patienten ikke modtage behandling for deres refraktære CMV-infektion med et lægemiddel, de er refraktære eller resistente overfor. Medicinrådet har i gennemgangen af studiets design og udførsel ikke fundet noget, der tyder på, at disse antagelser ikke er opfyldt.

Da de nuværende komparatorer har forskellige bivirkningsprofiler, er det vigtigt, at der i gennemgangen af uønskede hændelser inddrages data for de enkelte komparatorer.

Behandling i SOLSTICE-studiet blev fortsat, selvom patienten havde opnået CMV-*clearance*. Det forventes, at behandling stoppes, når der er opnået *clearance* i dansk klinisk praksis. Klinisk erfaring viser, at behandlingens længde for komparatorerne er ca. 7 uger i dansk klinisk praksis.

Virksomheden har i deres ansøgning nævnt, at de fire komparatorer må betragtes som *off-label* brug, da de ikke har specifik indikation til behandling af refraktær CMV-infektion (med eller uden resistens). Det er Medicinrådets erfaring, at EMA ikke opdaterer indikationer til ældre lægemidler, når nye lægemidler får indikation til specifikke behandlingslinjer indenfor en given sygdom. Komparatorerne har i mange år været benyttet til patienter med refraktær CMV-infektion (med eller uden resistens) i både dansk og international klinisk praksis. Derfor mener Medicinrådet ikke, at der er en særlig *off-label* problematik for komparatorerne ift. vurderingen af maribavir.

2.3.4 Effektmål

Virksomheden har indsendt data for respons (defineret som CMV-clearance), vedvarende respons, overlevelse, livskvalitet, klinisk betydende tilbagefald, tilbagefald (dvs. både klinisk betydende tilbagefald og tilbagefald, der vurderes ikke at være klinisk betydende) og hospitalisering- rate og længde.

Medicinrådets vurdering af effektmål

Medicinrådet har inddraget data for CMV-clearance, klinisk betydende tilbagefald (defineret som et tilbagefald, som medfører en væsentlig stigning i CMV-niveauet og/eller symptomer, der er behandlingskrævende), overlevelse og livskvalitet (målt ved EQ-5D-5L) og vurderer, at disse effektmål er mest relevante for vurderingen af maribavirs effekt. Medicinrådet inddrager også information om totalt antal tilbagefald. Dette skyldes, at SOLSTICE-studier er et ublindt studie, og der derfor er risiko for bias ved alene at benytte investigator-bedømt klinisk betydende tilbagefald.

Medicinrådet inddrager livskvalitet målt ved EQ-5D-5L, og ikke livskvalitet målt ved SF-36 version 2.0.

Medicinrådet inddrager ikke data vedr. vedvarende respons. Effektmålet kan være klinisk relevant, men den samme type information kan inddrages ved at sammenholde respons-analysen med analysen om tilbagefald.

Vedr. analyserne for tilbagefald, skal det understreges, at udgangspunktet for analyserne varierer ift. de forskellige opgørelser. Analysen vedr. antal klinisk betydende tilbagefald tager udgangspunkt i de patienter, som opnåede respons ved uge 8 i SOLSTICE-studiet.

Analysen vedr. totalt antal tilbagefald, tager derimod udgangspunkt i alle de patienter, som opnåede respons i løbet af SOLSTICE-studiet.

2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Den komparative analyse af maribavir sammenlignet med investigator-valgt komparator baserer sig på en direkte sammenligning fra SOLSTICE-studiet. Analysen vedr. effekt er foretaget på ITT-populationen, mens analyser vedr. sikkerhed er foretaget på sikkerhedspopulationen (defineret som alle patienter, der har modtaget min. én dosis af interventionen eller komparator).

SOLSTICE-studiet er et ublindt studie, hvilket har betydning for, hvorvidt patienterne i komparator-armen fuldførte studiet. Som det fremgår af afsnit 2.4.5, forbliver knap 60 % af patienterne i komparatorgruppen i forsøget indtil den sidste opfølgning ved 20 uger.

For analyserne vedr. CMV-clearance og tilbagefald blev forskellen i andelen af patienter i hver behandlingsarm, som opnåede de nævnte hændelser, estimeret ved brug af Cochran–Mantel–Haenszel-metoden. Analyserne blev justeret for følgende stratifikationsfaktorer: CMV-niveau ved baseline (enten lav, dvs. < 9100 IU/ml eller moderat-høj, defineret som ≥ 9100 IU/ml) og transplantations-type (HSCT eller SOT). Tid-til-hændelses effektmål, såsom samlet overlevelse, blev analyseret med Kaplan-Meier-estimatoren samt *Cox proportional hazards regression*. For de fleste effektmål er den relative risiko opgjort som et odds ratio, fremfor en risk ratio eller en hazard ratio. For samlet overlevelse er sammenligningen foretaget med en hazard ratio.

Jf. EPAR'en [21], er tilgangen til *missing data* for det primære effektmål CMV-clearance således, at patienten ville blive noteret som en responder, hvis patienten havde to negative CMV PCR-test. Det var dog specificeret, hvilken indvirkning manglende målinger ved bestemte tidspunkter havde, ift. konklusionen vedr. CMV-clearance. F.eks. ville en patient, som havde negative test ved uge 6 og 7, men ikke havde fået målt CMV-niveau ved uge 8, blive noteret som havende opnået CMV-clearance. Der er dog foretaget ændringer i studieprotokollen, ift. hvordan manglende data blev håndteret for vurderingen af CMV-clearance, mens studiet forløb, se Bilag 2 og Bilag 3. For livskvalitet målt ved EQ-5D-5L er manglende data behandlet som i Rivero-arias et al. [26], hvor der benyttes en *multiple imputation* tilgang. Denne analysemetode hviler på en antagelse om, at manglende data er *missing at random*, dvs. kan forklares af målinger med fuld information.

For de øvrige effektmål er tilgangen til manglende data ikke beskrevet i virksomhedens ansøgning, i den primære publikation, i studieprotokollen eller i EMA's EPAR.

22 ud af 117 patienter (dvs. 18.8 %) i komparator-armen overkrydsede til behandling med maribavir. Af EPAR'en [21] fremgår, at 6 af disse patienter ikke levede op til de prædefinerede kriterier, se afsnit 2.2.1. Analyser foretaget baseret på ITT-populationen

vil dermed inkludere en andel af patienter i komparator-armen, som har modtaget behandling med maribavir. Denne problemstilling er blevet håndteret forskelligt ved analysen af de enkelte effektmål.

Medicinrådets vurdering af analysemetode

Medicinrådet vurderer, at den statistiske analyse, virksomheden har udført, er anvendelig. Medicinrådet vurderer dog, at der er særdeles betydende problemstillinger, ift. hvordan det kliniske studie er udført. Særligt er håndteringen af overkrydsning problematisk, ift. analysen af CMV-clearance, hvor patienter, som overkrydser, er designet som ikke-responders. Det er sandsynligt, at nogle af disse patienter kunne have opnået respons ved længere tids behandling med komparator (som anvendes i dansk klinisk praksis). Overkrydsning kan ligeledes være problematisk for analysen af overlevelse. I EPAR'en er der dog informationer om årsager til dødsfald specifikt for gruppen af patienter, der overkrydsede til behandling med maribavir. Dermed reduceres bias for dette effektmål.

Analysemetoden vedr. livskvalitetsdata hviler på en antagelse om, at manglende data er *missing at random*. Medicinrådet vurderer, at denne antagelse ikke er opfyldt, se afsnit 2.4.5. Derfor bør resultaterne vedr. livskvalitets ikke tillægges vægt i vurderingen. Som angivet ovenfor, er der foretaget ændringer i studieprotokollen vedr. håndteringen af manglende data for effektmål CMV-clearance undervejs i studiets forløb. Det er ikke muligt at vurdere, hvilken betydning dette har haft, men Medicinrådet vurderer dog, at det medfører en uvished om, hvorvidt manglende data er håndteret fornuftigt i analysen. Da manglende data for de øvrige effektmål ikke er beskrevet, kan Medicinrådet ikke vurdere, hvorvidt manglende data her er håndteret på tilstrækkelig vis.

Medicinrådet er desuden opmærksom på den betydelige kritik vedr. SOLSTICE-studiet, som indgår i EMA's EPAR [21], hvor det bl.a. fremgår:

1. At data fra studiet i *clinical study report* og øvrige dokumenter (f.eks. *GCP-inspektions* og FDA-dokumenter) ikke stemmer overens ift. ophør af behandling i komparator-armen.
2. At amerikanske deltagere i forsøget måtte selvfinansiere lægemidlerne i komparator-armen, hvilket kan medvirke til suboptimal behandling og den lave respons-rate i komparator-armen.

Medicinrådet har valgt at benytte EPAR'ens data vedr. behandlingsophør, som, EMA har vurderet, var forsvarligt at benytte. Medicinrådet vurderer dog, at EMA's kritik medfører yderligere skepsis om studiet, hvor der i forvejen er mange problematiske tilgange.

2.4.2 Oversigt over effektestimater

Tabel 2-6. Effektestimater for sammenligningen af maribavir og komparator (IAT)

Effekt mål	Maribavir N= 235	IAT N=117	Absolut effektforskel	Relativ effektforskel
Andel, der opnår respons, CMV-viræmi clearance ved uge 8	55,7 % (95 % KI 49,4; 62,1)	23,9 % (95 % KI 16,2;31,7)	32,8 %-point (95 % KI 22,8; 42,7)	OR 4,0 (95 % KI 2,4; 6,6)
Andel der dør, %	■	■	■	
Median overlevelse, dage (interval)	■	■		■ ■
Livskvalitet, gennemsnitlig nyttelværdi, (95 % KI)	■ ■	■ ■	■ ■	■
Klinisk betydnende tilbagefald, % (95 % KI)	N*=131 26,0 % (95 % KI 18,4; 33,5)	N*=28 35,7 % (95 % K 18,0; 53,5)	-9,7 %-point (95% KI -29,0; 9,5)	OR 0,6 (95 % KI 0,3; 1,5)
Hospitalisering, andel patienter, som er hospitaliseret ≥ 1 dag, behandlingsfase. % (95 % KI)	■	■	-	-
Hospitalisering, andel patienter, som er hospitaliseret ≥ 1 dag, opfølgingsfase.	■	■	-	-
Hospitalisering, total antal dage, behandlingsfase. Gennemsnit (SD)	■	■	-	-
Hospitalisering, total antal dage, opfølgingsfase. Gennemsnit (SD)	■	■	-	-

*Udgangspunktet for analysen er antal patienter, der opnåede CMV-clearance ved uge 8.

