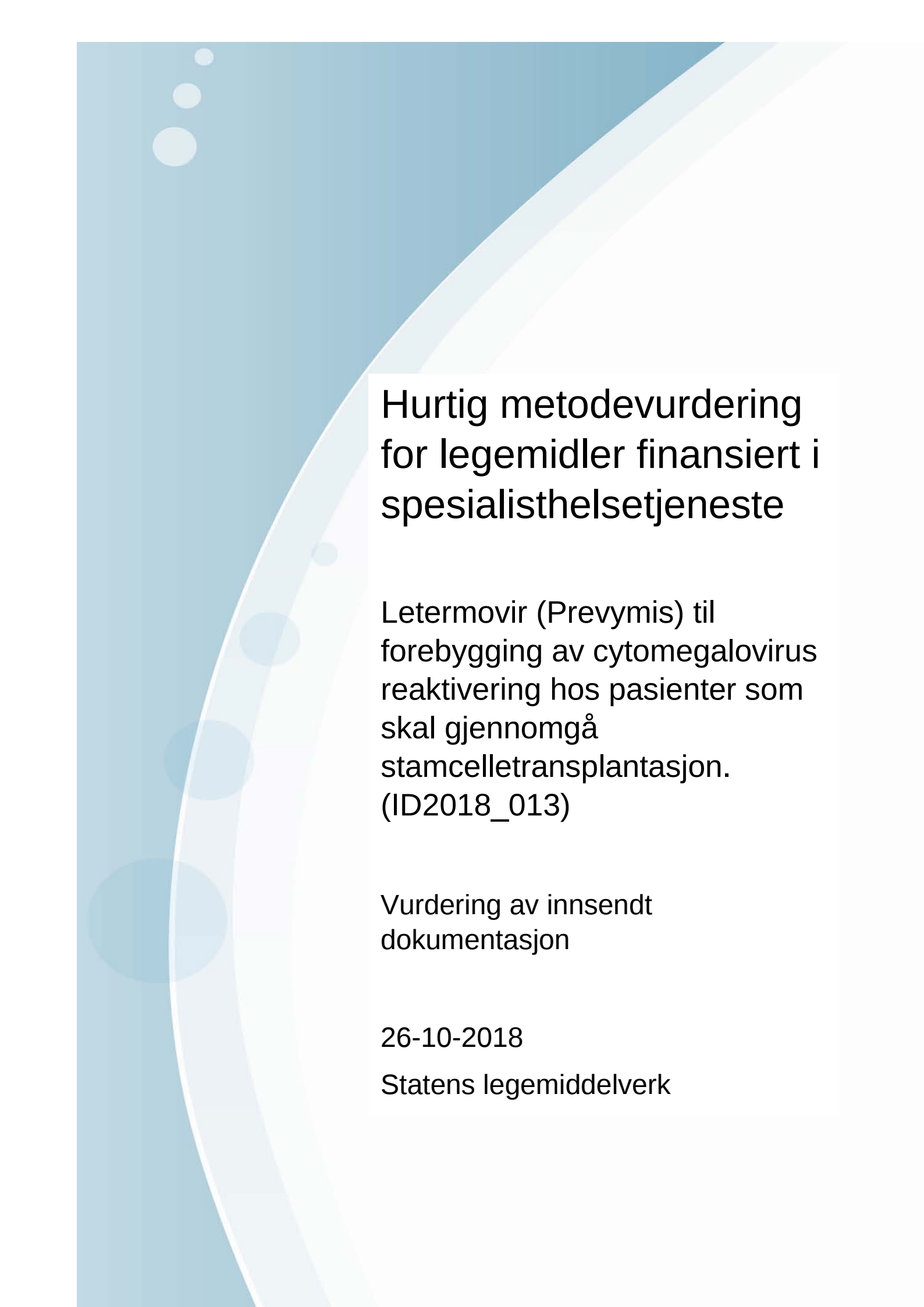




Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

Letermovir (Prevymis) til
forebygging av cytomegalovirus
reaktivering hos pasienter som
skal gjennomgå
stamcelletransplantasjon.
(ID2018_013)

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

26-10-2018

Statens legemiddelverk

FORORD

Implementering av Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte i forhold til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i det nye systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til etablering og implementering av det nye systemet. Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen utarbeidet av MT-innehaver, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet.

Legemiddelverket vurderer relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. Denne kostnadseffektbrøken vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelse prosedyre. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no).

OPPSUMMERING

Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Prevymis (letermovir). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av Prevymis i henhold til bestilling (ID2018_013 *Letermovir (Prevymis) Forebygging av cytomegalovirusinfeksjon hos pasienter som skal gjennomgå stamcelletransplantasjon*), og godkjent preparatomtale.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av MSD.

Bakgrunn

Prevymis er et legemiddel til profylaktisk behandling av cytomegalovirus (CMV) infeksjon/reaktivering og -sykdom hos voksne CMV-seropositive pasienter i forbindelse med allogen hematopoetisk stamcelletransplantasjon (HSCT). Bruk av letermovir representerer en tilleggsbehandling til dagens behandlingsregime. Den generelle kliniske effekten ved profylaktisk behandling med Prevymis er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 70-80 voksne pasienter er aktuelle for behandling med Prevymis hvert år i Norge.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effekten av Prevymis er vurdert gjennom den randomiserte kontrollerte, dobbeltblindede studien MK-8228-001. I studien sammenliknes Prevymis som profylakse mot CMV infeksjon/reaktivering i tillegg til dagens standardbehandling (SoC) mot SoC alene etter allogen HSCT. I begge behandlingsarmer kunne pasientene motta dagens SoC som er pre-emptiv behandling (PET) med antivirale legemidler ved begynnende CMV infeksjon. Ved oppstart av PET ble Prevymis-behandlingen avsluttet. Prevymis ga signifikant lavere forekomst av CMV infeksjon, men det er ikke vist signifikant forskjell i CMV sykdom. Prevymis gir trolig lavere mortalitet, men resultatene er meget usikre og ikke signifikante.

Alvorlighet og helsetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet alvorlighetsgraden for den relevante pasientpopulasjonen behandlet med dagens standardbehandling til et absolutt prognosetap (APT) på ca. 13,3 QALY.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av Prevymis står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. I Legemiddelverkets analyser er merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (IKER) for Prevymis i tillegg til SoC sammenlignet med SoC alene, på mellom ca. 330 000 og ca. 2 300 000 NOK per vunnet QALY. På grunn av stor usikkerhet i data på dødelighet i den kliniske studien, samt at data på dødelighet i meget stor grad driver resultatene i den helseøkonomiske modellen, mener Legemiddelverket det er mest hensiktsmessig, i denne metodevurderingen, å presentere IKER som et intervall avhengig av varierende forskjeller i dødelighet.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det er sannsynlig at bruk av Prevymis vil redusere dødelighet, men har ikke grunnlag for å etablere et punktestimat for reduksjon i dødelighet som vi anser som mer sannsynlig enn andre. Gitt beregnet alvorlighetsgrad ligger IKER sannsynligvis innenfor det som kan anses som kostnadseffektiv behandling dersom forskjellen i dødelighet mellom pasienter som får profylaktisk behandling med Prevymis som tilleggsbehandling til SoC og pasienter som får SoC alene ikke er vesentlig mindre enn det som ble rapportert i den kliniske studien. Dersom forskjell i dødelighet er vesentlig mindre enn det som ble rapportert i MK-8228-001 er IKER høyere enn det som kan anses som kostnadseffektiv behandling..

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk Prevymis som forebyggende behandling av CMV infeksjon/reaktivering vil være om lag 9 millioner NOK per år i år fem.

Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Prevymis (letermovir). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av letermovir i henhold til bestilling (ID2018_013 *Letermovir (Prevymis) Forebygging av cytomegalovirusykdom hos pasienter som skal gjennomgå stamcelletransplantasjon*), og godkjent preparatomtale.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten.

Pasientgrunnlag i Norge

I følge norske klinikere er det ca. 90 voksne pasienter som gjennomgår allogen hematopoetisk stamcelletransplantasjon (HSCT) i Norge per år, av disse er 80-90% CMV-seropositive. Dette gir ca. 70-80 pasienter som er aktuelle for profylaktisk behandling med letermovir per år i Norge.

Alvorlighet og prognosetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet alvorlighetsgrad på gruppenivå for relevant pasientpopulasjonen. Relevant pasientpopulasjon med hensyn på alvorlighetsberegningene i denne metodevurderingen er voksne CMV-seropositive pasienter som har gjennomgått allogen hematopoetisk stamcelletransplantasjon behandlet med dagens standardbehandling.

Alvorlighetsgraden for CMV reaktivering for denne pasientpopulasjonen er beregnet til et absolutt prognosetap (APT) på ca. 13,3 QALY.

Behandling i norsk klinisk praksis

CMV infeksjon/reaktivering kan være en komplikasjon ved allogen HSCT. I norsk klinisk praksis håndteres dette ved å overvåke kliniske parametere samt virusmengden i blodet hos pasienten 1-2 ganger per uke i minimum 100 dager etter transplantasjon. Mens profylaktisk behandling med antivirale midler gis uavhengig av virusnivå i kroppen, startes pre-emptiv behandling (PET) ved en virus-titer på 200-500 DNA-kopier/ml. PET behandling er således behandling som gis før pasienten er blitt syk, men hvor prøver gir gode holdepunkt for en CMV infeksjon/reaktivering. Ettersom de antivirale midlene som er tilgjengelig på dagens marked er forbundet med uønskede bivirkninger hos transplanterte personer, er det ønskelig at disse midlene ikke gis forebyggende med mindre virusinfeksjon er påvist. Bruk av letermovir representerer en tilleggsbehandling til dagens behandlingsregime.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effekten av letermovir er vurdert gjennom den randomiserte kontrollerte, dobbeltblindede studien MK-8228-001. I studien sammenliknes letermovir som profylakse mot CMV infeksjon/reaktivering i tillegg til dagens standardbehandling (SoC) mot SoC alene etter en allogen HSCT. I begge behandlingsarmer kunne pasientene motta dagens SoC som er pre-emptiv (PET) behandling med antivirale legemidler ved begynnende CMV infeksjon/reaktivering. Ved oppstart av PET ble letermovir-behandlingen avsluttet.

Letermovir ga signifikant lavere forekomst av CMV infeksjon, men det er ikke vist signifikant forskjell i CMV sykdom. Letermovir gir trolig lavere mortalitet, men resultatene er meget usikre og ikke signifikante.

Legemiddelverket mener at effekten av letermovir som profylakse for CMV infeksjon/reaktivering er godt dokumentert.

Sikkerhet

Letermovir en inhibitor av cytochrome P450 (CYP)3A og induserer CYP2C8. Begge disse interaksjonene kan påvirke bivirkningsprofilen og effekten av andre legemidler ved samtidig administrasjon av letermovir. Utover potensielle interaksjoner virker letermovir å være godt tolerert.

Sikkerheten ved bruk av letermovir er noe usikker.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og forutsetninger for denne. Forutsetningene Legemiddelverket har lagt til grunn er de samme som i base case analysen til MSD, bortsett fra følgende:

- Kliniske data fra MK-8228-001 er basert på data ved 48 uker (se kapittel 3.4.1)
- Gjennomsnittlig startalder i modell satt til 57 år (se kapittel 3.1)
- Nyttevekter i år 1 er basert på direkte målinger fra MK-8228-001 (se kapittel 3.4.3)
- Nyttevekter etter 1 år i modellen satt til 0,79 (se kapittel 3.4.3)
- Forventet levealder for den generelle befolkningen basert på data fra Norge (se kapittel 4.1)

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av letermovir står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. Den helseøkonomiske modellen er i meget stor grad drevet av data på dødelighet. Data på dødelighet som er hentet fra på MK-8228-001 studien er imidlertid heftet med stor usikkerhet. Legemiddelverket har ikke grunnlag for å konkludere hvor stor den eventuelle overlevelsesgevinsten er ved profylaktisk behandling med letermovir, annet enn at det virker sannsynlig at bruk av letermovir kan redusere dødelighet. I denne metodevurderingen mener Legemiddelverket det derfor er mest hensiktsmessig å presentere resultatene som et intervall avhengig av varierende forskjell i dødelighet mellom pasienter som får letermovir som tilleggsbehandling til SoC og pasienter som får SoC alene.

Legemiddelverket mener merkostnadene for letermovir som tilleggsbehandling til SoC, sammenliknet med SoC alene ligger i intervallet 330 000 - 2 300 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår.

MSD sin base case analyse avviker fra Legemiddelverkets analyser. Resultatene i denne analysen er gjengitt i tabellen under.