2.4.3 Overlevelse

Det primære mål med anti-viral behandling mod CMV-infektion er at undgå, at infektionen udvikler sig til CMV-sygdom med organmanifestation, da dette er forbundet med høj risiko for transplantationskomplikationer og død. En effekt af anti-virale lægemidler bør lede til en effekt på overlevelse.

Effekt målet er opgjort som time-to-event, men ansøger har ikke medsendt et Kaplan-Meier-plot, ligesom det ikke fremgår af EPAR'en.

af patienterne i maribavir-armen døde i løbet af studiets opfølgningstid på 20 uger, mens dette var tilfældet for af patienterne i komparator-armen. Den mediane overlevelse var 182 dage i maribavir-armen (interval 177 dage;), mens der ikke var nået estimeret for komparator-armen endnu 186 dage). Den justerede relative effektforskel er en

Jf. EPAR'en [21] er der én af de patienter i komparator-arm, som overgik til behandling med maribavir, der døde grundet en alvorlig uønsket hændelse.

Af Tabel 2-7 og Tabel 2-8 fremgår andelen af patienter i hhv. SOT og HSCT-grupperne, som dør i løbet af studiets forløb.

Tabel 2-7. Samlet overlevelse, SOLSTICE-studiet, opgjort for SOT

Samlet overlevelse, SOT	Maribavir N=	IAT N=	Absolut effektforskel	Relativ effektforskel
Andel patienter, der dør, n (%)				
Median overlevelse				

Tabel 2-8. Overlevelse SOLSTICE-studiet, opgjort for HSCT

Samlet overlevelse, HSCT	Maribavir N=	IAT N=	Absolut effektforskel	Relativ effektforskel
Andel patienter, der dør, n (%)				
Median overlevelse				

Medicinerådets vurdering af overlevelse

Set i relation til den forventede overlevelse af patientpopulationen er SOLSTICE-studiets opfølgningstid for kort til at samlet overlevelse, opgjort som *time-to-event*, er

meningsfuldt. Baseret på det tilgængelige data, vurderer Medicinrådet, at der er et sammenligneligt antal patienter, som dør, i de to behandlingsarme. Antallet af patienter, som dør, er som forventet, ift. hvor svært påvirkede patienterne er af deres primære sygdom og hidtidige behandlinger. Analysen er baseret på ITT-populationen, hvilket betyder, at patienter i komparator-armen, som overgår til behandling med maribavir, indgår i komparator-armen i analysen vedr. samlet overlevelse.

SOLSTICE-studiet er ikke designet til at vise forskelle i overlevelse baseret på transplantationstype. Medicinrådet vurderer dog, at analyserne viser, at der er sammenlignelig dødelighed i de to behandlingsarme for både SOT og HSCT.

2.4.4 CMV-clearance

CMV-viræmi er et surrogatmål for behandlingseffekten af anti-virale lægemidler til behandling af CMV-infektionen og for udvikling af CMV-sygdom [27] og samlet overlevelse. Tidligere var det kutyme at benytte hyppighed af CMV-sygdom som surrogat for overlevelse, men da hændelsesraten af dette effektmål er væsentlig reduceret grundet effektiv profylaktisk og præemptiv behandling, er anvendeligheden af dette reduceret. Metaanalyser viser, at CMV-viræmi er højere i patienter med CMV-sygdom end hos patienter med asymptomatisk CMV-infektion, og at en hurtig stigning i CMV-niveau er associeret med udviklingen af CMV-sygdom [9]. Ligeledes kan stigningen i CMV-niveau benyttes til at forudse udviklingen af CMV-sygdom [9]. Der foreligger nu international konsensus om, at CMV-viræmi er et klinisk relevant surrogatmål [1].

I SOLSTICE-studiet er CMV-viræmi clearance defineret som ikke-detekterbar CMV ved to på hinanden følgende PCR-test, hvor der går min. fem dage imellem test. Samme definition benyttes i dansk klinisk praksis. Der benyttes dog et andet test-kit i dansk klinisk praksis, end der benyttes i SOLSTICE-studiet, se Bilag 1. De nedre grænseværdier for disse test er dog kun marginalt forskellige og vurderes ikke at have betydning for dette effektmål. Opgørelsen er foretaget ved uge 8.

Patienter, der overkrydsede fra komparator-armen til behandling med maribavir, er inkluderet i analysen vedr. komparator, men er noteret som ikke-responders, dvs. at de ikke har opnået CMV-clearance. Virksomheden har ikke oplyst om, hvor mange manglende data der var i de to arme. Manglende data er tillagt forskellig betydning, ift. hvornår den manglende test er ift. patientens øvrige målinger, se Bilag 2 og Bilag 3.

55,7 % (95 % KI 49,4; 62,1) af patienterne i maribavir-armen opnåede CMV-viræmi clearance ved uge 8, mens dette var tilfældet for 23,9 % (95 % KI 16,2;31,7) af patienterne i komparator-armen. Dette resulterer i en absolut effektforskel på 32,8 %-point (95 % KI 22,8; 42,7) og en relativ effektforskel OR på 4,0 (95 % KI 2,4; 6,6).

Der er desuden foretaget analyser af CMV-clearance på andre tidspunkter i studiet. 184 patienter i maribavir-armen opnåede CMV-clearance i løbet af studiet, svarende til 78,3 % af patienterne i maribavir-armen. I komparator-armen opnåede 65 patienter CMV-clearance i løbet af studiet, svarende til 55,6 % af patienterne i komparator-armen.

En subgruppeanalyse vedr. CMV-clearance viser, at patienter med resistens CMV-infektion opnår mere udtalt effekt af maribavir, end patienter, der er refraktære uden resistens [19], se Tabel 2-9.

Tabel 2-9. Subgruppeanalyse vedr. refraktær infektion med og uden resistens

Andel, der opnår CMV-clearance ved uge 8	Maribavir	IAT	Absolut effektforskel
Refraktær med resistens, n (%)	N=121 76 (62,8 %)	N=69 14 (20,3 %)	44,1 %-point (95 % KI 31,3; 56,9)
Refraktær uden resistens, n(%)	N=96 42 (43,8 %)	N=34 11 (32,4 %)	12,6 %-point (95 % KI -6,2; 31,4)

En subgruppeanalyse vedr. hhv. effekten for SOT og HSCT-patienter viser, at de to grupper har sammenlignelig effekt af maribavir sammenlignet med komparator.

Medicinerådets vurdering af CMV-clearance

Resultaterne fra SOLSTICE-studiet viser, at en højere andel af patienter opnår CMV-viræmi clearance ved behandling med maribavir (ved 8-ugers opfølgning), end når der behandles med komparator. Da grænseværdien for dette effektmål er valid, og der er tale om en objektiv målemetode, påvirkes selve målingen af dette effektmål ikke af, at investigatører i studiet er ublindede. De 22 patienter, som overgår fra komparator til maribavir, er noteret, som at de ikke har opnået respons. I EPAR'en er foretaget en sensitivitsanalyse, hvor patienter, der overkrydser til maribavir, er noteret som responders. Denne analyse viser stadig, at der er flere patienter i maribavir-armen, som opnår respons. At opgørelsen foretages efter 8-ugers behandling, vurderes som meningsfuldt. Medicinerådet er dog opmærksomt på, at det kan undervurdere andelen af patienter, som opnår respons (i begge arme), da der i dansk klinisk praksis er en subgruppe af patienter, som responderer på behandlingen, men som har brug for længere behandling end 8 uger.

Medicinerådet finder det væsentligt, at der ikke er oplysninger om hyppigheden af manglende data for dette effektmål. Da det desuden er forskelligt, hvad betydningen af manglende data er, er det ikke muligt at vurdere, hvilken betydning de manglende data har for analysen af dette effektmål. Medicinerådet finder det sandsynligt, at manglende data for dette effektmål ikke er *missing at random*, som det er tilfældet med manglende data for livskvalitet, se afsnit 2.4.5. Medicinerådet vurderer samlet set, at der er flere faktorer, som betyder, at effekten af maribavir ift. CMV-clearance kan være overvurderet.

CMV-clearance er en definerende parameter i helbredsstadierne i den sundhedsøkonomiske model, se afsnit 3.2.

2.4.5 Livskvalitet

Data vedr. livskvalitet er opgjort med to værktøjer, SF-36 vs. 2 og EQ-5D-5L. Medicinrådet vil kun gennemgå data vedr. EQ-5D-5L, da dette er Medicinrådets foretrukne livskvalitetsværktøj.

Tabel 2-10. Information vedr. besvarelse af EQ-5D-5L

Besøg	Maribavir			Komparator		
	Antal patienter, som havde et studiebesøg	Antal patienter, som besvarede livskvalitets-spørgeskema (af antal patienter ved baseline, N)	Svar-procent (af antal patienter, med et studiebesøg på det pågældende tidspunkt)	Antal patienter, som havde et studiebesøg	Antal patienter, som besvarede livskvalitets-spørgeskema (af antal patienter ved baseline, N)	Svar-procent (af antal patienter, med et studiebesøg på det pågældende tidspunkt)
Baseline, n (%)	████	████	████	████	████	████
Uge 4, n (%)	████	████	████	████	████	████
Uge 8, n (%)	████	████	████	████	████	████
Uge 12, n (%)	████	████	████	████	████	████
Uge 16, n (%)	████	████	████	████	████	████
Uge 20, n (%)	████	████	████	████	████	████

Livskvalitet måles hver 4. uge i SOLSTICE-studiet. Som det fremgår af Tabel 2-10, forblev ca. █████ af patienterne i maribavir-armen indtil den sidste opfølgning ved 20 uger. Størstedelen af patienterne besvarede EQ-5D-5L-spørgeskemaet, █████ patienter svarende til █████% af patienterne i maribavir-armen besvarede spørgeskemaet ved hvert opfølgningstidspunkt. For komparator-armen forblev kun knap █% af patienterne i forsøget indtil den sidste opfølgning ved 20 uger. █ patienter besvarede spørgeskemaet ved baseline, hvilket faldt under de efterfølgende opfølgningstidspunkter. Ved sidste opfølgningstidspunkt var det kun █ patienter, som besvarede spørgeskemaet. Dette svarer til, at knap █% af de patienter, som der oprindeligt blev randomiseret til behandling med komparator, besvarede spørgeskemaet ved baseline, mens det blot var █% af patienterne ved den sidste opfølgning. Som konsekvens er datagrundlaget begrænset for komparator-gruppen.

Virksomheden har indleveret effektestimater opgjort som nytteværdi ved uge 8. Som det fremgår af Tabel 2-11 er den gennemsnitlige nytteværdi ved baseline [redacted] for komparator-gruppen end for maribavir-gruppen. Der ses et [redacted] i nytteværdien fra baseline til uge 8 i begge behandlingsarme af sammenlignelig absolut størrelse (hhv. [redacted] i maribavir og komparator-armen).