Tabell 1: Resultater fra MSD sin base case analyse

	Letermovir + standardbehandling	Standardbehandling	Differanse
Totale kostnader	111 762	12 802	98 960
Totale QALYs	5,85	5,46	0,39
Totale leveår	6,72	6,31	0,41
Merkostnad per vunnet QALY	255 839		
Merkostnad per vunnet leveår	242 624		

Parametre i den helseøkonomiske modellensom påvirker resultatene i størst grad:

- Data på dødelighet
- Gjennomsnittsalder i pasientpopulasjonen
- Legemiddelkostnad for letermovir
- Behandlingslengde med letermovir

Budsjettkonsekvenser

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser som beskrevet i Appendiks 2, har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med letermovir vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 9,2 millioner NOK inkl mva i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett:

Med antatt pasientgrunnlag som beskrevet i appendiks 2 gir dette en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 9,0 millioner NOK inkl mva i det femte budsjettåret. Dette er lavere enn de antatte budsjettkonsekvensene for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett, og skyldes besparelser på grunn av unngåtte sykehusinnleggelser relatert til CMV infeksjon/reaktiviering som følge av behandling med letermovir.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for helse- og omsorgstjenesten samlet:

MSD har ikke levert budsjettkonsekvenser for helse- og omsorgstjenesten samlet. Legemiddelverket er ikke kjent med noen forhold som tilsier at behandling med letermovir vil føre til økte budsjettkonsekvenser utover det som er beregnet for spesialisthelsetjenestens totale budsjett.

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk letermovir som profylaktisk behandling av CMV infeksjon hos av voksne CMV-seropositive pasienter som har fått allogren

hematopoetisk stamcelletransplantasjon vil være om lag 9 millioner NOK per år i år fem. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Legemiddelverkets totalvurdering

Legemiddelverket mener det er sannsynlig at bruk av Prevymis vil redusere dødelighet, men har ikke grunnlag for å etablere et punktestimat for reduksjon i dødelighet som vi anser som mer sannsynlig enn andre. Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av Prevymis står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. I Legemiddelverkets analyser er merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (IKER) for Prevymis i tillegg til SoC sammenlignet med SoC alene, på mellom ca. 330 000 og ca. 2 300 000 NOK per vunnet QALY. På grunn av stor usikkerhet i data på dødelighet i den kliniske studien, samt at data på dødelighet i meget stor grad driver resultatene i den helseøkonomiske modellen, mener Legemiddelverket det er mest hensiktsmessig, i denne metodevurderingen, å presentere IKER som et intervall avhengig av varierende forskjeller i dødelighet.

INNHALDFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
3-SIDERS SAMMENDRAG	5
INNHALDFORTEGNELSE	9
LOGG	11
ORDLISTE	12
1 BAKGRUNN.....	13
1.1 PROBLEMSTILLING	13
1.2 CYTOMEGALOVIRUS REAKTIVERING VED ALLOGEN HSCT	13
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP	14
1.4 PROFYLAKTISK BEHANDLING MOT CMV-REAKTIVERING VED ALLOGEN HSCT	14
1.4.1 <i>Behandling med letermovir</i>	14
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	15
1.4.3 <i>Komparator</i>	16
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	17
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	17
3 PICO.....	20
3.1 PASIENTPOPULASJON	20
3.2 INTERVENSJON	23
3.3 KOMPARATOR	23
3.4 UTFALLSMÅL	24
3.4.1 <i>Effekt</i>	24
3.4.2 <i>Bivirkninger</i>	29
3.4.3 <i>Helsenytte/helsetap</i>	30
4 ØKONOMISK ANALYSE	33
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	33

4.1.1	Analyseperspektiv	34
4.1.2	Kostnader (input data).....	34
4.2	RESULTATER.....	39
4.2.1	MSDs base case analyse	39
4.2.2	Legemiddelverkets hovedanalyse	39
4.2.3	Sensitivitets- og scenarioanalyser.....	40
4.2.4	Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio.....	40
5	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	41
6	OPPSUMMERING OG KONKLUSJON.....	42
	REFERANSER.....	45
	APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER	47
	APPENDIKS 2: BUDSJETTBEREGNINGER.....	50
	A.1 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling	50
	A.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient.....	51
	A.3 Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten	52
	APPENDIKS 5: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN	53
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	57

LOGG

Bestilling:	<i>ID_nr 2018_013: Letermovir (Prevymis) Forebygging av cytomegalovirus sykdom hos pasienter som skal gjennomgå stamcelletransplantasjon</i>
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	MSD
Preparat:	Prevymis
Virkestoff:	Letermovir
Indikasjon:	Letermovir er indisert som profylakse mot cytomegalovirus -reakivering og -sykdom hos voksne CMV-seropositive mottagere i forbindelse med alloge hematopoetisk stamcelletransplantasjon.
ATC-nr:	
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	01-02-2018
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	16-03-2018
Klinikere kontaktet for første gang	13-08-2018
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	28-09-2018
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	17-08-2018 30-08-2018
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	29-08-2018 07-09-2018
Rapport ferdigstilt:	26-10-2018
Saksbehandlingstid:	224 dager hvorav 20 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 204 dager.
Saksutredere:	Kristian Samdal Ingrid Johanne Bettum
Kliniske eksperter:	Børre Fevang
Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarehet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.	

ORDLISTE

APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
MVA	Merverdiavgift
QALY	Kvalitetsjustert leveår
CMV	Cytomegalovirus
CUA	Kostnad-per-QALY analyse
HSCT	Hematopoetisk stamcelletransplantasjon
PET	Pre-emptiv behandling
GVHD	Transplantat-mot-vert-sykdom
SoC	Standardbehandling (Standard of Care)

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Denne metodevurderingen omhandler profylaktisk behandling med letermovir av voksne cytomegalovirus (CMV)-seropositive pasienter som har gjennomgått allogen hematopoetisk stamcelletransplantasjon (HSCT). Metodevurderingen er en kostnad-per-QALY analyse som sammenligner behandling med letermovir i tillegg til dagens standardbehandling (SoC), mot SoC alene etter transplantasjon. I begge behandlingsarmer kunne pasientene motta PET behandling med antivirale legemidler ved begynnende CMV infeksjon/reaktivering. Ved oppstart av PET ble letermovirbehandlingen avsluttet. Bruk av letermovir representerer dermed en tilleggsbehandling til dagens behandlingsregime.

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og kostnadseffektivitet. Disse tre kriteriene vurderes samlet og veies opp mot hverandre.

1.2 CYTOMEGALOVIRUS REAKTIVERING VED ALLOGEN HSCT

Cytomegalovirus (CMV) infeksjon er svært vanlig og forekommer ofte tidlig i livet slik at majoriteten av den voksne befolkningen er bærere av viruset. I likhet med andre herpesvirus vil en primærinfeksjon følges av livslang latent infeksjon som kan reaktiveres. For individer med intakt immunsystem er reaktivering av CMV infeksjonen uvanlig og vanligvis uten symptomer. En allogen HSCT svekker kroppens immunsystemet, og en ny CMV infeksjon/reaktivering hos disse pasientene kan forårsake alvorlig sykdom og økt dødelighet (1). Spesielt de første 100 dagene etter transplantasjon ansees risikoen for CMV reaktivering som høy (2). En CMV infeksjon kan utvikles videre til CMV sykdom dersom det ikke gjøres forebyggende tiltak. Det vanligste kliniske uttrykket av CMV sykdom er kolitt, mens den mest alvorlige er lungebetennelse. CMV sykdom utvikles i dag sjelden på grunn av pre-emptiv (PET) behandling. Antivirale midler benyttet som PET behandling (som ganciklovir og valganciklovir) er forbundet med myelotoksitet, noe som er særlig uønsket ved allogen HSCT. På grunn av bivirkningsprofilen til dagens PET behandling er det ønskelig å unngå/utsette utviklingen av CMV infeksjon/reaktivering hvor slik behandling er indisert. Indirekte konsekvenser av en CMV infeksjon er blant annet økt risiko for opportunistiske bakterie og sopp infeksjoner, transplantat-mot-vert-sykdom (GVHD) og non-relaps mortalitet (1).

Antallet allogene HSCT er økende, også i Norge (3). Norske klinikere mener at CMV-infeksjon i praksis hovedsakelig utvikles hos pasienter med alvorlig GVHD med behov for blant annet kortikosteroider. Antatt langtidsoverlevelse for pasienter som utvikler en CMV infeksjon er rundt 30%, da denne gruppen har en høy andel pasienter med alvorlig GVHD.

Legemiddelverket har brukt følgende definisjoner i rapporten i samsvar med hva som benyttes i norsk klinisk praksis:

- Infeksjon er definert som asymptomatisk reaktivering av CMV
- Infeksjon defineres som økning av virustiter over 200 uten organmanifestasjoner. Sykdom defineres som feber, cytopeni, hepatitt, pneumonitt, GI symptomer med samtidig CMV-titer over 200 – 1000 (laveste nivå hos høyrisikopasienter tidlig i forløpet).
- Sykdom definert som infeksjon med organmanifestasjon (lunge, GI)

De fleste (om lag 78 %) av pasientene som gjennomgår en allogen HSCT er pasienter med akutte og kroniske leukemier (3). Det er ca. 70-80 pasienter årlig i norsk klinisk praksis som gjennomgår en allogen HSCT og som er CMV-seropositive.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Ved høy alvorlighet aksepteres høyere ressursbruk i forhold til nytten enn ved lavere alvorlighet (4).

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgrad på gruppenivå for relevant pasientpopulasjon. I denne metodevurderingen er relevant pasientpopulasjon voksne CMV-seropositive pasienter som har fått allogen HSCT, og som er behandlet med dagens standardbehandling. Nærmere omtale finnes i appendiks 1.

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens standardbehandling tilsier et absolutt prognosetap (APT) på ca. 13,3 QALY.

1.4 PROFYLAKTISK BEHANDLING MOT CMV-REAKTIVERING VED ALLOGEN HSCT

1.4.1 Behandling med letermovir

- Indikasjon
Letermovir er indisert som profylakse mot cytomegalovirus (CMV)-reaktivering og -sykdom hos voksne CMV-seropositive mottagere [R+] i forbindelse med allogen hematopoetisk stamcelletransplantasjon (HSCT).
Det bør tas hensyn til offisielle retningslinjer for riktig bruk av antivirale midler.
- Virkningsmekanisme
Letermovir hemmer CMV-DNA-terminase-komplekset som er nødvendig for spalting og pakking av viralt nyreplikert DNA. Letermovir påvirker dannelsen av riktig enhetslengde på genomer og interfererer med virion-modning.
- Dosering
Letermovir er tilgjengelig som tabletter og som konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (240 mg og 480 mg).
Letermovir filmdrasjerte tabletter og konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning kan brukes om hverandre etter legens vurdering og dosejustering er ikke nødvendig.
Den anbefalte dosen av letermovir er 480 mg tablett/infusjon en gang daglig.
Letermovir bør startes etter HSCT. Letermovir kan startes på transplantasjonsdagen og ikke senere enn 28 dager etter transplantasjon. Letermovir kan startes før eller etter reetablering av ny hematopoese (engraftment). Profylakse med letermovir bør fortsettes i 100 dager etter transplantasjon.
Sikkerheten og effekten av letermovir ved bruk i mer enn 100 dager har ikke blitt undersøkt i kliniske studier. Forlenget letermovirprofylakse utover 100 dager etter transplantasjon kan være

fordelaktig hos noen pasienter med høy risiko for sen CMV-reaktivering. Bruk av letermovirprofylakse i mer enn 100 dager krever en nøye vurdering av nytte-risikobalansen.

Dosejustering

Dersom letermovir administreres samtidig med ciklosporin, skal doseringen av letermovir reduseres til 240 mg en gang daglig.

- Dersom ciklosporinbehandlingen igangsettes etter oppstart av letermovir, skal neste dose av letermovir reduseres til 240 mg en gang daglig.
- Dersom ciklosporinbehandlingen stoppes etter oppstart med letermovir, skal neste dose med letermovir økes til 480 mg en gang daglig.
- Dersom doseringen av ciklosporin midlertidig avbrytes pga. høye ciklosporin-nivåer, er det ikke nødvendig med dosejustering av letermovir.
- Bivirkninger
De mest vanlig rapporterte bivirkningene som oppsto hos minst 1 % av pasientene i letermovirgruppen og med hyppighet større enn placebo var: Kvalme (7,2 %), diaré (2,4 %) og oppkast (1,9 %).
De hyppigst rapporterte bivirkningene som førte til seponering av letermovir var kvalme (1,6 %), oppkast (0,8 %) og magesmerter (0,5 %).

For ytterligere informasjon, se preparatomtalen for Prevymis (5).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

I Norge har det nasjonale transplantasjonsmiljøet adaptert den europeiske blod- og beinmargstransplantasjonsgruppen (EBMT) konsensusretningslinjer for allogen stamcelletransplantasjon. En av flere potensielle komplikasjoner ved allogen HSCT er CMV infeksjon/reaktivering. Ettersom de antivirale legemidlene som benyttes som PET behandling ved CMV infeksjon er forbundet med uønskede bivirkninger hos transplanterte pasienter, gis ikke disse legemidlene forebyggende til samtlige pasienter. I norsk klinisk praksis avventes oppstart med slik behandling til det forekommer en CMV infeksjon/reaktivering og man overvåker derfor kliniske parametere og virusmengden i blodet hos pasienten 1-2 ganger per uke i minimum 100 dager etter transplantasjon. Ved en virus-titer på 200-500 DNA-kopier/ml startes pre-emptiv behandling (PET) med de antivirale midlene (høyriskpasienter: CMV PCR > 200 DNA-kopier/ml påvist i én prøve, øvrige pasienter: CMV PCR > 500 DNA-kopier/ml påvist i én prøve eller CMV PCR positiv <500 DNA-kopier/ml i to prøver etter hverandre). PET behandling er derfor behandling som gis før pasienten er blitt syk, men hvor prøver gir godt holdepunkt for CMV-infeksjon/reaktivering.

Høyriskopasienter defineres i norsk klinisk praksis pasienter som fyller en eller flere av følgende kriterier:

- Pasienter som står på intensivert immunsuppresjon (systemiske steroider ved akutt eller kronisk GVHD) med positiv serologi før transplantasjonen.
- Pasienter transplantert med mismatched donor, særlig ubeslektet.
- Pasienter transplantert med navlestrengsblod.
- Pasienter med lymfoproliferative sykdommer som er tungt behandlet før transplantasjonen (blant annet med alemtuzumab)

PET behandling benyttet i norsk klinisk praksis er hovedsakelig behandling med ganciklovir (Cymevene) og valganciklovir (Valcyte).

Legemidlene som benyttes i PET behandling er nukleosidanaloger med bivirkninger som inkluderer myelo- og nyre-toksisitet. Spesielt myelotoksisitet er problematisk ved en allogen HSCT, spesielt i de første 100 dagene etter transplantasjon. Bivirkningsprofilen til slike antivirale nukleosidanaloger er hovedårsaken til at behandling ikke initieres før det er en beviselig virusmengde (1). Letermovir vil bli tilleggsbehandling til den behandlingen som benyttes per i dag.

1.4.3 Komparator

En allogen HSCT er en meget komplisert behandling, og CMV infeksjon/reaktivering er en av flere mulige komplikasjoner. I Norge følger man den europeiske blod- og beinmargstransplantasjonsgruppen (EBMT) konsensusretningslinjer for allogen stamcelletransplantasjon, denne beskriver standardbehandling.

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er standardbehandling med PET uten bruk av letermovir som profylakse.

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

For å evaluere letermovirprofylakse som preventiv strategi for CMV-infeksjon eller -sykdom, ble effekten av letermovir vurdert i en multisenter-, dobbeltblindet, placebokontrollert fase 3-studie (MK-8228-001) hos voksne CMV-seropositive mottagere [R+] av en allogen HSCT. Pasientene ble randomisert (2:1) til å motta enten letermovir 480 mg daglig, justert til 240 mg når administrert samtidig med ciklosporin, eller placebo. I både den aktive armen og i placeboarmen mottok pasientene standardbehandling for allogen HSCT. Randomisering ble stratifisert etter utprøverlokasjon og risiko (høy vs. lav) for CMV reaktivering på tidspunktet for inklusjon i studien. Letermovir ble initiert etter allogen HSCT (Dag 0-28 etter transplantasjon) og fortsatte gjennom uke 14 etter transplantasjon. Letermovir ble administrert enten oralt eller intravenøst. Dosen av letermovir var den samme uavhengig av administrasjonsmåte.

Personene ble monitorert for CMV-DNA ukentlig inntil uke 14 etter transplantasjon og deretter annenhver uke inntil uke 24 etter transplantasjon, med initiering av standard antiviral behandling (PET) mot CMV hvis CMV-DNAemien ble vurdert som klinisk signifikant. Personene ble fulgt opp kontinuerlig gjennom uke 48 etter transplantasjon.

Høy risiko for reaktivering ble definert ved en eller flere av følgende kriterier: Humant leukocytantigen (HLA)-relatert (søsken) donor med minst en uforlikelighet ved en av de følgende tre HLA-gen loci: HLA-A, -B eller -DR, haploididentisk donor; ikke-relatert donor med minst en uforlikelighet ved en av de følgende fire HLA-gen loci: HLA-A, -B, -C og-DRB1; bruk av blod fra navlestreng som stamcelle-kilde; bruk av ex vivo T-celle-reduerte transplantater; grad 2 eller høyere «Graft-Versus-Host-Disease» (GVHD) som krever systemiske kortikosteroider.

Inklusjonskriterier: CMV- seropositive pasienter med ikke detekterbare nivåer av CMV DNA i plasma innen 5 dager før randomisering. Pasientene måtte ha mulighet til å starte behandling innen dag 28 etter transplantasjon.

Sentrale eksklusjonskriterier: alvorlig lever dysfunksjon, estimert kreatinin clearance lavere enn 10 ml per minutt, pågående eller nylig behandling med antivirale legemidler med anti CMV aktivitet (5, 6).

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDTE STUDIER

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen.

Tabell 2: Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie (akronym, id nr.)	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/ kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål	Bivirkninger
Studie MK-8228-001 (6) NCT02137772	CMV-seropositive voksne pasienter som skulle gjennomgå en allogene HSCT (n=565, randomisering 2:1)	Letermovir 480 mg daglig, pasienter behandlet med cyclosporin 240 mg daglig	Placebo	Andel pasienter med klinisk signifikant CMV infeksjon* innen 24 uker etter transplantasjon (av pasienter som ikke hadde detekterbar CMV DNA ved randomisering)	Andel pasienter med klinisk signifikant CMV infeksjon* innen 14 uker etter transplantasjon Tid til klinisk signifikant CMV infeksjon i primæreffekt populasjonen	Vanligste rapporterte bivirkninger: Kvalme (7,2 %), diaré (2,4 %) og oppkast (1,9 %) Sikkerhetspopulasjonen var samtlige pasienter som hadde fått enten letermovir eller placebo

*Klinisk signifikant CMV infeksjon var definert som CMV sykdom eller start av anti-CMV PET basert på dokumentert CMV infeksjon/reaktivering og pasientens kliniske tilstand. Antivirale legemidler benyttet i PET behandling inkluderte ganciklovir, valganciklovir, foscarnet og/eller ciclofovir

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Den innsendte kliniske dokumentasjonen er basert på MK-8228-001 studien. Studien er av hensiktsmessig størrelse og en blindet randomisert kontrollert fase III studie, noe som øker sikkerheten til effektdataene og de pasientrapporterte livskvalitetsdataene

Endepunktene i studien er relevante, også for helseøkonomiske analyser.

Studien lå til grunn for innvilgning av markedsføringstillatelse og er tilstrekkelig til å dokumentere den kliniske nytten av letermovir som profylakse mot CMV infeksjon/reaktivering sammenliknet med placebo. For relevans av pasientpopulasjon, intervensjon, komparator og utfallsmål for den helseøkonomiske analysen vises det til kapittel 3.

3 PICO¹

Legemiddelverket har vurdert pasientpopulasjonen i de kliniske studiene og den helseøkonomiske modellen, og hvor godt denne gjenspeiler forventet pasientpopulasjon i norsk klinisk praksis.

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

I følge norske klinikere er det ca 90 voksne pasienter som gjennomgår en allogen HSCT årlig i Norge. Median alder for allogen HSCT i Norge er 57 år, median alder for CMV positive transplanterte pasienter antas av norske klinikere å være tilsvarende. Andel pasienter som er CMV-seropositive er 80-90 %. Dette tilsvarer at om lag 70-80 pasienter er aktuelle for behandling med letermovir i Norge per år.

Norske klinikere opplyser om at risikoen for å utvikle en CMV infeksjon er noe lavere enn det som observeres i MK-8228-001 studien.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Effektdokumentasjonen er hentet fra MK-8228-001 studien, Tabell 3 gir en oppsummering av pasientkarakteristika.

Definisjonen av høyrisikopasienter er relativt lik i studien og i norsk klinisk praksis. I norsk klinisk praksis defineres pasienter med lymfoproliferative sykdommer som er tungt behandlet før transplantasjonen (blant annet med alemtuzumab) som høyrisikopasienter, dette er ikke nevnt i studieprotokollen.

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Tabell 3: Pasientkarakteristika

Characteristic	Letermovir Group (N=373)	Placebo Group (N=192)
Age — yr		
Median	53	54
Range	18–75	19–78
Male sex — no. (%)	211 (56.6)	116 (60.4)
Race — no. (%)†		
White	301 (80.7)	162 (84.4)
Asian	40 (10.7)	18 (9.4)
Other	32 (8.6)	12 (6.2)
CMV-seropositive donor — no. (%)	230 (61.7)	114 (59.4)
Primary reason for hematopoietic-cell transplantation — no. (%)		
Acute myeloid leukemia	142 (38.1)	72 (37.5)
Myelodysplastic syndrome	63 (16.9)	22 (11.5)
Non-Hodgkin's lymphoma	47 (12.6)	28 (14.6)
Acute lymphocytic leukemia	35 (9.4)	17 (8.9)
Other disease	86 (23.1)	53 (27.6)
HLA matching and donor type — no. (%)		
Matched unrelated	138 (37.0)	78 (40.6)
Matched related	121 (32.4)	63 (32.8)
Mismatched related	63 (16.9)	24 (12.5)
Mismatched unrelated	51 (13.7)	27 (14.1)
Haploidentical related donor — no. (%)	60 (16.1)	21 (10.9)
Stem-cell source — no. (%)		
Peripheral blood	279 (74.8)	134 (69.8)
Bone marrow	82 (22.0)	47 (24.5)
Cord blood	12 (3.2)	11 (5.7)
Myeloablative conditioning regimen — no. (%)	186 (49.9)	97 (50.5)
Antithymocyte globulin use — no. (%)	140 (37.5)	58 (30.2)
Alemtuzumab use — no. (%)	12 (3.2)	11 (5.7)
Ex vivo T-cell depletion — no. (%)‡	9 (2.4)	5 (2.6)
Immunosuppressant use — no. (%)		
Cyclosporine	193 (51.7)	100 (52.1)
Tacrolimus	160 (42.9)	79 (41.1)
Mycophenolate§	120 (32.2)	51 (26.6)
Sirolimus or everolimus	30 (8.0)	20 (10.4)
Acute GVHD of grade ≥2 at randomization — no. (%)	2 (0.5)	1 (0.5)
Risk of CMV disease — no. (%)¶		
High risk	121 (32.4)	54 (28.1)
Low risk	252 (67.6)	138 (71.9)

MSD har antatt at 62 pasienter vil få behandling med letermovir per år.

Innsendt modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

Pasientpopulasjonen i den innsendte modellen er basert på pasientkarakteristika fra MK-8228-001.

Gjennomsnittsalder ved start i modellen er satt til 50,8 år.

Legemiddelverkets vurdering

Baseline karakteristika av pasienter i MK-8228-001 er ikke helt i samsvar med norsk klinisk praksis, men den norske kliniker som Legemiddelverket har konferert med mener at populasjonen er tilstrekkelig sammenliknbar med norsk klinisk praksis. I Norge er det en større andel som er CMV-positive, det er også en større andel av pasientene i Norge som behandles med allogene HSCT av typen redusert intensitet kondisjonering. Norske klinikere har ikke observert noen klinisk forskjell på utvikling av CMV infeksjon i de to ulike kondisjoneringsregimene.

Det var flere studiesentre utenfor Europa, og det kan derfor ha bli brukt også andre retningslinjer enn EBMT sine for transplantasjon. Legemiddelverket har ikke mulighet til å vurdere om alle pasientene i studien har fått samme støttebehandling (foruten PET behandling) som norske/europeiske pasienter ville ha fått ved transplantasjon. Legemiddelverket antar at en rekke andre forhold rundt transplantasjonene i tillegg til PET behandling vil kunne påvirke utforskende endepunkter i studien slik som mortalitet (alle årsaker), engraftment, GVHD og infeksjoner (andre enn CMV-virusinfeksjon). Transplantasjonsregimet (standardbehandlingen) som studiepopulasjonen (begge armer) mottok kan derfor avvike fra norsk klinisk praksis. Legemiddelverket vurderer at dette kan ha betydning for overførbarheten av utforskende endepunkter til norsk klinisk praksis, men mener samtidig at dette trolig ikke påvirker resultatene observert for CMV-reakivering og CMV-sykdom. Relevansen av de modellerte endepunktene vurderes i kapittel 3.4.1 (6) (appendix).