Tabel 2-11. Effektestimater EQ-5D-5L-data

	Maribavir (N=235)		Komparator (N=117) (N=235)	
	Baseline	Ændring fra baseline, uge 8	Baseline	Ændring fra baseline, uge 8
n	175	146	92	42
Gennemsnitlig nyttværdi (SD)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Medicinrådets vurdering af livskvalitet

Resultaterne viser en numerisk højere baseline nytteværdi i maribavir end i komparator-armen. I begge arme opnås en sammenlignelig gennemsnitlig ændring fra baseline efter 8 ugers opfølgningstid. Medicinrådet noterer sig, at der er en mindre andel af patienterne i komparator-armen, som forbliver i studiet igennem opfølgningstiden og dermed har svaret på spørgeskemaet. Da analysen vedr. manglende data for livskvalitet er baseret på en metodik, som antager, at data mangler af tilfældige årsager (missing at random), og det er tydeligt, at der er et større frafald af patienter i komparator-armen, er analysen behæftet med væsentlig usikkerhed.

2.4.6 Klinisk betydnende tilbagefald

Det er hyppigt forekommende for patienter, som har modtaget en transplantation og har modtaget anti-virale lægemidler, at de oplever gentagne infektioner. Dette skyldes primært reaktivering af latent virus. Den nedre grænseværdi for testen vedr. CVM-niveau er forbundet med usikkerheder, som kan betyde, at CMV-viræmi detekteres kortvarigt, selvom infektionen ikke udvikler sig, se afsnit 1.2.2. Derfor er det væsentligt at skelne imellem totalt antal tilbagefald (defineret som to på hinanden følgende positive CMV PCR-test) og hvorvidt et tilbagefald er klinisk relevant. Med klinisk relevant menes, hvorvidt det er et tilbagefald, som medfører en væsentlig stigning i CMV-niveauet og/eller symptomer, der er behandlingskrævende.

Andelen af patienter, der udvikler et klinisk relevant tilbagefald, er beregnet ud fra, hvor mange patienter der opnåede CMV-clearance efter SOLSTICE-studiets første 8 uger. For maribavir-armen var der 131 patienter, som opnåede CMV-clearance i løbet af de første 8 uger. Af disse udviklede 26,0 % (95 % KI 18,4;33,5) et klinisk betydnende tilbagefald.

I komparator-armen opnåede 28 patienter CMV-clearance i løbet af de første 8 uger. Af disse udviklede 35,7 % (95 % KI 18,0; 53,5) et klinisk betydnende tilbagefald.

Dette resulterer i en absolut effektforskel på -9,7 %-point (95% KI -29,0; 9,5) (til fordel for maribavir) og en relativ effektforskel OR 0,6 (95 % KI 0,3; 1,5).

Medicinrådets vurdering af klinisk betydnende tilbagefald

Resultaterne viser, at maribavir reducerer antallet af klinisk relevante tilbagefald sammenlignet med komparator. Medicinrådet understreger, at resultaterne vedr. klinisk betydnende tilbagefald skal tages med forbehold, da der er tale om et ublindt studie. Da der er tale om en klinisk vurdering, kan vurderingen af dette effektmål være påvirket af den behandlende læges forventninger til det præparat, patienten modtog. Derfor vil Medicinrådet også gennemgå resultater vedr. totalt antal tilbagefald, se afsnit 2.4.7.

2.4.7 Totalt antal tilbagefald

Totalt antal tilbagefald er defineret som to på hinanden følgende positive CMV PCR-test. Udgangspunktet for analysen af totalt antal tilbagefald er anderledes end udgangspunktet for analysen af klinisk relevante tilbagefald, da der tages udgangspunkt i antallet af patienter, som opnåede respons igennem hele studiets forløb. Udgangspunktet for analysen vedr. klinisk betydnende tilbagefald var patienter, der havde opnået respons ved uge 8.

Tablet 2-12. Effektestimater vedr. totalt antal tilbagefald

Totalt antal tilbagefald	Maribavir N*=184	IAT N*=65
n (%)	■	■

*Udgangspunktet for analysen vedr. totalt antal tilbagefald er antallet af patienter, som opnåede respons igennem hele studiets forløb.

I maribavir-armen opnåede 184 patienter CMV-clearance i løbet af studiet, svarende til 78,3 % af patienterne i maribavir-armen. Af disse udviklede 56,5 % et tilbagefald.

I komparator-armen opnåede 65 patienter CMV-clearance i løbet af studiet, svarende til 55,6 % af patienterne i komparator-armen. Af disse udviklede 33,8 % et tilbagefald.

Dette resulterer i en absolut effektforskel på 22,7 %-point til fordel for komparator.

Af produktresuméet fremgår [20], at 18 % af patienterne i maribavirgruppen oplevede tilbagefald under selve behandlingsfasen sammenlignet med 12 % i IAT-gruppen. 39 % af patienterne i maribavir-gruppen oplevede tilbagefald efter behandlingen var ophørt, mens dette var tilfældet hos 22 % af patienterne i IAT-gruppen.

Medicinrådets vurdering af klinisk betydnende tilbagefald

Resultaterne vedr. totalt antal tilbagefald viser, at maribavir ser ud til at medføre flere tilbagefald end komparator. Dette indikerer, at maribavir ikke er helt så potent som komparatorerne.

2.4.8 Hospitalisering

Antal dage patienten er indlagt er relevant af to årsager:

1. Flere af komparatorerne (ganciclovir og foscarnet) gives IV flere gange om dagen, hvilket betyder, at patienterne indlægges under behandling.
2. Komparatorerne er forbundet med mange bivirkninger, hvilket resulterer i et væsentligt antal indlæggelser.

Virksomheden har opgjort andel patienter, der oplever ≥ 1 indlæggelse, og et gennemsnitligt antal dage en patient er indlagt. Opgørelserne er foretaget for behandlingsfasen, opfølgingsfasen samt den samlede tid, patienterne i de respektive arme indgik i studiet. Virksomheden har normaliseret analyserne for hhv. a) længde af behandlingen, b) hvor længe patienterne er fulgt i opfølgingsfasen, c) den gennemsnitlige tid patienterne i de respektive arme indgik i studiet.

Analyserne med normalisering til behandlingens længde er ikke relevante for vurderingen af maribavir. Behandlingslængden for komparatorerne i studiet svarer ikke til dansk klinisk praksis, hvor behandling med komparator fortsættes længere end i SOLSTICE-studiet, da der ikke er andre behandlingsmuligheder. Analysen kan være påvirket af det ublindede studie-design.

Behandlingsfase

I løbet af de ca. 7,5 ugers behandling i SOLSTICE-studier var [redacted] % af patienterne i maribavir-armen indlagt i ≥ 1 dag, mens dette var tilfældet for [redacted] % af patienterne i komparator-armen. Patienter i maribavir-armen var i gennemsnit indlagt i [redacted] dage samlet set [redacted] mens patienter i komparator-armen var indlagt i gennemsnitligt [redacted] dage [redacted]

Opfølgingsfase

I løbet af de ca. 12 ugers opfølgning i SOLSTICE-studiet var [redacted] % af patienterne i maribavir-armen indlagt i ≥ 1 dag, mens dette var tilfældet for [redacted] % af patienterne i komparator-armen. Patienter i maribavir-armen var i gennemsnit indlagt i [redacted] [redacted] mens patienter i komparator-armen var indlagt i gennemsnitligt [redacted]

Den gennemsnitlige tid, patienterne modtog behandling, var [redacted] i maribavir-armen og [redacted] i komparator-armen.

Medicinrådets vurdering af hospitaliseringsdata

Medicinrådet vurderer, at data vedr. hospitalisering viser, at der ikke er færre indlæggelsesdage forbundet med behandling med maribavir. Dog behandles der kortere tid i det kliniske studie, end der gør i dansk klinisk praksis. Derfor kan det ikke udelukkes, at der vil være flere dages indlæggelse forbundet med komparator. Medicinrådet finder det dog væsentligt, at der er flere patienter, der indlægges i maribavir-armen i

opfølgingsfasen. Der er sammenligneligt antal indlæggelsesdage i de to arme i opfølgingsfasen.

2.4.9 Effekt for patienter, der har udviklet CMV-sygdom

Som beskrevet i afsnit 1.2.1 kan CMV-infektion medføre CMV-sygdom, hvilket betyder, at funktionen af centrale organer er påvirket, og at infektionen derfor er forbundet med svære symptomer. Som angivet i afsnit 1.2.4 er prognosen for patienter med CMV-sygdom værre end for patienter, hvor CMV-infektionen endnu ikke er kompartmentaliseret til specifikke organer.

Det er relevant at vurdere, om et nyt lægemiddel har effekt ift. CMV-sygdom, dvs.:

1. Om lægemiddel har effekt til patienter, som allerede har CMV-sygdom.
2. Om behandling med lægemidlet reducerer antallet af tilfælde af CMV-sygdom.

Da der kun er én patient i komparator-armen, som har CMV-sygdom ved baseline, kan data kun benyttes til at indikere, om maribavir er effektivt til behandling af patienter med CMV-sygdommen, ikke hvorvidt maribavir er bedre end komparator for denne patientgruppe.

Jf. EPAR'en [21], er der flere patienter, der behandles med og responderer på maribavir (5 patienter), som efterfølgende udvikler CMV-sygdom. Dvs. at disse patienter ikke alene oplever et tilbagefald, men at dette tilbagefald leder til alvorlig sygdom. Til sammenligning var der ingen af de patienter, som responderede på standardbehandling, som efterfølgende oplevede at få CMV-sygdom.

2.5 Sammenligning af sikkerhed

2.5.1 Gennemgang af alvorlige uønskede hændelser

Virksomheden har indsendt information om sikkerhed for behandlingsfasen i studiet. For maribavir og de fleste komparatorer betyder dette i praksis den periode, patienten har modtaget behandling og de følgende 7 dage. Dette er med basis i, at maribavir har en ganske kort halveringstid, på 4,3 timer [21]. For patienter, der har modtaget cidofovir, er sikkerhedsdata opgjort for behandlingsfasen og de følgende 21 dage. Virksomheden har indsendt data for *treatment-emergent adverse events*, dvs. uønskede hændelser, som forekommer, efter behandlingen er opstartet². I EPAR'en [21] gennemgås *treatment-emergent adverse events* og *treatment-related adverse events* (dvs. uønskede hændelser, som vurderes at være forårsaget af behandlingen). Medicinrådet har valgt ikke at gennemgå *treatment-related* uønskede hændelser. Da der er tale om et ublindt

² Hvis en uønsket hændelse var registreret, før behandlingen begyndte i SOLSTICE-studiet, men sværhedsgraden af den uønskede hændelse blev mere udtalt under behandlingen, var dette også karakteriseret som en behandlingsrelateret uønsket hændelse.

studie, vurderes det, at denne opgørelse er behæftet med for meget bias til at kunne udgøre en del af beslutningsgrundlaget.