Legemiddelverket mener startalder i modellen er for lav i forhold til den norske pasientpopulasjonen. I modellen er gjennomsnittlig alder ved oppstart satt til 50,8 år noe som er lavere enn det som er rapportert i den publiserte artikkelen til Marty et al. (6), se Tabell 3. Norske klinikere hevder også at gjennomsnittsalderen er høyere enn 50,8 år, og at gjennomsnittsalderen for den aktuelle pasientpopulasjonen i Norge er ca. 57 år. Legemiddelverket har valgt å endre gjennomsnittsalder ved oppstart til 57 år i sitt scenario.

Legemiddelverket har endret på gjennomsnittlig alder i pasientpopulasjonen.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

Letermovir forventes å bli brukt iht. godkjent preparatomtale i norsk klinisk praksis. Norske klinikere mener de vil behandle starte behandling i uke 1-2 etter transplantasjon og fortsette behandling til uke 14 (100 dager) etter transplantasjon, eventuelt lengre hos høy-risikopasienter.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I MK-8228-001 studien ble letermovir brukt i henhold til indikasjon. I tilfeller med klinisk signifikant CMV infeksjon/reaktivering eller sykdom, ble profylakse med letermovir stoppet og standard PET-behandling mot CMV startet opp. Hos pasienter der letermovirprofylakse ble startet opp og CMV-DNA-test ved baseline senere ble funnet å være positiv, kunne profylakse fortsettes dersom PET-kriteriene ikke ble oppfylt. Pasientene i studien startet letermovir/placebo i median 9 dager etter transplantasjon, median varighet av studieregimet var 82 dager (1-113 dager) (6).

Innsendt modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

Bruken av letermovir i modellen er basert på faktisk bruk av letermovir i MK-8228-001 studien.

Legemiddelverkets vurdering

Norske klinikere bekrefter at innsendt klinisk dokumentasjon samsvarer relativt godt med det som antas å bli norsk klinisk praksis. Virus-titer for oppstart av PET-behandling er noe høyere i norsk klinisk praksis (200-500 DNA-kopier/ml) enn i studien (150-300 DNA-kopier/ml).

Legemiddelverket godtar innsendt dokumentasjon.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

I følge norske klinikere blir ikke CMV-seropositive pasienter profylaktisk behandlet etter transplantasjon. Oppfølging består i overvåking med blodprøver 1-2 ganger pr uke og registrering av kliniske parametere for å avdekke en begynnende CMV infeksjon. Ved økende viruskonsentrasjon igangsettes PET-behandling. Komparator er vanlig standardbehandling med PET uten bruk av letermovir som profylakse.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Norske klinikere bekrefter at innsendt klinisk dokumentasjon samsvarer relativt godt med norsk klinisk praksis. Virus-titer for oppstart av PET-behandling er noe høyere (200-500 DNA-kopier/ml) enn i studien (150-300 DNA-kopier/ml). Placeboarmen i studien tilsvarer standardbehandling (PET) uten CMV profylakse.

Innsendt modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

Komparatorarmen i den innsendte modellen er basert på faktisk bruk av PET-behandling i placeboarmen i MK-8228-001 studien.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket antar at andel CMV infeksjoner/reaktiveringer muligens blir noe overestimert i studien da PET behandling startes på en noe lavere virus-titer enn i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket antar at dette vil ha liten betydning for utfallet av den helseøkonomiske modellen, da denne styres av mortalitet.

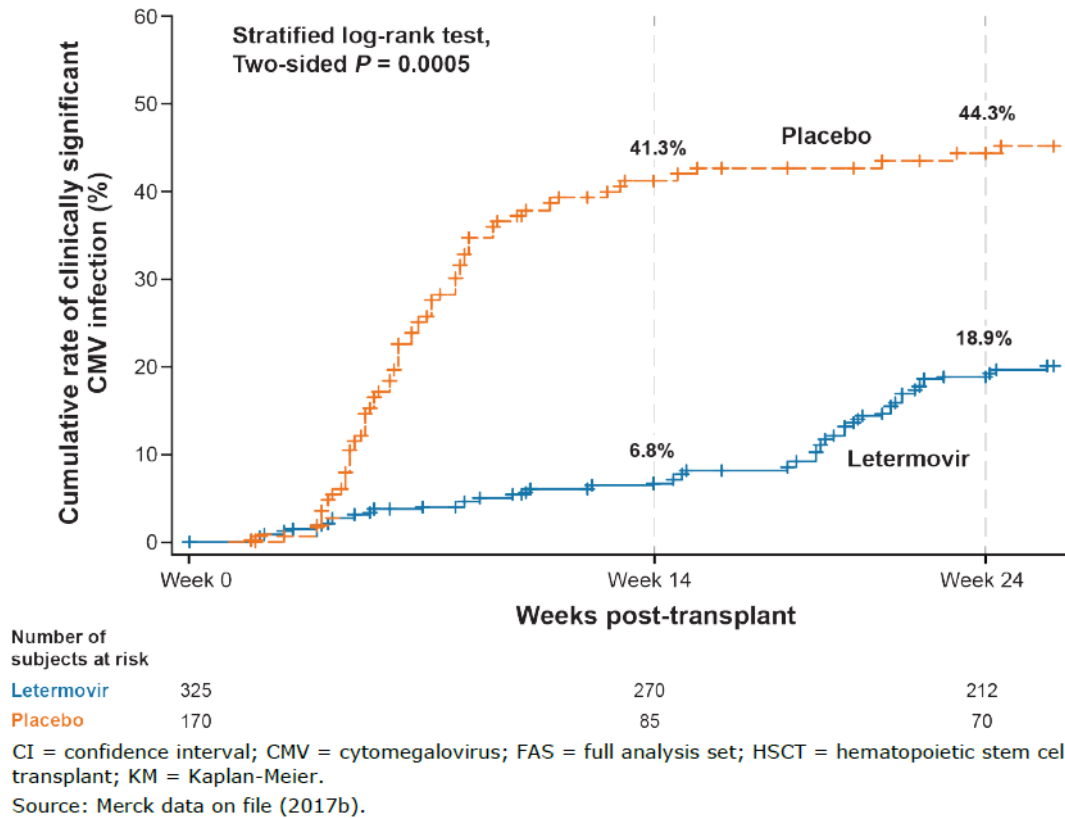
Legemiddelverket godtar innsendt dokumentasjon.

3.4 UTFALLSMÅL**3.4.1 Effekt****Innsendt klinisk dokumentasjon**

Endepunktene i MK-8228-001 var definert som følger (6):

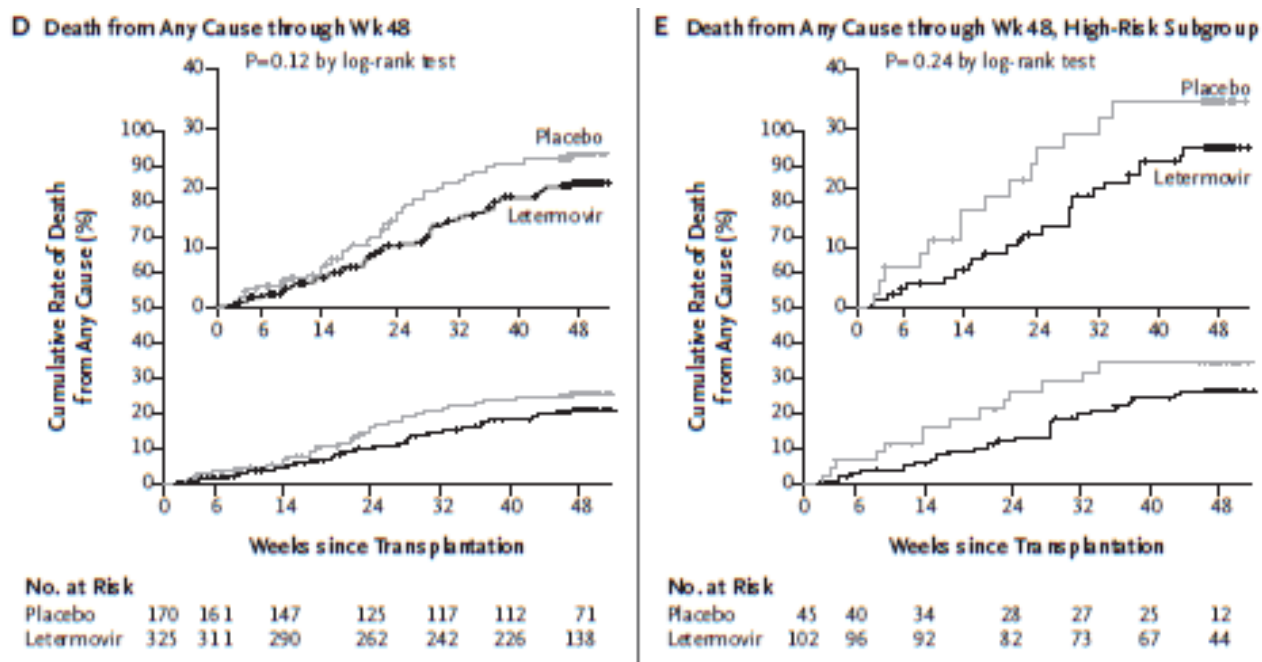
- Primære endepunkt: Andel pasienter med klinisk signifikant CMV infeksjon innen 24 uker etter transplantasjon (av pasienter som ikke hadde detekterbar CMV DNA ved randomisering)
- Sekundære endepunkt: Andel pasienter med klinisk signifikant CMV infeksjon innen 14 uker etter transplantasjon. Tid til klinisk signifikant CMV infeksjon.
- Utforskende «exploratory» endepunkter: dødelighet (alle årsaker), raten for graft etablering, GVHD og infeksjoner (andre enn CMV infeksjon) under studieforløpet.

Figur 1: Klinisk signifikant CMV infeksjon/reaktivering



Letermovir gir en statistisk signifikant lavere rate av CMV infeksjoner enn placebo (14 uker: 6,8% vs 41,3% 24 uker: 18,9% vs 44,3%). Det var 52 pasienter (14%) som ved uke 24 hadde startet PET i letermovirarmen, sammenlignet med 68 pasienter (35%) i placeboarmen (6).

Figur 2: Død (alle årsaker) frem til uke 48 og død (alle årsaker) i høyrisikogruppen.



Det er ingen signifikant bedret overlevelse: av letermovir etter 48 uker ($p=0,12$). Mortaliteten ved 48 uker var 25,5% (95% KI 18,6-32,5) i placebo armen og 20,9% (95% KI 16,2-25,6) i letermovir armen. Død av alle årsaker var kun et utforskende endepunkt i MK-8228-001 studien. Forskjellen i mortalitet er tilsynelatende større mellom de to behandlingsarmene i høyrisiko gruppen, antallet pasienter i denne gruppen er lavt og forskjellen er ikke signifikant. Det er ingen forskjell mellom de to gruppene i frekvensen av utviklet CMV sykdom (6).

Innsendt modell.

Kliniske utfallsmål i den innsendte modellen er basert på 24-ukers data i MK-8228-001. Disse er vist i tabellen under.

Clinical Outcome

Clinically significant CMV infection*
CMV disease
CMV-related rehospitalization
Opportunistic infection
Graft-versus-host disease
All-cause mortality

PREVMIS

17.2%
1.8%
2.8%
31.7%
49.8%
10.2%

No PREVMIS

42.4%
2.1%
7.6%
30.0%
54.1%
15.9%

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener data på dødelighet relatert til CMV-infeksjon fra MK-8228-001 er heftet med stor usikkerhet. Mortalitet var et utforskende endepunkt i studien, og resultatene var ikke signifikante. Disse data ble også utelatt i «European public assessment report» (EPAR) fra EMA, med følgende begrunnelse:

“It must be taken into consideration that all analyses of mortality in this single study phase 3 programme are exploratory. The mode of analysis as well as type 1 error control was not pre-specified. The MAA has provided KM-plots regarding CMV-related mortality (data not shown). However, the definition used was “death due to any reason in subjects who met the primary endpoint”. In most cases the cause of death is unrelated to CMV infection. As the incidence of CMV infection is highly skewed between study groups, introducing unacceptable bias and connecting deaths with often unrelated CMV DNAemia, these data are not considered scientifically sound and are omitted from the assessment report”(1).