Medicinrådet vil desuden gennemgå uønskede hændelser fra de to fase II-studier vedr. maribavirs effekt som supplerende information, da patienterne her behandles længere tid, hvilket kunne blive anvendeligt i dansk klinisk praksis.

Tabel 2-13. Oversigt over sikkerhedsopgørelser SOLSTICE-studiet

Sikkerhedsopgørelse	Maribavir N= 234	IAT N = 116	Resultat
Andel patienter, der oplevede en uønsket hændelse efter opstart af behandling (alle grader), % (95 % KI)	97,4 (95 % KI 95,4; 99,5)	91,4 (95 % KI 86,3; 96,5)	Absolut effektforskel: 6,0 %-point (95 % KI 0,6; 11,6) Relativ effektforskel: OR 3,6 (95 % KI 1,3; 10,1)
Andel patienter der oplevede en alvorlig ønsket hændelse, efter opstart af behandling, % (95 % KI)	38,5 (95 % KI 32,2; 44,7)	37,1 (95 % KI 28,3; 45,9)	Absolut effektforskel: 1,4 %-point (95 % KI 9,4; 12,2) Relativ effektforskel: OR 1,1 (95 % KI 0,7; 1,7)
Andel patienter, der ophørte behandling grundet uønskede hændelser, % (95 % KI)	13,2 % (95 % KI 8,9; 17,6)	31,9 % (95 % KI 23,4; 40,4)	Absolut effektforskel: -18,7 %-point (95 % KI -28,2; -9,1) Relativ effektforskel: OR 0,3 (95 % KI 0,2; 0,6)
Andel patienter, der ophørte behandling (uanset årsag), % (95 % KI)	21,7 %	67,5 %	

Flere patienter i maribavir-armen oplevede en uønsket hændelse efter opstart af behandling (alle grader), end det var tilfældet i komparator-armen. Hændelsesraten ift. andel patienter, der oplevede en alvorlig ønsket hændelse efter opstart af behandling, var ens i de to arme. Antallet af patienter, som ophørte behandling grundet uønskede hændelser, var betydeligt lavere i maribavir-armen end i komparator-armen. Behandlingslængden for komparator er kortere i SOLSTICE-studiet, end det forventes i dansk klinisk praksis, hvilket skyldes, at 67,5 % ophørte behandling i studiet. Jf. klinisk erfaring, forventer Medicinrådet, at behandlingslængden for komparator er sammenlignelig med behandlingslængden for maribavir i SOLSTICE-studiet.

I ét publiceret fase II-studie vedr. maribavir var andelen af patienter, som oplevede en alvorlig uønsket hændelse 67,5 %, og 34,2 % af patienterne ophørte behandling med maribavir grundet uønskede hændelser. Der var i dette studie ingen kontrol-arm [28] og 2/3 af patienterne i studiet modtog en højere dosis af maribavir end i SOLSTICE-studiet. 27,5 % af de patienter, som modtog 800 mg maribavir (dvs. den EMA-godkendte dosering) ophørte behandling, og andelen, der oplevede alvorlige uønskede hændelser, var 67,5 %. Dog skal det noteres, at patienterne kunne modtage længerevarende behandling i fase II-studiet, således modtog ca. 25 % af patienterne behandling i 24 uger. I EPAR'en fremgår resultater fra et andet fase II-studie, som dog ikke er publiceret. Data fra dette studie viser nogenlunde samme resultater som det publicerede fase II-studie.

2.5.2 Kvalitativ gennemgang af uønskede hændelser

Jf. produktresuméet [20] var de hyppigste bivirkninger (som forekom hos mindst 10 % af patienterne) ved behandling med maribavir: smagsforstyrrelser (46 %), kvalme (21 %), diarré (19 %), opkastning (14 %) og træthed (12 %). Smagsforstyrrelserne var midlertidige, og for 95 % af patienterne ophørte smagsforstyrrelserne indenfor 8 dage af behandlingsophør.

De alvorligste uønskede hændelser (som forekom hos > 1 % af patienterne) var diarré (2 %), kvalme, vægttab, træthed, opkast og øget koncentrationsniveau af immunsuppressivt stof.

Antallet af dødsfald i studiet var ens i de to arme (maribavir-armen 11,5 %, komparator-armen 11,2 %). Om end resultaterne indikerer, at der ikke er flere dødsfald ved behandling med maribavir, se afsnit 2.4.3, mener Medicinrådet, at det er væsentligt at fremhæve, at der er ét dødsfald i maribavir-armen forårsaget af hjertesvigt, som er noteret som behandlingsrelateret og potentielt forårsaget af interaktion med øvrige lægemidler. Der er dog tale om en patient med flere komorbiditeter, som har modtaget behandling med flere øvrige præparater.

CMV-infektion er oftere noteret som en uønsket hændelse i maribavir-armen end i komparator-armen. Ansøger oplyser om, at de tilfælde, som er opgjort som en uønsket hændelse, også vil indgå i analyserne vedr. CMV-clearance, dvs. at patienterne vil være noteret som "ikke-responders", der ikke har opnået CMV-clearance, eller at det er registeret som værende et tilbagefald. I EPAR'en [21] fremgår det, at antallet af infektioner generelt er højere i maribavir-armen end i komparator-armen, og at dette kan skyldes, at der behandles længere tid med maribavir.

Forekomst af GvHD eller dysfunktion af transplanteret organ

■ af patienterne i maribavir-armen oplevede akut GvHD i løbet af SOLSTICE-studiet, mens dette var tilfældet for ■ af patienterne i komparator-armen. Således er der ■ tilfælde af GVHD ved behandling med maribavir end ved behandling med komparator. Bivirkningsprofilen for maribavir indikerer, at der er ganske hyppige gastrointestinale bivirkninger. Dette betyder, at der er mulighed for, at maribavir medfører flere tilfælde af GvHD, men at der er en sandsynlighed for, at der er tale om gastrointestinale bivirkninger fremfor GvHD.

Umiddelbart er der intet i SOLSTICE-studiet, som indikerer, at maribavir medfører dårligere prognose for funktion af det transplanterede organ. Medicinrådet bemærker dog, at det er angivet, at 2,1 % af patienter i maribavir-armen har et ikke-defineret funktionsniveau af deres transplanterede organ.

Uønskede hændelser, som er kendte ved behandling med foscarnet

Af EPAR'en [21] fremgår, at ca. 1/3 af patienterne i maribavir-armen havde normal nyrefunktion, 1/3 havde let reduceret nyrefunktion, og 1/3 havde moderat til svær påvirkning af nyrefunktionen. Da en af komparatorerne, foscarnet, er nyretoksisk i en grad, så patienter med dårlig nyrefunktion ikke kan tåle behandling med foscarnet, er det en fordel, hvis nyre lægemidler ikke påvirker nyrefunktionen. I EPAR'en [21] fremgår det, at sikkerhedsprofilen af maribavir var ens, uanset om patienterne havde normal nyrefunktion, let eller svær påvirket nyrefunktion. Maribavir medførte færre tilfælde af akutte nyreproblemer (8,5 %) end foscarnet (21,3 %).

Uønskede hændelser, som er kendte ved behandling med ganciclovir og valganciclovir

De øvrige komparatorer, ganciclovir og valganciclovir, kan medføre alvorlig neutropeni. Dette ses ligeledes i SOLSTICE-studiet. Maribavir medførte overordnet set færre tilfælde af neutropeni (9,4 %) end komparator (22,4 %) og færre tilfælde af alvorlige grader af neutropeni (maribavir 0 %; komparator 2,6 %).

Uønskede hændelser, som er kendte ved behandling med cidofovir

Jf. produktresuméet [23] medfører cidofovir ofte neutropeni, nyrepåvirkning, kvalme, opkast, udslet og diarré. Nyrepåvirkning inkluderer akut nyresvigt efter blot få behandlinger. Cidofovir benyttes kun til seks patienter i SOLSTICE-studiet, af disse oplevede 5 patienter uønskede hændelser, men virksamheden har ikke opgjort alvorlige uønskede hændelser for cidofovir-gruppen.

Klinisk erfaring viser, at behandling af cidofovir medfører flere og mere alvorlige bivirkninger end de øvrige komparatorer (valganciclovir, ganciclovir og foscarnet). Af denne grund er cidofovir sjældent benyttet i dansk klinisk praksis.

Sjældne langtidsbivirkninger er ikke kendt for komparatorerne og er ligeledes ikke observeret for maribavir.

CNS-påvirkning

I EPAR'en [21] fremgår, at forsøg i cellekulturer viser, at maribavir har *anticholinergic* og *antihistaminergic* aktivitet, og at studier foretaget i mus og rotter viste adfærd, som indikerer CNS-påvirkning såsom hyperaktivitet, hypotermia, ændringer i respirationsrate og ataksi. Farmakokinetiske forsøg har ikke kunne vise, at maribavir **ikke** penetrerer CNS, men i produktresuméet fremgår [20], at CNS-penetrationen af maribavir forventes at være lav. I EPAR'en fremgår også, at bivirkninger, som påvirker smagssansen, er typiske CNS-relaterede bivirkninger.

Udvikling af resistens ved behandling med maribavir

I EPAR'en [21] fremgår, at behandling med maribavir leder til hyppigere resistensmutationer, end behandling med komparator gør. For størstedelen af mutationerne (44 ud af 60 patienter behandlet med maribavir, som udviklede resistens i

løbet af studiet) medfører mutationen også resistens overfor behandling med (val)ganciclovir. Af de 60 patienter opnåede 47 patienter ikke respons, og 13 patienter havde tilbagefald. Det er ikke opgjort, hvor mange patienter i komparator-armen, der totalt udvikler mutationer i løbet af studiet. Derimod er det opgjort, at 13 % og 5 % af patienterne i hhv. maribavir og komparator-armen udvikler post-baseline mutationer efter behandling. Længerevarende behandling med komparatorerne (som det forventes i dansk klinisk praksis) kan betyde, at flere patienter vil udvikle resistens.

Behandling med (val)ganciclovir kan medføre mutationer i viralt UL97 og viral DNA-polymerase. Det er dog ikke alle mutationer i UL97 induceret af behandling med (val)ganciclovir, som også vil medføre resistens overfor maribavir.

I EPAR'en [21] fremgår, at den EMA-godkendte dosering for maribavir medfører et "through" niveau, som er tæt på den målsatte minimumskoncentration for effekt. Det er angivet, at dette kan medføre, at resistens udvikles, og betyde, at vedvarende effekt er svært at opnå.

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Flere patienter i maribavir-armen oplevede en uønsket hændelse efter opstart af behandling (alle grader), end det var tilfældet i komparator-armen. Hændelsesraten ift. andel patienter, der oplevede en alvorlig uønsket hændelse efter opstart af behandling, var ens i de to arme. Antallet af patienter, som ophørte behandling grundet uønskede hændelser, var lavere i maribavir-armen end i komparator-armen. Medicinrådet understreger, at der er tale om et ublindt studie, hvilket reducerer pålideligheden af resultaterne. Medicinrådet vurderer, at ophør af behandlingen i komparator-armen er overvurderet ift. ophørsraten i dansk klinisk praksis, hvor der ofte ikke er andre behandlingsalternativer. Desuden leder behandling med maribavir hyppigere til udvikling af resistensmutationer, end behandling med komparator gør.

Medicinrådet vurderer, at den øgede koncentration af immunsuppressivt stof kan håndteres i klinikken, hvor dosis af immunsuppressive lægemidler allerede monitoreres løbende.

2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Der er en meget udtalt risiko for bias, da SOLSTICE-studiet er et ublindt studie med mulighed for overkrydsning. Medicinrådet vurderer, at risiko for bias er udtalt for effektmålene *CMV-clearance*, *klinisk relevante tilbagefald* og *uønskede hændelser*, enten ved en direkte påvirkning eller grundet ophør og som følge heraf manglende data. Disse effektmål er centrale for vurderingen af maribavirs effekt, og den væsentlige usikkerhed forbundet med disse data er problematisk for vurderingen af maribavirs effekt. Der er desuden forskelle imellem SOLSTICE-studiet og den danske patientpopulation (f.eks. hvorvidt patienterne i SOLSTICE-studiet var refraktære, og tid fra transplantation var længere). Dertil kan amerikanske patienter i komparator-gruppen have modtaget for kortvarig behandling. Medicinrådet vurderer, at ophør af behandlingen i komparator-armen er overvurderet ift. ophørsraten i dansk klinisk praksis, hvor der ofte ikke er andre

behandlingsalternativer. Som konsekvens er behandlingstiden for komparator kortere i SOLSTICE-studiet, end den er i dansk klinisk praksis. Dette kan betyde, at der i dansk klinisk praksis vil være flere patienter, som opnår CMV-clearance ved behandling med komparator, end det ses i SOLSTICE-studiet. Samlet set betyder disse usikkerheder, at effekten af maribavir kan være overestimeret i SOLSTICE-studiet sammenlignet med dansk klinisk praksis. De ovenstående usikkerheder betyder, at Medicinrådet vurderer, at effekten af maribavir ikke er bedre end komparatorerne. En subgruppe analyse vedr. CMV-clearance viser, at patienter med resistent CMV-infektion opnår mere udtalt effekt af maribavir, end patienter, der er refraktære uden resistens.

3. Sundhedsøkonomisk analyse

Ansøger har indsendt en cost-utility analyse (CUA), der estimerer de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling af refraktær CMV-infektion (med eller uden resistens) efter stamcelle- (HSCT) eller organtransplantation (SOT) med maribavir. Omkostningseffektiviteten ved behandling med maribavir sammenlignes med nuværende behandling af patienterne i dansk klinisk praksis, hvilket er behandling med en af følgende lægemidler: ganciclovir (IV), valganciclovir (oral), foscarnet (IV) eller cidofovir (IV).

Analysen bygger primært på det randomiserede, ublindede fase III-studie, SOLSTICE, samt det multinationale observationsstudie OTUS (upubliceret data, Takeda), hvor maribavir direkte sammenlignes med investigatorvalgt komparatorer (IAT), hvilket består af et af ovenstående lægemidler. IAT vil herefter betegnes som komparator.

Medicinrådets vurdering

Medicinrådet vurderer, som beskrevet i afsnit 2.6, at der er væsentlige usikkerheder forbundet med SOLSTICE-studiet og opgørelsen af effektestimaterne. Derfor vurderer Medicinrådet, at det ikke er sandsynligt, at maribavir er bedre end behandling med komparatorerne, jf. afsnit 2.6. Som konsekvens har Medicinrådet udarbejdet en omkostningsminimeringsanalyse (OMA) i stedet for en CUA. Dette er gjort ved at ændre ansøgers model, så det antages, at der ikke er nogen effektforskel mellem maribavir og komparator på relevante effektmål i modellen. Som følge af denne ændring vil ansøgers tilgang til modelstruktur og estimering af nytteværdier ikke blive beskrevet yderligere. Der inkluderes dog omkostninger forbundet med bivirkninger, da der er forskel i bivirkningsprofilerne mellem maribavir og komparatorerne, se afsnit 2.5.

Medicinrådet har udført en scenarieanalyse, hvor der tages udgangspunkt i ansøgers antagelser om effektforskel. Scenarieanalysen vil således være en cost-utility analyse med udgangspunkt i ansøgers indsendte model, hvor MR dog foretager ændringer i omkostningerne, som bliver gennemgået i afsnit 3.3

3.1 Analyseperspektiv

I overensstemmelse med Medicinrådets metoder har ansøger valgt et begrænset dansk samfundsperspektiv. Analysen har en livslang tidshorisont på 47 år, og omkostninger og effekter er diskonteret med en rate på 3,5 % mellem år 1-35 og 2,5 % derefter, jf. Medicinrådets metoder [29].

Medicinrådets vurdering af analyseperspektiv

Da Medicinrådet foretager en OMA i stedet for en CUA, hvor der ikke inkluderes effektforskelle i den sundhedsøkonomiske analyse, vurderer Medicinrådet, at den livslange tidshorisont er overflødig. Medicinrådet vurderer, at alle væsentlige omkostningsforskelle mellem maribavir og komparator vil være fanget i analysen efter 1 år. Medicinrådet ændrer derfor modellens tidshorisont til 1 år.

3.2 Model

Da Medicinrådet har valgt at udarbejde en OMA, bliver modellens formål reduceret til at estimere de inkrementelle omkostninger pr. patient behandlet med maribavir sammenlignet med komparator.

I modellen inkluderes kun omkostninger, der antages at være forskellige imellem maribavir og komparatorerne.

Der benyttes en cykluslængde på 4 uger og *half-cycle correction*. I de første to cyklusser (dvs. 8 uger) antages alle patienter at forblive på deres behandling.

3.3 Omkostninger

I den sundhedsøkonomiske analyse inkluderer Medicinrådet lægemiddel-, administrations-, monitorerings- og bivirkningsomkostninger. Det er særligt lægemiddelomkostningerne, der har betydning for analysens resultat. I det følgende præsenteres ansøgers antagelser vedr. omkostningerne ved maribavir sammenlignet med komparatorerne (hhv. ganciclovir, valganciclovir, foscarnet og cidofovir).

3.3.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har, jf. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler, estimeret lægemiddelomkostningerne på baggrund af apotekernes indkøbspris (AIP).

Til at estimere omkostninger har ansøger taget udgangspunkt i behandlingsslængderne observeret i SOLSTICE [19]. For maribavir var det 7,5 uger, og for komparatorerne var det 5,14 uger.

Efter uge 8 antages alle patienter med klinisk betydende CMV (dvs. som ikke har opnået effekt af den behandling, de er tildelt i studiet) at blive behandlet med en af komparatorerne, uanfægtet af hvilken behandling de modtog i uge 1-8.

Ansøger har anvendt dosis af maribavir og komparator som beskrevet i hhv. afsnit 2.3.2 og 2.3.3. Omkostninger i forbindelse med lægemiddelspild er ikke inkluderet i modellen. Til estimering af lægemiddelomkostninger for komparatorerne har ansøger taget udgangspunkt i fordelingen af lægemidler, der blev anvendt i IAT-armen af SOLSTICE. Det antages således, at 44 % af patienterne behandles med foscarnet, mens 26 % og 25 % behandles med hhv. valganciclovir og ganciclovir. De resterende ca. 5 % behandles med cidofovir. Omkostningerne er estimeret som et vægtet gennemsnit af lægemiddeludgifterne, hvor de respektive andele anvendes som vægte.

Medicinerådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinerådet udskifter priserne på lægemidlerne fra AIP til sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 3-1. På baggrund af klinisk erfaring og som beskrevet i afsnit 1.4 anvender Medicinerådet en daglig dosis af foscarnet på 60 mg/kg 2 gange i døgnet.

Medicinerådet bemærker, at patienter, der i dansk klinisk praksis behandles med en af komparatorerne, behandles længere end 5,14 uger. Dertil mener Medicinerådet, at behandlingslængden for maribavir og komparatorerne i den sundhedsøkonomiske analyse bør være ens. Klinisk erfaring viser, at en behandlingslængde på 7,5 uger bedre afspejler den gennemsnitlige behandlingslængde for komparatorerne, hvorfor en behandlingslængde på 7,5 uger anvendes for alle lægemidlerne i den sundhedsøkonomiske analyse.

Medicinerådet vurderer, at det ikke kan udelukkes, at et fåtal af patienterne vil fortsætte behandling med maribavir, men grundet hyppig udvikling af resistens forventes det kun at være undtagelsesvist. Derfor er det ikke medtaget i modellen, at patienter genbehandles med maribavir.

Medicinerådet vurderer, at der på nuværende tidspunkt ikke sker betydeligt lægemiddelspild blandt de voksne CMV-patienter, hvorfor Medicinerådet heller ikke inkluderer dette i den sundhedsøkonomiske analyse.

Medicinerådet vurderer videre, at det forholdsmæssige forbrug af komparatorerne i dansk klinisk praksis ser anderledes ud end i SOLSTICE, hvorfor Medicinerådet i stedet anvender forbrugsvægtene angivet i Tabel 3-1. Implikationerne af dette for resultatet vil blive undersøgt i en følsomhedsanalyse.

Tabel 3-1. Lægemiddelpriser, der anvendes i den sundhedsøkonomiske analyse, sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), april 2023

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Lægemiddelpris [DKK]	Reference	Vægt i SØ analyse for Komparator
Maribavir	200 mg	56 stk.	■	Amgro	Ikke relevant
Ganciclovir (IV)	500 mg	5 hætteglas	■	Amgro	47 %

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Lægemiddelpris [DKK]	Reference	Vægt i SØ analyse for Komparator
Valganciclovir (oral)	450 mg	60 stk.	■	Amgros	30 %
Foscarnet (IV)	24 mg/ml	250 ml	■	Amgros	20 %
Cidofovir (IV)	75 mg/ml	5 ml	■	Amgros	3 %

3.3.2 Administrationsomkostninger

Ansøger antager, at der ikke er nogen administrationsomkostninger på hospitalet forbundet med de orale lægemidler (maribavir og valganciclovir), men inkluderer omkostninger forbundet med administration af ganciclovir, foscarnet og cidofovir. Til at estimere enhedsomkostningen forbundet med en administration af IV-behandlingerne, anvender ansøger en DRG-takst på 2.513 DKK pr. infusionsdag (DRG-2022: 18MA98 1-dagsgruppe, pat. Mindst 7 år).