EPAR kommenterte imidlertid også at det trolig er en overlevelsesgevinst ved profylaktisk behandling med letermovir, ved at letermovir ser ut til å utsette tidspunktet for CMV reaktiviering til et tidspunkt der pasientene er bedre immunologisk rustet til å takle en CMV-infeksjon. Fra EPAR:

“A more interesting analysis of the impact of CMV reactivation on mortality is the post-hoc analysis of all-cause mortality through Week 48 post-transplant, in relation to whether the primary endpoint was met through Week 24. Among subjects with clinically significant CMV infection through Week 24 the mortality rate in the letermovir vs. placebo groups was 21.1% vs. 33.8%; and among subjects without clinically significant CMV infection, the mortality rate in the letermovir vs. placebo groups was 23.9% vs. 22.2%. Seemingly, subjects failing letermovir prophylaxis (often post Day 100) presents with an all-cause mortality rate comparable to study subjects without clinically significant CMV infection. This illustrates the potential benefit of letermovir, in delaying the onset of CMV reactivation to a phase where the patient is less fragile and immunologically more competent. Subjects failing letermovir prophylaxis are expected to be selected on negative covariates compared to those failing placebo; hence, the comparison should if anything underestimate the benefit of letermovir”(1).

Legemiddelverket støtter vurderingene som er gjort i EPAR.

MK-8228-001 inkluderer også data på kliniske utfallsmål etter 48 uker. Modellen er åpen for å legge disse dataene til grunn i analysen. Legemiddelverket mener 48-ukers data er mer relevant å bruke enn data etter 24 uker, og har lagt dette inn i sitt scenario. Kliniske utfallsmål etter 48-uker som brukes i Legemiddelverkets scenario er vist i tabellen under.

Clinical Outcome	PREVYMIS	No PREVYMIS
Clinically significant CMV infection*	17.2%	42.4%
CMV disease	1.8%	2.1%
CMV-related rehospitalization	3.1%	8.8%
Opportunistic infection	34.5%	32.4%
Graft-versus-host disease	58.5%	60.6%
All-cause mortality	20.9%	25.5%

Legemiddelverket har ikke evaluert resultatene av primærendepunktet som omhandler konsekvensene av en klinisk signifikant CMV infeksjon ytterligere. Legemiddelverket bemerker imidlertid at cut off verdi for definisjon av CMV infeksjon vil påvirke resultatene som er vist i figur 1. Per i dag er det ikke etablert noen definerte cut off verdier for hvilke virusnivåer som antas å være klinisk viktige. Spredningen i terskelverdier for å starte PET behandling er betydelig. Verdiene som benyttes i studien er lavere enn det som benyttes i norsk klinisk praksis, hvor sistnevnte antagelig er en ganske offensiv behandlingsstrategi (Legemiddelverket har sett retningslinjer som angir et langt høyere virusnivå før PET behandling initieres). Metodene for måling av virusnivåer er ikke standardisert, utover ulike metoder oppgis det vekselvis i International Units (IU/mL) og copier/mL (WHO har definerte at virusmengde skal presenteres i IU/mL ved organ transplantasjon (7)). Virusmålinger gjort med ulike metoder eller assayer kan ikke sammenliknes direkte. Hvorvidt de virusnivåene som trigger PET behandling i Norge er en eventuelt skadelig viremi er utfordrende å besvare og Legemiddelverket har ikke gjort en ytterligere evaluering av dette.

Letermovir har ikke de samme myelosuppressive egenskapene som nukleosidanaloger brukt i PET behandling, dette er en betydelig fordel da letermovir profylakse kan utsette bruk av slike behandlingsalternativer.

Høyrisikogruppen får antagelig en større overlevelsesgevinst ved letermovirbehandling enn de øvrige pasientene (ikke signifikant forskjell). Den norske klinikerne som Legemiddelverket har konferert med mener at det hovedsakelig er pasienter med alvorlig GVHD og som derfor må behandles med ytterligere immunsuppressive legemidler, som utvikler CMV infeksjon. Disse pasientene klassifiseres som høyrisikopasienter i MK-8228-001.

Legemiddelverket godtar innsendt dokumentasjon, men har endret kliniske utfallsmål i sine analyser til å være basert på data etter 48-uker i MK-8228-001.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

Bivirkningsprofilen for letermovir er hentet fra MK-8228-001 studien:

Table 3. Adverse Events (Safety Population).*				
Event	Letermovir Group (N= 373)	Placebo Group (N= 192)	Difference (95% CI)	P Value
	<i>number of patients with event (percent)</i>		<i>percentage points</i>	
Any adverse event	365 (97.9)	192 (100)	-2.1 (-4.2 to -0.2)	0.07
GVHD	146 (39.1)	74 (38.5)	0.6 (-8.0 to 8.9)	0.96
Diarrhea	97 (26.0)	47 (24.5)	1.5 (-6.3 to 8.8)	0.77
Nausea	99 (26.5)	45 (23.4)	3.1 (-4.6 to 10.3)	0.49
Fever	77 (20.6)	43 (22.4)	-1.8 (-9.2 to 5.2)	0.70
Rash	76 (20.4)	41 (21.4)	-1.0 (-8.4 to 5.9)	0.87
Vomiting	69 (18.5)	26 (13.5)	5.0 (-1.7 to 11.0)	0.17
Cough	53 (14.2)	20 (10.4)	3.8 (-2.2 to 9.2)	0.25
Peripheral edema	54 (14.5)	18 (9.4)	5.1 (-0.8 to 10.4)	0.11
Fatigue	50 (13.4)	21 (10.9)	2.5 (-3.6 to 7.8)	0.49
Mucosal inflammation	46 (12.3)	24 (12.5)	-0.2 (-6.4 to 5.3)	0.99
Headache	52 (13.9)	18 (9.4)	4.6 (-1.3 to 9.8)	0.15
Abdominal pain	44 (11.8)	18 (9.4)	2.4 (-3.3 to 7.5)	0.47
Acute kidney injury	36 (9.7)	25 (13.0)	-3.4 (-9.5 to 1.9)	0.28
Decreased appetite	38 (10.2)	22 (11.5)	-1.3 (-7.2 to 3.9)	0.74
Hypertension	31 (8.3)	21 (10.9)	-2.6 (-8.4 to 2.3)	0.38
Constipation	27 (7.2)	20 (10.4)	-3.2 (-8.8 to 1.5)	0.26

* Shown here are adverse events of any severity that were reported in at least 10% of the patients through week 16 after transplantation. Differences were based on the method of Miettinen and Nurminen.²⁷ P values were calculated by a two-sided Fisher's exact test.

Innsendt modell

Bivirkninger relatert til behandling med letermovir er ikke inkludert i modellen. MSD har videre antatt ingen forskjell i forekomst av bivirkninger relatert PET-behandling i base case analysen, men dette kan justeres på i modellen.

Legemiddelverkets vurdering

Modellen inkluderer ikke bivirkninger relatert til bruk av letermovir. MSD begrunner dette med at bivirkningsprofilen til letermovirgruppen var sammenlignbar med placebogruppen i MK-8228-001. Legemiddelverket har akseptert antagelsen da nåværende data tyder på små forskjeller i bivirkningsprofil. Det kan imidlertid være bivirkninger ved bruk av letermovir som ikke ble fanget opp i den kliniske studien. Dette kan påvirke resultatene dersom omfanget av rapporterte bivirkningene er vesentlig større i klinisk praksis enn det som ble rapportert i studien, eller dersom det er sjeldne alvorlige bivirkninger forbundet med bruk av letermovir som ikke er oppdaget.

MSD har satt forekomst av bivirkninger relatert til PET-behandling til null i base case analysen, med begrunnelse at MK-8228-001 studien ikke var designet for å analysere forskjell i bivirkninger relatert til PET-behandling. Å utelate bivirkninger relatert til PET-behandling er å anse som et konservativt anslag da PET-behandling er forbundet med betydelige bivirkninger. Bruk av letermovir vil redusere behovet for PET-behandling og dermed også eventuelle bivirkninger. Å ikke ta hensyn til dette i den helseøkonomiske analysen vil derfor virke i disfavør for letermovir.

In vitro er letermovir en inhibitor av cytochrome P450 (CYP)3A og induserer CYP2C8 (en organisk aniontransporter (OATP)1B). Begge disse interaksjonene kan påvirke bivirkningsprofilen og effekten av andre legemidler ved samtidig administrasjon av letermovir. Det er gjennomført en prediksjonsmodell for å identifisere komplekse legemiddelinteraksjoner mellom letermovir og andre legemidler (8). Legemiddelverket har ikke evaluert ytterligere slike interaksjoner, men påpeker at dette kan innebære interaksjoner med blant annet kreftlegemidler som tyrosin kinase inhibitorer (9). Grunnet overnevnte interaksjoner vil pasienter som behandles med cyclosporin behandles med halv dose letermovir. Dette vil gjelde de fleste pasienter i norsk klinisk praksis.

Legemiddelverket godtar innsendt dokumentasjon.

3.4.3 Helsenytte/helsetap

Innsendt dokumentasjon

Data på helserelatert livskvalitet (HrQoL) ble samlet inn i MK-8228-001 studien, der livskvalitet ble målt med EQ-5D-3L ved randomisering og deretter ved uke 14, 24 og 48 etter HSCT. Data fra MK-8228-001 er brukt er som anslag på HrQoL i det første året i den helseøkonomiske modellen. For påfølgende år er det antatt lik HrQoL i begge armer i modellen basert på en studie av Leunis et al. 2014 (10) som sammenlignet HrQoL for pasienter med akutt myeloid leukemi med den generelle befolkningen.

Innsendt modell

I MK-8228-001 studien var HRQoL forskjellig ved baseline for pasientene som fikk letermovir sammenlignet med pasientgruppen som fikk placebo, med nyttevekter på henholdsvis 0,639 og 0,669 (11). I modellen har MSD benyttet en felles nyttevekt på 0,649 i begge pasientgruppene basert på et vektet gjennomsnitt av data på HRQoL ved baseline. Nyttevektene som brukes i modellen ved uke 14, 24 og 48 i letermovir og placebo-armen i modellen er estimert ved at endringen i HRQoL fra baseline som ble målt i MK-8228-001 legges til det vektete gjennomsnittet. Dette gir behandlingsspesifikke nyttevekter som vist i tabellen under. Nyttevektene i tabellen brukes i det første året i modellen. Etter år 1 i modellen har MSD antatt en nyttevekt på 0,82, basert på studien til Leunis et al.

Tabell 4: Nyttevekter benyttet i modellen (kilde: MSD)

Utility Inputs By Trial Timepoint

Timepoint	Baseline	Change from Baseline	
		PREVYMIS	No PREVYMIS
Week 14	0.649	0.107	0.025
Week 24	0.649	0.108	0.040
Week 48	0.649	0.164	0.084

Estimated Utility Weights

Timepoint	Utility Weight	
	PREVYMIS	No PREVYMIS
Week 14	0.756	0.674
Week 24	0.757	0.689
Week 48	0.813	0.733

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket var skeptisk til metoden som ble brukt til å estimere behandlingsspesifikke nyttevekter, og etterspurte derfor mer dokumentasjon fra MSD vedrørende data på HRQoL. Legemiddelverket fikk tilsendt Clinical Study Report (CSR) for MK-8228-001 (11). Data fra CSR viste at direkte målinger av HRQoL som ble rapportert i studien var forskjellig fra de estimerte nyttevektene som er vist i tabell 4, og at forskjellen i nyttevekter mellom letermovir-gruppen og placebo-gruppen var vesentlig mindre dersom man legger til grunn direkte målinger fra MK-8228-001. Dette er vist i tabell 5.

Tabell 5: Forskjell mellom estimerte og rapporterte nyttevekter

	Letermovir		Placebo	
	Gjennomsnittlige nyttevekter målt i studien	Estimerte nyttevekter i modellen	Gjennomsnittlige nyttevekter målt i studien	Estimerte nyttevekter i modellen
Uke 14	0,753	0,756	0,720	0,674
Uke 24	0,751	0,757	0,758	0,689
Uke 48	0,786	0,813	0,768	0,733

Gjennomsnittlig nyttevekter fra CSR var kun basert på pasienter som hadde rapportert HRQoL ved baseline og ved de respektive tidspunktene (14, 24 og 49 uker). Data fra pasienter som manglet en eller flere målinger ble utelatt. Hva som var årsaken til manglende rapportering og hvordan dette eventuelt gjør utslag for gjennomsnittlige nyttevekter for hele pasientgruppen er usikkert. I tillegg til at det var forskjeller i nyttevekter ved baseline, gjør dette at det er vanskelig å tolke og sammenligne nyttevektene mellom letermovir-gruppen og placebo-gruppen. De gjennomsnittlige nyttevektene inkluderer data fra pasienter som har hatt forskjellige kliniske utfall som f.eks CMV infeksjon, CMV sykdom, GVHD eller ingen komplikasjoner. Det er derfor vanskelig å tolke den direkte effekten av letermovir på helserelatert livskvalitet. MK-8228-001 var heller ikke designet til å fange opp statistisk signifikante forskjeller i HRQoL. I CSR skriver MSD følgende: "This trial is not powered to detect statistically significant differences in QOL".

scores between the treatment arms. Therefore, the analysis plan for the QOL instruments will be primarily descriptive in nature". På bakgrunn av vurderingene over, mener Legemiddelverket at forskjellen i behandlingsspesifikke nyttevekter mellom letermovir og placebo-gruppen som estimert i MSD sin innsendte analyse ikke er godt nok dokumentert. Legemiddelverket mener likevel det er sannsynlig at letermovir kan ha en positiv effekt på HRQoL ved at man reduserer CMV infeksjoner. Legemiddelverket har valgt å endre de behandlingsspesifikke nyttevektene i sitt scenario ved at de estimerte nyttevektene er erstattet med nyttevektene som ble målt direkte i MK-8228-001 studien.