Medicinrådets vurdering af administrationsomkostninger

Medicinrådet bemærker, at der er tale om en patientgruppe, der generelt er skrøbelige, og derfor er det ikke usædvanligt, at patienterne indlægges. For patienterne på oral behandling (maribavir og valganciclovir) inkluderes der indlæggelsesdage svarende til den gennemsnitlige indlæggelsestid, der blev observeret for maribavir-armen i SOLSTICE, hvilket var 3,1 dag for behandlingsperioden på 7,5 uger (svarende til ca. 1,7 dag pr. fire ugers cyklus). På baggrund af klinisk erfaring vurderer Medicinrådet, at patienter, der behandles med et af IV-lægemidlerne, vil være indlagt under hele IV-behandlingen, hvilket vil sige 7,5 uger. Derfor anvender Medicinrådet en DRG-takst på 29.940 DKK (DRG-2022: 18MA06 Virussygdomme, pat. mindst 18 år, u. kompl. faktorer) for IV-behandlingerne. Jf. vejledningen for takstsystemet anvendes en langligger-takst på 2.240 DKK for hver indlæggelsesdag udover takstens trimpunkt, som er 9 dage, hvilket resulterer i en omkostning 127.380 DKK for de 7,5 ugers IV-behandling (29.940 DKK + 43,5 * 2.240 DKK).

Det har ikke været muligt at opgøre, hvor mange af indlæggelsesdagene, der skyldes bivirkninger, hvorfor det er muligt, at der forekommer en dobbelttælling ved også at inkludere omkostningerne forbundet med nogle af bivirkningerne. Medicinrådet vurderer dog, at det har begrænset betydning for resultatet, givet at bivirkningsomkostninger udgør en lille del af de samlede omkostninger (se afsnit 3.3.5).

3.3.3 Monitoreringsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger forbundet med monitorering af lægemidlerne. Lægemidlernes produktresuméer er blevet anvendt til at estimere monitoreringsfrekvenser for komparatorerne. Monitorering af maribavir antages at være

tilsvarende valganciclovir, da det er den eneste af komparatorerne, der også administreres oralt.

Ansøger anvender enhedsomkostninger fra Rigshospitalets Labportal til at estimere enhedsomkostningerne.

Tabel 3-2. Ugentlige monitoreringsfrekvenser

Lægemiddel	Komplet blodprøve	Nyrefunktion (serum kreatin)	Elektrolytter	Neutrofile (leukocyter)
Maribavir (oral)	1	0	0	0
Ganciclovir (IV)	3,5	0	0	0
Valganciclovir (oral)	1	0	0	0
Foscarnet (IV)	0	3,5	3,5	0
Cidofovir (IV)	0	3,5	0	3,5

Medicinerådets vurdering af monitoreringsomkostninger

Da Medicinerådet vurderer, at alle patienter i IV-behandling er indlagt under hele IV-behandlingen, antages det, at alle monitoreringerne er indeholdt i den anvendte DRG-takst. For patienterne, der får oral-behandling, dvs. patienter i maribavir-armen samt patienter i behandling med valganciclovir, anvender Medicinerådet i stedet for enhedsomkostningerne fra Rigshospitalets Labportal, en DRG-takst på 2.513 DKK (DRG-2022: 18MA98 1-dagsgruppe, pat. Mindst 7 år). Denne takst antages at inkludere alle monitoreringerne for de orale behandlinger.

3.3.4 Andre hospitalsomkostninger

Ansøger inkluderer indlæggelsesfrekvenser fra SOLSTICE-studiet opdelt på klinisk betydende CMV og klinisk ikke-betydende CMV samt SOT og HSCT. Det antages, at omkostninger til skadestuebesøg er indirekte opfanget af indlæggelsesbesøgene i modellen. For SOT-patienter inkluderer ansøger yderligere omkostninger forbundet med transplantation og retransplantationer for patienter, der afstøder sit graft samt omkostninger til dialyse.

Ansøger inkluderer ikke omkostninger forbundet med ambulante besøg, da ansøger argumenterer for, at studiedata ikke giver et retvisende forbrug af ambulante besøg, da det er målt under protokollert pleje, og dermed ikke afspejler dansk klinisk praksis.

Medicinerådets vurdering af andre hospitalsomkostninger

Medicinerådet antager i den sundhedsøkonomiske analyse, at der ikke er forskel i klinisk effekt mellem maribavir og komparatorer. Derfor er der antaget ens indlæggelsesfrekvenser som følge af CMV-status. Der er ligeledes ens omkostninger til transplantationer og dialyse associeret med de forskellige behandlinger, der indgår i modellen.

3.3.5 Bivirkningsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med behandlingskrævende bivirkninger samt bivirkninger, de har vurderet som klinisk vigtige, ved behandling med henholdsvis maribavir og komparator. Ansøger har estimeret ressourceforbruget forbundet med håndtering af bivirkninger pba. en 20-ugers incidensrate fra en individuel patientdataanalyse fra SOLSTICE-studiet. Bivirkninger med en incidens på mere end 10 % i en af behandlingsarmene er inkluderet og omregnet til en 4-ugers sandsynlighed, se Tabel 3-3.

Ansøger estimerer bivirkningsomkostninger på baggrund af DRG-takster.

Tabel 3-3. 4-ugers sandsynlighed for inkluderede bivirkninger

Bivirkning	Maribavir (SE)	Komparator (SE)	Enhedsomkostning [DKK]	DRG 2022
Anæmi	■	■	25.419	16MA10
Hovedpine	■	■	4.460	23MA03
Leukopeni	■	■	25.419	16MA10
Neutropeni	■	■	3.176	16MA98
Feber (Pyreksi)	■	■	18.647	18MA04
Opkast	■	■	6.756	06MA11

Medicinerådets vurdering af bivirkningsomkostninger

Medicinerådet vurderer, at man ved langt størstedelen af patienterne, der oplever smagsforstyrrelser, ikke vil foretage behandling, da det forventes, at bivirkninger stopper ved behandlingsophør. Det vil derfor være yderst få patienter, der vil blive behandlet for smagsforstyrrelser, hvorfor Medicinerådet ekskluderer omkostninger hertil. Medicinerådet ekskluderer også omkostninger til akut nyreskade, diarré, træthed, kvalme samt trombocytopeni, da 4-ugers sandsynligheden for de bivirkninger er ens på tværs af maribavir og komparator. Derudover ekskluderer Medicinerådet febril neutropeni og nedsat nyrefunktion, da sandsynlighederne for at få de bivirkninger er meget lave. Medicinerådet bemærker, at omkostningen til neutropeni er lav, hvilket skyldes, at der skelnes mellem neutropeni og febril neutropeni, hvor DRG-taksten er væsentlig højere for febril neutropeni. Det påvirker dog ikke resultatet af den sundhedsøkonomiske

analyse at ekskludere febril neutropeni, da de 4-ugers sandsynlighed for hhv. maribavir og komparator er så lave.

På baggrund af klinisk erfaring bemærker Medicinrådet videre, at nogle af komparatorerne i klinisk praksis ofte har flere bivirkninger, end der er påvist for den gennemsnitlige komparatorgruppe i den individuelle patientdataanalyse fra SOLSTICE-studiet. Det gælder særligt ganciclovir, som kan medføre behandlingslimiterende neutropeni samt foscarnet, der kan medføre behandlingslimiterende nyrepåvirkning. Da bivirkningerne for komparatorerne er opgjort som et gennemsnit på tværs af komparatorerne, og der dertil er usikkerhed om, hvorvidt bivirkningerne ved maribavir er underestimeret, da der er tale om et ublindt studie, bibeholdes tilgangen som beskrevet ovenfor.

Medicinrådet har efterspurgt en opgørelse af, hvor stor en andel af indlæggelsesdagene i studiet, der var forårsaget af bivirkninger, hvilket ansøger ikke kunne opgøre. Medicinrådet bemærker derfor, at der ved nuværende opgørelse muligvis vil blive overestimeret nogle omkostninger for patienterne, der får IV-behandling, da der allerede bliver medregnet en omkostning for deres behandlingsrelaterede indlæggelsesdage, hvor størstedelen af bivirkningerne også formodes at ligge.

3.3.6 Patientomkostninger

Ansøger inkluderer ikke patient- og transportomkostninger i sin hovedanalyse grundet usikkerhed omkring transport til og fra hospitalet, da de angiver, at det er svært at vide, hvor mange af patienterne, der rejser til og fra hospitalet for at få IV-behandling, og hvor mange, der er indlagt som en del af behandlingen. Dertil finder ansøger også, at der er for stor usikkerhed om patienternes afstand til et hospital.

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet vurderer, at alle patienter i dansk klinisk praksis vil være indlagte under IV-behandlingen med ganciclovir, foscarnet og cidofovir, hvilket vil sige i 7,5 uger. Medicinrådet inkluderer patientomkostninger og transportomkostninger relateret til administrations-, monitorerings- og bivirkningsomkostninger og inkluderer patientens effektive tid på hospitalet samt gennemsnitlige transporttid. Medicinrådets antagelser vedr. patienternes tidsforbrug er præsenteret i Tabel 3-1 .

Medicinrådet anvender en enhedsomkostning for patienttid på 181 DKK pr. time og transportomkostninger på 140 DKK pr. besøg, jf. Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger.

Tabel 3- 1. Patienters tidsforbrug anvendt i Medicinrådets hovedanalyse

	Tidsforbrug
IV-behandling med ganciclovir (indlæggelse)	7,5 uger * 7 dage/uge * 24 timer/dag = 1260 timer
IV-behandling med foscarnet (indlæggelse)	7,5 uger * 7 dage/uge * 24 timer/dag = 1260 timer
IV-behandling med cidofovir (indlæggelse)	7,5 uger * 7 dage/uge * 24 timer/dag = 1260 timer
Indlæggelse af patienter, der modtager oral-behandling	3,1 dage * 24 timer/dag = 74,4 timer
Monitoreringsbesøg for orale behandlinger	30 min
Behandling for anæmi	30 min
Behandling for hovedpine	30 min
Behandling for leukopeni	2 timer
Behandling for neutropeni	1 time
Behandling for opkast	30 min
Transportomkostninger	140 min

3.4 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Forskellene mellem Medicinrådet og ansøgers hovedanalyse er opsummeret i Tabel 3- 2.