Nyttevektene som benyttes etter det første året i modellen er antatt lik i letermovir og placebo-armen, og er satt til 0,82 basert på studien til Leunis et al. (10). MSD har ikke gjort et systematisk litteratursøk for identifisere andre relevante studier. Studien til Leunis et al konkluderer med at pasienter som overlever AML har lavere HRQoL enn den generelle befolkningen. Studien omfatter kun pasienter med AML, og er derfor ikke identisk med pasientpopulasjonen i denne metodevurderingen som omfatter alle voksne CMV seropositive pasienter har gjennomgått en allogen HSCT. Nyttvekten på 0,82 som er brukt i MSD sin analyse er høyere enn nyttevekten som brukes for den generelle befolkningen i alvorlighetsberegningene, ved alderen som Legemiddelverket har brukt i sitt scenario. Med hensyn på konsistens med alvorlighetsberegningene har Legemiddelverket derfor justert ned nyttevekten som brukes etter det første året i modellen fra 0,82 til 0,79.

Endringer i nyttevekter i Legemiddelverkets scenario påvirker imidlertid ikke resultatene av den helseøkonomiske analysen i stor grad. Nyttvektene i modellen var ikke aldersjustert. Legemiddelverket valgte å ikke endre på dette, da dette påvirket resultatene i ubetydelig grad.

Legemiddelverket har endret de innsendte nyttevektene i sin hovedanalyse.

4 ØKONOMISK ANALYSE

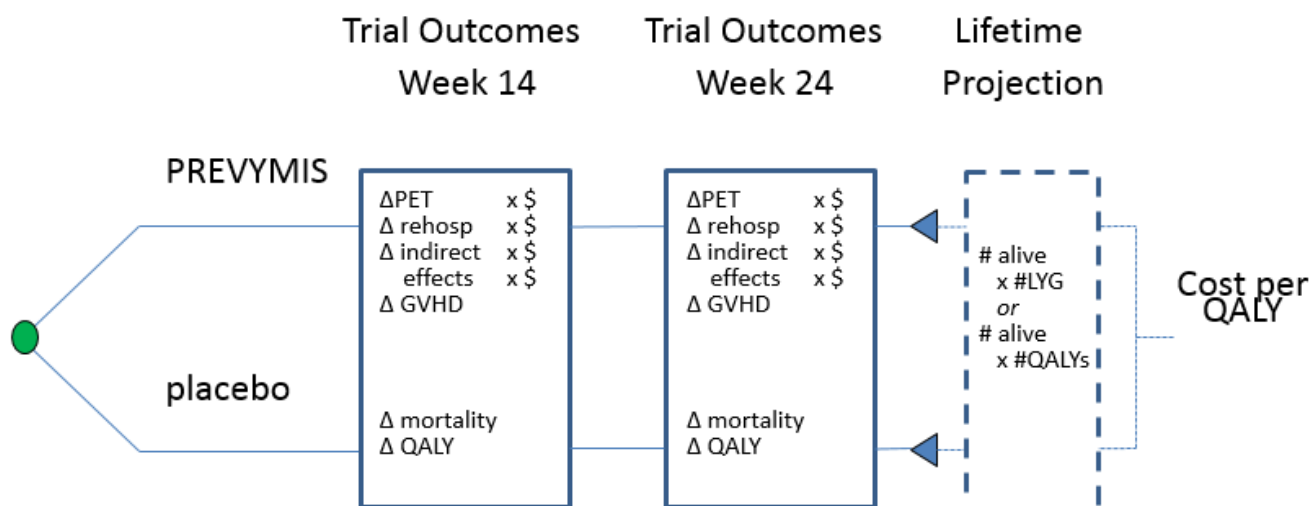
I den økonomiske analysen sammenlignes profylaktisk behandling med letermovir som tilleggsbehandling til standardbehandling (SoC), med SoC alene. SoC tilsvarer dagens behandlingspraksis med bruk av anti-virale legemidler ved påvist CMV infeksjon, dvs PET-behandling. Den økonomiske analysen er utført som en kostnad-per-QALY analyse.

4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

Modellbeskrivelse

Den innsendte helseøkonomiske modellen er basert på to faser, der den første fasen i modellen er et beslutningstre med tidshorisont på ett år. I denne fasen brukes data fra den kliniske studien MK-8228-001. I modellen kan man velge om resultatene skal baseres på data fra MK-8228-001 etter 14, 24 eller 48 uker. Utover det første året i modellen, der det ikke finnes data fra kliniske studier, er modellen basert på forventet levealder for pasientene som er i live ett år etter transplantasjon. I denne fasen antas det lik dødelighet i begge behandlingsarmene. Forventet levealder er basert på dødelighetstabeller for den generelle befolkningen fra USA, justert for økt relativ risiko for pasienter som har gjennomgått allogen HSCT hentet fra en studie av Wingard et al. 2011 (12). Modellstrukturen i vist i Figur 3.

Figur 3: Modellstruktur



Legemiddelverkets vurdering

Den første fasen i modellen (frem til år 1) er en enkel beslutningstre-modell, som er en velkjent modelltype i økonomiske evalueringer. Beslutningstre-modellen er bygget opp uten eksplisitte helsestadier for de kliniske utfallene som er inkludert. Dette gjør det særlig vanskelig å vurdere hvordan bruken av letermovir påvirker helserelatert livskvalitet. Legemiddelverket mente det hadde vært en mer optimal tilnærming å inkludere eksplisitte helsetilstander/stadier i modellen som ble tilegnet relevante kostnader og livskvalitetsvekter. Legemiddelverket etterspurte hvorfor MSD valgte denne forenklete

tilnærmingen. MSD begrunnet dette med at studiedata fra MK-8228-001 ikke var detaljerte nok til å dokumentere kausale sammenhenger, og at en mer komplisert modell derfor i stor grad ville være basert på udokumenterte antagelser enn data fra den kliniske studien. Legemiddelverket støtter denne vurderingen, og mener en enkel modell er å foretrekke fremfor en mer kompleks når studiedata tilsier dette. Den helseøkonomiske modellen er enkel og oversiktlig, og også transparent i den forstand at Legemiddelverket kan endre parametre i modellen for å belyse usikkerhet og alternative scenarier.

Forventet levealder i fase 2 av modellen (etter år 1) er basert på befolkningsdata fra USA for 2012 (13) justert for økt risiko for død hos pasienter som har gjennomgått HSCT. Økt dødelighet hos transplanterte pasienter er hentet fra studien til Wingard et al. Legemiddelverket mener forventet levealder burde være basert på dødelighetsdata fra Norge, og endret derfor dette i modellen slik at forventet levealder var basert på dødelighetstabeller fra Norge for 2017 fra Statistisk sentralbyrå.

Modellen er meget følsom for endringer i input data for dødelighet. MSD har ikke undersøkt intern eller ekstern validitet i modellen. Legemiddelverket etterspurte derfor vurderinger rundt dette, særlig i forhold til predikert dødelighet. MSD henviste til en artikkel av Husøy et al. fra 2014, som oppsummerer erfaringene og resultatene med alloget stamcelletransplantasjon ved Oslo universitetssykehus fra 1985 til 2012 (3). Rapportert langtidsoverlevelse fra denne studien var sammenlignbar med predikert 10-års overlevelse i modellen på henholdsvis 48 og 47 %. 5-års overlevelse i modellen var noe høyere enn data fra studien, henholdsvis 67 % og 54 %. Studien til Husøy et al. inkluderer forholdsvis gamle data, med data på HSCT tilbake til 1985. Legemiddelverket spurte derfor også kliniske eksperter hva som var antatt 5 og 10-års overlevelse med dagens praksis i Norge. Kliniske eksperter mente det ikke var noen vesentlig forskjell i 5 og 10-års overlevelse, og dette ble anslått til ca. 60 %. Legemiddelverket undersøkte også om det var mulig å hente ut tilsvarende data fra Kreftregisteret, men uten resultat. Etter at Legemiddelverket endret forventet levealder i modellen til å være basert på norske befolkningsdata, ble også predikert overlevelse i modellen mer i samsvar med tilbakemeldingen fra klinikere.

Legemiddelverket godtar den innsendte modellen.

4.1.1 Analyseperspektiv

I henhold til Legemiddelverkets retningslinjer (14), er den helseøkonomiske analysen gjort i et utvidet helsetjenesteperspektiv. Det er brukt en diskonteringsrate på 4 % per år for både nytte og kostnader, og analysen er utført i et livstidsperspektiv.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket godtar analyseperspektivet i den helseøkonomiske analysen.

4.1.2 Kostnader (input data)

Kostnader og ressursbruk i modellen er hentet fra Legemiddelverkets prisdatabase, relevante DRG koder, kilder fra litteraturen, samt antagelser gjort av MSD. Legemiddelkostnader i modellen er basert på priser uten merverdiavgift. Indirekte kostnader er ikke inkludert.

I modellen kan man ta hensyn til følgende kostnader:

- Legemiddelkostnader relatert til letermovir og PET
- Kostnader ved behandling av bivirkninger
- Kostnader relatert til monitorering av CMV
- Kostnader relatert til behandling av kliniske utfall
- Etterfølgende behandling utover 1 år i modellen

Direkte kostnader

Innsendt dokumentasjon

Legemiddelkostnader ved profylaktisk behandling med letermovir:

Legemiddelkostnadene relatert til behandling med letermovir er beregnet på bakgrunn av faktisk bruk fra MK-8228-001 studien. Kostnadene inkluderer både peroral behandling med letermovir og letermovir gitt ved intravenøs infusjon. Basert på data fra MK-8228-001 er det antatt at pasientene vil få infusjonsbehandling i 3,74 dager og peroral behandling i 65,63 dager. Som vist i tabellen under har MSD beregnet gjennomsnittlig kostnad per dag ved behandling med letermovir til 1530 kr med en gjennomsnittlig behandlingstid på 69,4 dager. Det er brukt en dosering med 240 mg letermovir ved beregning av legemiddelkostnadene, som er anbefalt dosering for pasienter som får ciklosporin som tilleggsbehandling.

Tabell 6: Legemiddelkostnader ved bruk av letermovir (eks mva). Kilde: innsendt dokumentasjon fra MSD.

Prophylaxis Costs

Input

PREVMIS cost per day

Value

kr 1 530

PREVMIS treatment length (days)*

69.4 days

Dette tilsvarer en gjennomsnittlig behandlingstid på 106 182 kr per pasient ved profylaktisk behandling med letermovir. Dette representerer en tilleggskostnad til dagens standardbehandling.

Legemiddelkostnader ved PET-behandling:

Kostnader relatert til PET-behandling er basert på den faktiske bruken av antivirale legemidler i MK-8228-001 studien. Det ble antatt at pasienter allerede innlagt på sykehus ville få infusjonsbehandling med ganciklovir, mens valganciklovir ble gitt til ikke inneliggende pasienter. Det ble tatt hensyn til forskjellig dosering under induksjons- og vedlikeholdsbehandling ved at doseringen ble halvert etter

induksjonsfasen². Dosering var hentet fra de aktuelle preparatomtalene. Legemiddelkostnadene ved bruk av ganciklovir var basert på gjennomsnittsvekt for pasienter fra MK-8228-001 på 76,6 kg.