Tabel 3- 2. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Begrundelse
Effekt af behandlingerne	Baseret på effektestimater fra hhv. maribavir- og IAT-arm i SOLSTICE	Ingen forskel i klinisk effekt mellem maribavir og komparatorerne	Afsnit 3

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Begrundelse
Tidshorizont	47 år	1 år	Afsnit 3.1
Inkluderede omkostninger	Lægemiddel-omkostninger, hospitals-omkostninger og omkostninger forbundet med bivirkninger	Medicinrådet inkluderer de samme omkostninger som ansøger samt patientomkostninger	Afsnit 3.3
Behandlingslængder			Afsnit 3.3
Intervention:	7,5 uger	7,5 uger	
Komparator:	5,14 uger	7,5 uger	
Dosering	Som angivet i produktresumé	Døgndosis for foscarnet ændret fra 60mg/kg*3 til 60mg/kg*2	Afsnit 3.3.1
Fordeling i forbrug af IAT-lægemidler	Som i SOLSTICE	Pba. dansk klinisk praksis	Afsnit 3.3.1
Administration af IV-behandlinger	IV-behandlingerne foretages ambulantly	Patienter indlægges under IV-behandlingerne	Afsnit 3.3.2
Indlæggelsesdage for orale behandlinger	Ingen	Baseret på gennemsnitligt antal indlæggelsesdage i SOLSTICE	Afsnit 3.3.2
Monitorering ifm. IV-behandlinger	Monitoreringsomkostninger forbundet med IV-behandlinger inkluderes	Monitoreringsomkostninger forbundet med IV-behandlinger ekskluderes, da det indgår i DRG-taksten for indlæggelse	Afsnit 3.3.3
Monitorering ifm. orale behandlinger	Anvender enhedsomkostninger fra Rigshospitalets Lapportal	Anvender i stedet en samlet DRG-takst	Afsnit 3.3.3

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Begrundelse
Inkluderede bivirkningsomkostninger	Akut nyreskade, anæmi, diarré, smagsforstyrrelser, træthed, febril neutropeni, hovedpine, leukopeni, kvalme, neutropeni, feber, nedsat nyrefunktion, trombocytopeni, opkast	Medicinrådet ekskluderer smagsforstyrrelser, akut nyreskade, diarré, træthed, kvalme, trombocytopeni, neutropeni	Afsnit 3.3.5
Patientomkostninger	Ekskluderer patientomkostninger	Inkluderer patientomkostninger	Afsnit 3.3.6

3.5 Resultater

3.5.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet estimerer i sin hovedanalyse, at anvendelsen af maribavir vil resultere i inkrementelle omkostninger på ca. [REDACTED] DKK pr. patient, når der sammenlignes med anvendelse af IAT. Udføres analysen i stedet med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger ca. -29.700 DKK pr. patient. Resultatet af analysen fremgår af Tabel 3- 3.

Tabel 3- 3. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, SAIP, diskonterede tal

	Maribavir	IAT	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Administrationsomkostninger	100.618	165.682	-65.064
Monitoreringsomkostninger	14.069	7.473	6.597
Bivirkningsomkostninger	8.198	9.377	-1.178
Patientomkostninger	144.373	249.064	-104.691
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.5.2 Scenarieanalyse hvor ansøgers CUA anvendes

Som beskrevet i starten af kapitel 3 har Medicinrådet udarbejdet en OMA i stedet for en CUA, da Medicinrådet vurderer, at det ikke kan konkluderes, at der er effektforskelle mellem maribavir og komparatorerne. Dette skyldes det meget usikre datagrundlag, der primært hænger sammen med usikkerheder forbundet med studiedesignet ved SOLSTICE. En subgruppe analyse vedr. CMV-clearance viser, at patienter med resistens CMV-infektion opnår mere udtalt effekt af maribavir, end patienter, der er refraktære uden resistens. Af den grund udfører Medicinrådet en scenarieanalyse, hvor der antages at være effektforskelle mellem behandlingerne, som fremstillet i virksomhedens ansøgning. Det vil sige, at der foretages en scenarieanalyse, der bygger på ansøgers CUA og antagelserne i denne, dog med de omkostningsrelaterede ændringer, der er gennemgået i afsnit 3.3 Der henvises derfor til virksomhedens ansøgning for en mere detaljeret gennemgang af modellen og de bagvedliggende antagelser.

Analysen tager udgangspunkt i, hvorvidt patienterne opnår respons på behandlingen, defineret som CMV-clearance efter 8-ugers behandling, og hvorvidt patienten oplever et klinisk betydnende tilbagefald.

Resultatet af scenarieanalysen fremgår af Tabel 3- 4.

Tabel 3- 4. Resultatet af Medicinrådets scenarie, diskonterede tal

	Maribavir	Komparator	Forskel
Lægemiddelomkostninger	■	■	■
Administrationsomkostninger	196.071	329.372	-133.302
Monitoreringsomkostninger	20.344	18.232	2.111
Bivirkningsomkostninger	15.045	22.100	-7.054
Patientomkostninger	326.254	587.028	-260.775
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	9,41	9,14	0,27
Totale QALYs	6,84	6,62	0,21
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: Dominant		
	Beregnet med SAIP: ■		
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: Dominant		
	Beregnet med SAIP: ■		

3.5.3 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Formålet med følsomhedsanalyserne er at undersøge usikkerhederne i analysen og de økonomiske konsekvenser af at justere de parametre, der er usikre i hovedanalysen. De følsomhedsanalyser, Medicinrådet finder mest relevante at udføre, fremgår af Tabel 3-4. Følsomhedsanalyserne indikerer, at sammensætningen af lægemidlerne i komparatorarmen har stor betydning for resultatet.

Tabel 3-4. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle omkostninger [DKK]
Resultatet af hovedanalysen			■
Fordeling af IAT-lægemidler, der anvendes	Fordeling af IAT-lægemidler baseres på fordelingen i SOLSTICE (ganciclovir: 25,4 %, valganciclovir: 25,9 %, foscarnet: 43,5%, cidofovir: 5,2 %).	Belysning af fordelings betydning for resultatet.	■
Administration af IV	Administration af IV antages at foregå ambulant fremfor ved indlæggelse.	Belysning af indlæggelsesomkostningernes betydning for resultatet.	■

4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har antaget, at der vil være 22 patienter i år 1 stigende til 110 patienter i år 5, der ved anbefaling vil være kandidater til behandling med maribavir, og at markedsoptaget i år 5 vil være på ca. 90 % ved en anbefaling.

Medicinrådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinrådet estimerer, jf. afsnit 1.2.3, at der som udgangspunkt er 20 patienter pr. år, som forventes at være kandidater til behandling med maribavir. Dog vil der potentielt være nogle patienter, der skal genbehandles, men Medicinrådet har svært ved at vurdere omfanget af dette, hvorfor der ikke er taget højde for det i beregningen af budgetkonsekvenserne.

Som videre beskrevet i afsnit 1.2.2 er behandlingsmålet at opnå CMV-viræmi clearance så tidligt i patientens forløb som muligt, og hvis dette tidshensyn tages, vurderer Medicinrådet, at det er sandsynligt, at maribavir vil blive benyttet til patienter, som ikke kan tåle den nuværende præemptive behandling, og så vil der være 10 patienter yderligere om året.

Tabel 4-1. Medicinrådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Maribavir	14	14	14	14	14
Komparator	6	6	6	6	6
Anbefales ikke					
Maribavir	0	0	0	0	0
Komparator	20	20	20	20	20

4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af maribavir vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 4-2.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 1,05 mio. DKK i år 5.

Tabel 4-2. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

5. Diskussion

SOLSTICE-studiet viser, at behandling med maribavir ser ud til at øge andelen af patienter, som opnår CMV-clearance sammenlignet med standardbehandling. Maribavir ser også ud til at reducere sandsynligheden for et klinisk betydende tilbagefald (dvs. at patienter, som har opnået CMV-clearance, udvikler målbar CMV-infektion, som vurderes at være behandlingskrævende). Der er dog totalt set en højere andel af patienter i maribavir-armen, som oplever et tilbagefald (defineret som målbar virus) end i komparator-armen. Der blev ikke påvist en forskel imellem maribavir og komparator ift. patienternes livskvalitet, og der er et sammenligneligt antal uønskede hændelser og alvorlige uønskede hændelser forbundet med behandlingen for hhv. maribavir og standardbehandling. Dog er der færre patienter, som modtager maribavir, der ophører behandling grundet alvorlige uønskede hændelser. Behandling med maribavir leder hyppigere til udvikling af resistensmutationer, end behandling med komparatorerne gør.

Det ublindede studiedesign påvirker pålideligheden af effektestimaterne vedr. livskvalitet, uønskede hændelser (hvorvidt patienten ophører behandling grundet uønskede hændelser) og klinisk relevante tilbagefald (hvilket vurderes af den behandlende læge). Behandlingslængden for komparator er kortere i SOLSTICE-studier, hvilket kan betyde, at der er færre patienter, som opnår respons af behandlingen end i dansk klinisk praksis.

Disse usikkerheder betyder, at Medicinrådet vurderer, at effekten af maribavir ikke er bedre end komparatorerne.

Det er dog en fordel, at virkningsmekanismen og bivirkningsprofilen er anderledes for maribavir end for de øvrige lægemidler. Det er en fordel for patienterne og ift. ressourceforbruget i klinikken, at maribavir skal administreres oralt, fremfor IV.

På baggrund af Medicinrådets antagelse om ens effekt for maribavir og komparatorerne har Medicinrådets i sin sundhedsøkonomiske hovedanalyse foretaget en omkostningsminimeringsanalyse (OMA) og ikke en cost-utility analyse (CUA) som indsendt af ansøger.

Medicinrådet estimerer i sin hovedanalyse, at anvendelsen af maribavir vil resultere i inkrementelle omkostninger på ca. [REDACTED] DKK pr. patient, når der sammenlignes med anvendelse af standardbehandlingen. Udføres analysen i stedet med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger ca. -29.700 DKK pr. patient. De betydende omkostninger er lægemiddelpriser, men indlæggelse af de patienter, som behandles med komparatorer, der administreres IV, har stor betydning for de inkrementelle omkostninger. Fordeling af lægemidlerne i komparatorarmen har stor betydning for resultatet af analysen. En følsomhedsanalyse viser, at en antagelse, om at 43 % af patienterne behandles med foscarnet, som i SOLSTICE, fremfor 20 %, som antaget i hovedanalysen, ændrer resultatet til ca. [REDACTED] DKK pr. patient.

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] Den antagne fordeling af lægemidler i komparatorarmen er baseret på en

vurdering af dansk klinisk praksis og vurderes derfor at være mere korrekt at anvende end den fordeling, der blev observeret i SOLSTICE, omend den er associeret med en vis usikkerhed.