Administrasjonskostnader forbundet med infusjon var ikke inkludert. I MK-8228-001 fikk en liten andel pasienter foskarnet som også gis ved infusjon. I den helseøkonomiske modellen ble det antatt at disse pasientene får ganciklovir i stedet, da foskarnet er avregistrert i Norge. Basert på data fra MK-8228-001 studien, ble gjennomsnittlig behandlingstid ved PET-behandling anslått til totalt 35,5 dager, fordelt på 17,5 dager som sykehusbehandling og 18 dager som poliklinisk behandling. Legemiddelkostnader per dag for inneliggende pasienter (ganciklovir) ble estimert til 351 kr, mens legemiddelkostnadene for ikke inneliggende pasienter (valganciclovir) ble estimert til 309 kr pr dag.

Kostnader ved behandling av bivirkninger:

Modellen inkluderer ikke kostnader relatert til bivirkninger ved bruk av letermovir. I modellen kan man ta hensyn til bivirkningene neutropeni, trombocytopeni og leukopeni i forbindelse med PET-behandling. I MSD sitt innsendte scenario er disse bivirkningene ikke inkludert. MSD begrunner dette med at MK-8228-001 studien ikke var designet for å måle hyppighet og utfall av bivirkninger relatert til PET-behandling.

Kostnader relatert til monitorering av CMV

I modellen er kostnader og frekvens av CMV monitorering satt til null. MSD begrunner dette med at monitorering av CMV ikke ble målt i MK-8228-001 studien.

Kostnader relatert til behandling av kliniske utfall

Modellen inkluderer kostnader relatert til behandling av CMV sykdom, opportunistiske infeksjoner, transplantat-mot-vert-sykdom (GVHD), sykehusinnleggelser relatert til CMV og påfølgende behandling for pasienter som overlever etter ett år i modellen. Kostnadene per pasient med kilder og antagelser er vist i Tabell 7.

² Ganciclovir: 5 mg/kg intravenøs infusjon 2 ganger daglig første 14 dager, deretter 5 mg/kg intravenøs infusjon en gang per dag. Valganciclovir: 900 mg peroralt 2 ganger per dag første 14 dager, deretter 900 mg en gang per dag.

Tabell 7: Kostnader relatert til behandling av kliniske utfall (kilde: MSD)

Clinical Outcome	Cost	Source
CMV disease	NOK 8,533	Assumed to be the cost of inpatient and outpatient PET.
CMV-related rehospitalization	NOK 83,753	Assumed to be represented by DRG 205 Leversykdom ekskl ondartede/cirrhose/alkoholutløste m/bk 1,959
Opportunistic infection	NOK 0	Assumption.
Graft-versus-host disease	NOK 2,326	Cost of methylprednisolone 2 mg/kg per day (51) from SLV (2017) based on the mean weight from the PREVYMIS clinical trial (45) assuming 40-day treatment duration.
Annual cost to treat 1-year survivors	NOK 0	Assumption.

Kostnader relater til behandling av opportunistiske infeksjoner ble av MSD satt til null i den innsendte analysen. MSD begrunnet dette med stor variasjon i kostnadene til behandling av slike infeksjoner i den aktuelle pasientpopulasjonen. MSD henviste også til små og ikke-signifikante forskjeller i opportunistiske infeksjoner mellom letermovir og placebo-gruppen i MK-8228-001 studien.

Kostnader relatert til påfølgende oppfølging og behandling av ett-års overlevende ble av MSD satt til null, uten videre begrunnelse.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelprisene som er benyttet i den innsendte modellen er basert på offentlige priser. Det er derfor ikke tatt hensyn til konfidensielle priser for de antivirale legemidlene som brukes i PET-behandling. Gjennom LIS er det tilbudt rabatterte priser (LIS-AUP) for ganciklovir og valganciklovir. Kostnadene relatert til PET-behandling i modellen er derfor overestimert i forhold til de faktiske kostnadene. Dersom man endrer legemiddelprisene under PET-behandling til å basere seg på LIS-AUP (eks mva) endrer resultatene seg i ubetydelig grad. Legemiddelverket har derfor valgt å ikke endre til LIS-AUP for ganciklovir og valganciklovir. En slik endring ville også ført til at Legemiddelverket måtte «sladde» resultatene i den offentlige rapporten siden LIS-AUP er konfidensielle priser som skal unntas offentlighet.

Når det gjelder kostnader forbundet med profylaktisk behandling med letermovir vil disse kostnadene i stor grad være avhengig av behandlingens lengde med letermovir. Fra preparatomtalen til letermovir står det at profylakse med letermovir bør fortsettes i 100 dager etter transplantasjon. Noen pasienter vil også ha behov for behandling med letermovir utover 100 dager. I modellen er behandlingens lengde med letermovir satt til 69,4 dager basert på data fra MK-8228-001. Hva som vil være gjennomsnittlig behandlingstid i norsk klinisk praksis er usikkert, men klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt mente

at behandlingen i stor grad vil samsvare med protokollen fra 8228-001 studien i forhold til behandlingsstart og behandlingstid. Legemiddelverket mener at MSD sin tilnærming ved å bruke behandlingstiden som ble målt i den kliniske studien er hensiktsmessig, da dette er konsistent med den kliniske effekten som ble vist i studien. I modellen får alle pasientene letermovir med dosering 240 mg på bakgrunn av tilleggsbehandling med ciklosporin. Denne antagelsen ble støttet av tilbakemeldinger fra kliniske eksperter som sa at nesten alle pasienter får ciklosporin etter alloge HSCT.

Kostnader til behandling av bivirkninger er utelatt i MSD sin analyse. Legemiddelverket mener nåværende data på bivirkninger ved bruk av letermovir støtter denne antagelsen, da data fra MK-8228-001 viste at bivirkningsprofilen for pasientgruppen som fikk letermovir var sammenlignbar med pasientgruppen som fikk placebo. Dersom behandling med letermovir senere skulle vise seg å være forbundet vesentlig større omfang av bivirkninger eller med alvorlige bivirkninger som ikke ble fanget opp i MK-8228-001, vil dette kunne påvirke resultatene av den helseøkonomiske analysen. PET-behandling er assosiert med betydelige bivirkninger. Legemiddelverket mener det hadde mer korrekt å inkludere bivirkninger relatert til PET-behandling i den helseøkonomiske analysen. MSD sin tilnærming ved å utelate kostnader relatert til disse bivirkninger er imidlertid å anse som en konservativ tilnærming da, letermovir har vist å redusere CMV infeksjoner.

Kostnader relatert til monitorering av CMV er satt til null i MSD sin analyse. Legemiddelverket mener det ikke er grunn til å anta at monitorering av CMV vil endre seg i særlig grad avhengig av om man får letermovir eller ikke, og godtar derfor denne antagelsen.

Endringer i kostnadene relatert til behandling av kliniske utfall³ i modellen påvirker resultatene i liten grad. Legemiddelverket har derfor ikke gjort grundige vurderinger av disse kostnadene, og akseptert kostnadsanslagene til bruk i denne metodevurderingen.

MSD har satt kostnadene relatert til påfølgende oppfølging og behandling av ett-års overlevende til null i den innsendte analysen. Kreftlex har beskrevet oppfølging etter alloge stamcelletransplantasjon, hvor det står at pasientene vil omfattende kontroll og oppfølging det første året etter alloge HSCT. Deretter vil pasientene få årlige oppfølgninger av helsevesenet (15). Legemiddelverket mener kostnadene relatert til årlige oppfølgninger og behandling i helsevesenet sannsynligvis vil være for lave til å påvirke resultatene i særlig grad, og har derfor akseptert denne forutsetningen.

Legemiddelverket godtar kostnadene som er benyttet i den innsendte modellen.

³ CMV sykdom, GVHD, opportunistiske infeksjoner, sykehusinnleggelser relatert til CMV.

4.2 RESULTATER

4.2.1 MSDs base case analyse

Resultatene fra base case analysen til MSD med legemiddelpriser basert på maksimal AUP uten merverdiavgift, er vist i Tabell 8. Resultatene er basert på 24-ukers data fra MK-8228-001.

Tabell 8: *Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår.*

	Letermovir + standardbehandling	Standardbehandling	Differanse
Totale kostnader	111 762	12 802	98 960
Letermovir	106 117	0	106 117
PET	2 012	4 960	-2 948
Sykehusinnleggelse CMV	2 319	6 405	-4 086
CMV sykdom	154	179	-25
GVHD	1 159	1259	-100
Totale QALYs	5,85	5,46	0,39
Totale leveår	6,72	6,31	0,41
Merkostnad per vunnet QALY	255 839		
Merkostnad per vunnet leveår	242 624		

4.2.2 Legemiddelverkets hovedanalyse

Basert på Legemiddelverkets vurderinger i kapitlene over har Legemiddelverket gjort egne analyser. Forutsetningene er som i MSD sin analyse bortsett fra følgende:

- Kliniske data fra MK-8228-001 er basert på data ved 48 uker (se kapittel 3.4.1)
- Gjennomsnittlig startalder i modell satt til 57 år (se kapittel 3.1)
- Nyttevekter i år 1 er basert på direkte målinger fra MK-8228-001 (se kapittel 3.4.3)
- Nyttevekter etter 1 år i modellen satt til 0,79 (se kapittel 3.4.3)
- Forventet levealder for den generelle befolkningen basert på data fra Norge (se kapittel 4.1)

Den helseøkonomiske modellen er i meget stor grad drevet av data på dødelighet. Som beskrevet i kapittel 3.4.1 er det stor usikkerhet i forskjellen i dødelighet mellom letermovirgruppen og placebogruppen som ble rapportert i MK-8228-001 studien. Legemiddelverket har ikke grunnlag for å konkludere hvor stor den eventuelle overlevelsesevinsten er ved profylaktisk behandling med letermovir, annet enn at det virker sannsynlig at bruk av letermovir kan redusere dødelighet.

Som følge av dette mener Legemiddelverket at det er mest hensiktsmessig å presentere resultatet, dvs IKER, som et intervall avhengig av varierende forskjell i dødelighet mellom pasienter som får letermovir som tilleggsbehandling til SoC og pasienter som får SoC alene. Resultatene ved varierende forskjell i dødelighet er vist i Tabell 9 i kapittel 4.2.3.

Legemiddelverkets hovedanalyse tilsier at IKER ved profylaktisk behandling med letermovir er på mellom ca. 330 000 og ca. 2 300 000 NOK per vunnet QALY. Dersom forskjellen i total dødelighet skulle være større enn det som er vist i MK-8228-001 vil IKER være lavere enn 330 000 kr per vunnet QALY.

MSD har ikke levert subgruppe-analyser av kostnadseffektivitet hos pasienter definert som høyrisiko pasienter. Studiedata tyder imidlertid på at forskjell i dødelighet mellom letermovir og kontrollgruppen var større i denne subgruppen (6). Dette kan tyde på at sannsynligheten for at behandling med letermovir er kostnadseffektiv for høyrisiko pasienter er større enn for den totale pasientpopulasjonen.

4.2.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

Den helseøkonomiske modellen er i stor grad drevet av hvilke data som legges inn for dødelighet. I modellen er total dødelighet basert på dødelighetsdata etter 14, 24 og 48 uker i MK-8228-001. Som beskrevet tidligere er det betydelig usikkerhet i disse dataene. Legemiddelverket har utført sensitivitetsanalyser hvor forskjellen i dødelighet mellom letermovir-gruppen og placebo-gruppen varierer fra ingen forskjell til det som er rapportert i MK-8228-001.

Tabell 9: Enveis sensitivitetsanalyse med hensyn på forskjell i total dødelighet

Forskjell i total dødelighet mellom letermovir og placebo	IKER (avrundet)
Som vist i MK-8228-001	330 000
Redusert med 25 %	430 000
Redusert med 50 %	630 000
Redusert med 60 %	770 000
Redusert med 75 %	1 150 000
Redusert med 90 %	2 300 000
Ingen forskjell i dødelighet	6 900 000

Av andre parametre i modellen er det legemiddelkostnaden for letermovir som påvirker resultatene i størst grad (lavere pris gir lavere IKER). Enveis sensitivitetsanalyser indikerer også at gjennomsnittsalder for pasientpopulasjonen (høyere alder gir høyere IKER) og behandlingstid med letermovir (lengre behandlingstid gir høyere IKER) påvirker resultatene i betydelig grad. Variasjoner i andre inputdata i modellen påvirker resultatene av analysen i mindre grad.

4.2.4 Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio

I Legemiddelverkets analyser er kostnader og helsegevinster ved bruk av letermovir som tilleggsbehandling til SoC sammenlignet med kostnader og helsegevinster ved SoC alene. Dette ga følgende resultater (IKER presentert som intervall):

Ca. 330 000 - ca. 2 300 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens legemiddelpriser.

Dagens legemiddelpriser er basert på maks AUP og trinnpriser. Legemiddelverket har ikke tatt hensyn til LIS priser for ganciklovir, dette er begrunnet i kapittel 4.1.2.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring basert på antagelsen om at metoden vil bli anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene og evt. implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet er beregnet.

En ser derfor på to scenarier:

- A) Metoden blir anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene – for indikasjonen denne rapporten dreier seg om
- B) Metoden blir ikke anbefalt for bruk.

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene. For mer informasjon om forutsetningene som er lagt til grunn for budsjettberegningene, se Appendiks 2: Budsjettberegninger.

MSD har levert en modell som beregner budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett og for spesialisthelsetjenestens totale budsjett. Modellen er bygget opp med samme input data som ble benyttet i den helseøkonomiske analysen når det gjelder kostnader og forbruk av legemidler og andre ressurser. Resultatene fra budsjettberegningene er derfor i samsvar med resultatene fra den helseøkonomiske analysen.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser som beskrevet i Appendiks 2, har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med letermovir vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 9,2 millioner NOK inkl mva i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett:

Med antatt pasientgrunnlag som beskrevet i appendiks 2 gir dette en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 9,0 millioner NOK inkl mva i det femte budsjettåret. Dette er lavere enn de antatte budsjettkonsekvensene for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett, og skyldes besparelser på grunn av unngåtte sykehusinnleggelser relatert til CMV reaktiviering som følge av behandling med letermovir. Legemiddelverket har ikke presentert disse utregningene i detalj.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for helse- og omsorgstjenesten samlet:

MSD har ikke levert budsjettkonsekvenser for helse- og omsorgstjenesten samlet. Legemiddelverket er ikke kjent med noen forhold som tilsier at behandling med letermovir vil føre til økte budsjettkonsekvenser utover det som er beregnet for spesialisthelsetjenestens totale budsjett.

6 OPPSUMMERING OG KONKLUSJON

Legemiddelverket har vurdert nytte av letermovir:

Det primære endepunktet i MK-8228-001 var klinisk signifikante CMV infeksjoner. I studien ble det ikke vist noe forskjell i letermovirgruppen og placebogruppen i andel pasienter som utviklet CMV sykdom, dette er grunnet dagens praksis med PET behandling. Legemiddelverket bemerker at det er svært begrenset dokumentasjon på konsekvensen av en CMV infeksjon og hvilket virusnivå som eventuelt vil være av klinisk betydning. Ulike måleenheter og metoder for å måle virusnivå gjør også sammenlikning av resultater fra forskjellige studier og retningslinjer vanskelig å sammenlikne. Legemiddelverket har ikke evaluert disse resultatene videre, da det er mortalitetsdataene som er avgjørende for resultatet av den helseøkonomiske modellen. MK-8228-001 studien viser en redusert dødelighet i letermovirgruppen, forskjellen er ikke signifikant. Legemiddelverket antar at det kan være en overlevelsesgevinst ved bruk av letermovir som CMV profylakse, men usikkerheten rundt størrelse av denne gevinsten er stor. Letermovir har potensiale til å interagere med en rekke andre legemidler, noe som kan føre til uønskede bivirkninger eller tap av effekt av interagerende legemidler ved kombinasjon. Utover dette synes letermovir å være godt tolerert.

Dagens PET behandling er forbundet med myelotoksisitet, noe som er særlig uheldig i den første tiden etter transplantasjon. Det er derfor av betydning med veltolererte antivirale legemidler som kan forhindre CMV reaktivering og CMV sykdom i pasienter som har gjennomgått allogen HSCT (1).

Letermovir er antagelig mer kostnadseffektivt i pasienter i høyrisikogruppen.

MSD har ikke levert subgruppe-analyser av kostnadseffektivitet hos pasienter definert som høyrisiko pasienter. Studiedata tyder imidlertid på at forskjell i dødelighet mellom letermovir og kontrollgruppen var større i denne subgruppen (6). Dette kan tyde på at sannsynligheten for at behandling med letermovir er kostnadseffektiv for høyrisiko pasienter er høyere enn for den totale pasientpopulasjonen.

Legemiddelverket har vurdert ressursbruk:

Profylaktisk behandling med letermovir representerer en tilleggsbehandling til dagens standardbehandling, som tilsvarer en gjennomsnittlig behandlingskostnad på ca. 105 000 NOK (eks mva) per pasient i form av legemiddelkostnader. Behandling med letermovir vil imidlertid redusere ressursbruk relatert til behandling av CMV infeksjon sammenlignet med dagens standardbehandling ved at antallet CMV infeksjoner som krever behandling reduseres.

Legemiddelverket har vurdert alvorlighet:

Legemiddelverket har beregnet APT for relevant pasientpopulasjon til ca. 13,3 QALY.

Legemiddelverket har vurdert usikkerhet:

Legemiddelverket mener usikkerheten i den helseøkonomiske analysen er stor på grunn av meget usikre data relatert til dødelighet. Data på dødelighet er samtidig den parameteren som driver resultatene av modellen i størst grad.

Legemiddelverket har vurdert budsjettvirkninger:

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk letermovir som forebyggende behandling av CMV infeksjon/reaktivering vil være om lag 9 millioner NOK per år i år fem.

Legemiddelverkets konklusjon:

Legemiddelverket mener det er sannsynlig at bruk av Prevymis vil redusere dødelighet, men har ikke grunnlag for å etablere et punktestimat for reduksjon i dødelighet som vi anser som mer sannsynlig enn andre. Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av Prevymis står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. I Legemiddelverkets analyser er merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (IKER) for Prevymis i tillegg til SoC sammenlignet med SoC alene, på mellom ca. 330 000 og ca. 2 300 000 NOK per vunnet QALY. På grunn av stor usikkerhet i data på dødelighet i den kliniske studien, samt at data på dødelighet i meget stor grad driver resultatene i den helseøkonomiske modellen, mener Legemiddelverket det er mest hensiktsmessig, i denne metodevurderingen, å presentere IKER som et intervall avhengig av varierende forskjeller i dødelighet.

Statens legemiddelverk, 26-10-2018.

Elisabeth Bryn (e.f.)
enhetsleder

Kristian Samdal
Ingrid Johanne Bettum
saksutredere

REFERANSER

1. Agency EM. Prevymis : EPAR - Public assessment report 2017.
2. Özdemir E, Saliba RM, Champlin RE, Couriel DR, Giral SA, de Lima M, et al. Risk factors associated with late cytomegalovirus reactivation after allogeneic stem cell transplantation for hematological malignancies. *Bone Marrow Transplantation*. 2007;40:125.
3. Magnus Andreas Rognlien Husøy LB, Geir E. Tjønnfjord, Tobias Gedde-Dahl d.y., Dag Heldal, Pål André Holme, Ingunn Dybedal, Arne Kolstad, Çiğdem Akalin Akkök, Halvor Rollag, Peter Gaustad, Stein Bergan, Torstein Egeland, Dag Josefsen, Gunnar Kvalheim, Yngvar Fløisand Allogen stamcelletransplantasjon hos voksne 1985 – 2012. *Tidsskr Nor Legeforen*. 2014;134:1569-75.
4. Helse- og omsorgsdepartementet. Meld. St. 34 Verdier i pasientens helsetjeneste. 2015-2016.
5. Preparatomtale Prevymis 2018 [Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004536/WC500241678.pdf].
6. 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*. 2017;377(25):2433-44.
7. 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.
8. Wang Y-H, Chen D, Hartmann G, Cho CR, Menzel K. PBPK Modeling Strategy for Predicting Complex Drug Interactions of Letemovir as a Perpetrator in Support of Product Labeling. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2018;0(0).
9. Khurana V, Minocha M, Pal D, Mitra AK. Role of OATP-1B1 and/or OATP-1B3 in hepatic disposition of tyrosine kinase inhibitors. *Drug metabolism and drug interactions*. 2014;29(3):179-90.
10. Leunis A, Redekop WK, Uyl-de Groot CA, Lowenberg B. Impaired health-related quality of life in acute myeloid leukemia survivors: a single-center study. *Eur J Haematol*. 2014;93(3):198-206.
11. Merck. MK-8228 (PREVYMIS) CSR Preliminary Dry-Run - ePRO. Data on file. 2017.
12. Wingard JR, Majhail NS, Brazauskas R, Wang Z, Sobocinski KA, Jacobsohn D, et al. Long-term survival and late deaths after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2011;29(16):2230-9.
13. Arias E, Heron M, Xu J. United States Life Tables, 2012. *Natl Vital Stat Rep*. 2016;65(8):1-65.
14. Statens legemiddelverk. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler 2018 [Available from: <https://legemiddelverket.no/offentlig-finansiering/dokumentasjon-for-metodevurdering/retningslinjer-for-dokumentasjonsgrunnlag-for-hurtig-metodevurdering-av-legemidler>].

15. Kreftlex. Oppfølging etter allogen stamcelletransplantasjon. 2018 [Available from: <http://oncolex.no/KreftlexHome/Leukemi/ProsedyreFolder/OPPFOLGING/Leukemi%20myelo%20Benmargstransplanterte?lg=ks&containsFaq=False&CancerType=Leukemi>].

APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad.

Alvorlighetsberegningene er utført på gruppenivå for voksne CMV-seropositive pasienter som har fått allogen HSCT, og som er behandlet med dagens standardbehandling.

Legemiddelverkets beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det gjennomsnittlige helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen.

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

- 1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A. Kilder for alder i denne metodevurderingen er studiedata og informasjon fra kliniske eksperter (dette er diskutert i kapittel 3.1).
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette $QALYs_A$. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2016) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre⁴. Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. I påvente av gode norske data har vi brukt svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Sun et al (2012)⁵ og Burström et al (2001)⁶. Tabell 11 viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette P_A . Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.
- 4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).
- 5) $APT = QALYs_A - P_A$

⁴ SSB. Dødelighetstabeller, 2016. Tilgjengelig fra: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode/aar/2017-03-09?fane=tabell&sort=nummer&tabell=297661>

⁵ Sun S, Irestig R, Burstrom B, Beijer U, Burstrom K. Health-related quality of life (EQ-5D) among homeless persons compared to a general population sample in Stockholm County, 2006. Scand J Public Health. 2012;40(2):115-25.

⁶ Burström K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. Quality of life research. 2001;10(7):621-35.

Tabell 10: Beregnet alvorlighetsgrad

Alder	A	57
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY _{SA}	20,9
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P _A	7,6
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	13,3

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 13,3 QALY.

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Tabellen under viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå (2016) og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

I påvente av gode norske tall, er det brukt livskvalitetsvekter fra to svenske studier (Burstrøm et al (2001) og Sun et al (2012)). I studiene kombineres svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, Dolan et al (1997)⁷.

Livskvalitetsvektene for aldersgruppene 21-73 år er hentet fra Sun et al (2012), som er den nyeste av de to svenske studiene samtidig som den har flest respondenter. I denne publikasjonen er ikke livskvalitetsvekter for de andre aldersgruppene presentert. For aldersgruppen 0-20 år har vi antatt at livskvalitetsvektene er noe høyere enn for aldersgruppen 20-33 år, vi har satt den lik 0,89.

For å få noenlunde jevnstore aldersintervaller har vi etablert en aldersgruppe 74-88 år basert på data fra Burstrøm et al (2001). For denne gruppen har vi beregnet et forenklet veid snitt som gir en livskvalitet på 0,76 (avrundet). Snittberegningen er basert på følgende: For aldersgruppen 74-79 år antar vi en livskvalitet lik 0,79 basert på Burstrøm et al (2001). For aldersgruppen 80-88 år henter vi en livskvalitetsvekt lik 0,74 fra Burstrøm et al (2001).

Dette gir et fall fra 0,80 til 0,76 fra aldersgruppen 55-73 til 74-88 år. Vi antar et tilsvarende (relativt) fall fra aldersgruppen 74-88 år til siste aldergruppe 89-105 år, noe som gir en vekt på ca. 0,72 for denne aldersgruppen.

⁷ Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. Medical care. 1997;35(11):1095-108.

Tabell 11: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

Utgangsverdi på livskvalitetsvekt for pasientgruppe	Alder	Livskvalitetsvekt for generell befolkning basert på Sun et al 2012 og Burström et al 2001	Justeringsindeks	Aldersjusterte livskvalitetsvekter for pasientgruppe	Livskvalitetsvekter for pasientgruppe uten aldersjustering
0,78	50	0,82	1,00	0,78	0,78
	51	0,82	1,00	0,78	0,78
	52	0,82	1,00	0,78	0,78
	53	0,82	1,00	0,78	0,78
	54	0,82	1,00	0,78	0,78
	55	0,80	0,98	0,76	0,78
	56	0,80	0,98	0,76	0,78
	57	0,80	0,98	0,76	0,78
	58	0,80	0,98	0,76	0,78
	59	0,80	0,98	0,76	0,78
	60	0,80	0,98