Scenarieanalysen, hvor ansøgers cost-utility analyse anvendes, og hvor det antages, at effekten af maribavir er bedre end komparator, viser inkrementelle omkostninger på ca. [REDACTED] DKK pr. patient, når der sammenlignes med standardbehandling, og er således [REDACTED].

6. Referencer

1. Emery V, Zuckerman M, Jackson G, Aitken C, Osman H, Pagliuca A, et al. Management of cytomegalovirus infection in haemopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol*. 2013;162(1):25–39.
2. Statens serum institut. Statens serum institut - CMV infektion [internet]. 2019 [citeret 3. februar 2023]. Tilgængelig fra: <https://www.ssi.dk/sygdomme-beredskab-og-forskning/sygdomsleksikon/c/cytomegalovirus>
3. Biron KK. Antiviral drugs for cytomegalovirus diseases. *Antiviral Res*. 2006;71(2-3 SPEC. ISS.):154–63.
4. Ljungman P, Boeckh M, Hirsch HH, Josephson F, Lundgren J, Nichols G, et al. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant patients for use in clinical trials. *Clinical Infectious Diseases*. 2017;64(1):87–91.
5. Ljungman P, Griffiths P, Paya C. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clinical Infectious Diseases*. 2002;34(8):1094–7.
6. Sergio Azevedo L, Camera Pierrotti L, Abdala E, Figueiredo Costa S, nia Mara Varejã Strabelli T, Vidal Campos S, et al. Cytomegalovirus infection in transplant recipients.
7. Scandiatransplant. Transplantations and waiting list figures [internet]. 2021. Tilgængelig fra: <http://www.scandiatransplant.org/data/scandiatransplant-figures>
8. Kræftens Bekæmpelse. Kræftens bekæmpelse - stamcelletransplantation [internet]. 2021. s. <https://www.cancer.dk/hjaelp-viden/kraeftbehandling>. Tilgængelig fra: <https://www.cancer.dk/hjaelp-viden/kraeftbehandling/behandlingsformer/stamcelletransplantation/metode-ved-stamcelletransplantation/>
9. Lodding IP, Jørgensen M, Bennedbæk M, Kirkby N, Naegele K, Gustafsson F, et al. Development and dynamics of cytomegalovirus UL97 ganciclovir resistance mutations in transplant recipients detected by next-generation sequencing. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8(10).
10. 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.
11. Avid D, Owance L, Eumayer HA-HN, Egendre HML, Ean -P Aul J, Quifflet S, et al. VALACYCLOVIR FOR THE PREVENTION OF CYTOMEGALOVIRUS DISEASE AFTER RENAL TRANSPLANTATION A BSTRACT. 1999;

12. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, Maertens J, Dadwal SS, Duarte RF, et al. Letemovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. *New England Journal of Medicine* [internet]. 2017 [citeret 22. februar 2023];377(25):2433–44. Tilgængelig fra: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1706640>
13. 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. *Clinical Infectious Diseases* [internet]. 2021; Tilgængelig fra: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciab988/6448443>
14. 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. *Clinical Infectious Diseases*. 2017;65(1):57–63.
15. European Medicines Agency (EMA). Produktesumé ganciclovir. 2022.
16. EMA. Produktesumé Valganciclovir. 2022.
17. European Medicines Agency (EMA). Produktesumé foscarnet.pdf. 2022.
18. EMA. Produktesumé Cidofovir. 2022.
19. 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. *Clinical Infectious Diseases* [internet]. 2021; Tilgængelig fra: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciab988/6448443>
20. European Medicines Agency (EMA). EMAs produktesumé vedr. maribavir. 2022;
21. European Medicines Agency (EMA). EMAs Public Assessment report vedr. maribavir. 2022;31(September).
22. EMA. Produktesumé Valganciclovir. 2022.
23. EMA. Produktesumé Cidofovir. 2022.
24. European Medicines Agency (EMA). Produktesumé foscarnet.pdf. 2022.
25. European Medicines Agency (EMA). Produktesumé ganciclovir. 2022.
26. Rivero-arias CLSO, Simon LYJ. Multiple imputation to deal with missing EQ-5D-3L data : Should we impute individual domains or the actual index ? *Qual Life Res*. 2015;24:805–15.
27. Natori Y, Alghamdi A, Tazari M, Miller V, Husain S, Komatsu T, et al. Use of Viral load as a surrogate marker in clinical studies of cytomegalovirus in solid organ

transplantation: A systematic review and meta-analysis. Bd. 66, *Clinical Infectious Diseases*. Oxford University Press; 2018. s. 617–31.

28. Papanicolaou GA, Silveira FP, Langston AA, Pereira MR, Avery RK, Uknis M, et al. Clinical Infectious Diseases Maribavir for Refractory or Resistant Cytomegalovirus Infections in Hematopoietic-cell or Solid-organ Transplant Recipients: A Randomized, Dose-ranging, Double-blind, Phase 2 Study. [citeret 2. marts 2023]; Tilgængelig fra: <https://academic.oup.com/cid/article/68/8/1255/5133438>
29. Medicinrådet. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler. 2021;1–37. Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/media/hciai0yz/medicinraadets_metodevejledning_for_vurdering_af_nye_lægemidler-vers-_1-2_adlegacy.pdf
30. Hoteit R, Fermanian P, Abbas F, Abdel Khalek R, Mahfouz R. Comparison of the Artus RotorGene and COBAS Ampliprep/COBAS TaqMan Platforms for the Detection of Cytomegalovirus: Experience of a Tertiary Care Center. <https://home.liebertpub.com/gtmb> [internet]. 2016 [citeret 1. marts 2023];20(4):167–9. Tilgængelig fra: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/gtmb.2015.0284>
31. Bravo D, Ngeles Clari MA', Costa E, Muñoz-Cobo B, Solano C, Remigia MJ, et al. Comparative Evaluation of Three Automated Systems for DNA Extraction in Conjunction with Three Commercially Available Real-Time PCR Assays for Quantitation of Plasma Cytomegalovirus DNAemia in Allogeneic Stem Cell Transplant Recipients. *J Clin Microbiol*. 2011;49(8):2899–904.

7. Sammensætning af fagudvalg

Forvaltningslovens § 3, stk. 2/§ 4, stk. 2, har været anvendt i forbindelse med udpegning af medlemmer til dette fagudvalg.

Medicinrådets fagudvalg vedrørende akut leukæmi	
Formand	Indstillet af
Jan Maxwell Nørgaard <i>Ledende overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Hæmatologisk Selskab samt udpeget af Region Midtjylland
Medlemmer	Udpeget af
Marianne Tang Severinsen <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Claus Werenberg Marcher <i>Specialeansvarlig overlæge</i>	Region Syddanmark
Morten Krogh Jensen <i>Overlæge, dr.med.</i>	Region Sjælland
Kim Theilgaard-Mönch <i>Overlæge, dr.med.</i>	Region Hovedstaden
Henrik Sengeløv <i>Professor, overlæge, dr.med.</i>	Region Hovedstaden
Rikke Holck Hansen <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Kim Dalhoff <i>Professor</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Bodil Als-Nielsen* <i>Overlæge</i>	Dansk Pædiatrisk Selskab
Bo Feldt-Rasmussen <i>Professor, cheflæge</i>	Dansk Nefrologisk Selskab
Marie Helleberg <i>Overlæge</i>	Dansk Selskab for Infektionsmedicin
<i>Deltager ikke</i>	Dansk Sygepleje Selskab
<i>Deltager ikke</i>	Danske Patienter

*Har ikke deltaget i denne vurdering

8. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	21. juni 2023	Godkendt af Medicinrådet.

9. Bilag

9.1 Bilag 1– vedr. CMV-test i SOLSTICE-studiet og i dansk klinisk praksis

De vigtigste parametre ift. pålidelig detektering af CMV-infektion er, hvilket PCR-kit som benyttes, og at der benyttes en konsekvent tilgang ift. selve processen (dvs. at det samme kit benyttes til monitorering af en patient, at testen foretages på det samme materiale, enten blod eller plasma, og at testen udføres i samme laboratorium hver gang). Der findes flere kommercielle kits, og sammenligninger af sensitivitet og nøjagtighed udføres løbende [30,31]. Der benyttes forskellige kits nationalt, ift. at detektere CMV-infektion.

I SOLSTICE-studiet benyttes COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan CMV Test (Roche Diagnostics). Virksomheden har i deres ansøgning informeret om de generelle parametre for tre test, som benyttes hyppigt, se Tabel 9-1.

Tabel 9-1. Sammenligning af udvalgte CMV PRC-kits

	Detektion interval (IU/ml)	1 kopi/ml =	Nedre grænse, konversion til kopier/ml
RealTimeCMV (Abbott)	31,2 til 156 mio.	1,56 IU/mL	20
COBAS ampliPrep/COBAS Taqman (Roche)	137 til 9,1 mio.	0,91 IU/mL	150,5
Artus CMV RGQ MDx (Qiagen)	159 til 7,94 mio.	1,64 IU/mL	97,0

For alle kits gælder det, at værdier under den nedre grænse for detektering ikke betyder, at der ikke er målt CMV-virus, men blot at niveauet af CMV ikke kan kvantificeres. Generelt skal det understreges, at testene er mindre præcise ved målinger, som ligger tæt på den nedre grænse for kvantificering. Dette er betydende for klinisk praksis, da en måling tæt på den nedre grænse er forbundet med usikkerhed. Derfor vil der som udgangspunkt, skulle måles CMV-niveau på to test med 5 dages mellemrum, før det konkluderes, hvorvidt målingen er udtryk for en CMV-infektion.

I dansk klinisk praksis benyttes en grænseværdi på > 300-1.000 kopier/ml. Dvs. testen, der benyttes i SOLSTICE, kan godt detektere det laveste niveau, der benyttes til at definere en CMV-infektion.

9.2 Bilag 2. Missing data vedr. CMV-clearance ved uge 8

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

9.3 Bilag 3. Missing data vedr. CMV-clearance ved uge 8

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	<u>2 consecutive "-" at Week 7 and Week 8</u>
2	+/-	-	+	+/-/NA	No	<u>Not 2 consecutive "-" at Week 7 and Week 8</u>
3	+/-	+	-	+/-/NA	No	<u>Not 2 consecutive "-" at Week 7 and Week 8</u>
4	+/-	-	NA	-	Yes	<u>2 consecutive "-" as shown by available data and both "-" at week 7 and week 9 for missing week 8, otherwise nonresponder</u>
5	-	NA	-	+/-/NA	Yes	<u>2 consecutive "-" as shown by available data and both "-" at week 6 and week 8 for missing Week 7, otherwise nonresponder</u>
6	-	NA	NA	-	Yes	<u>2 consecutive "-" as shown by available data at week 6 and week 9 and both "-", otherwise nonresponder</u>

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

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk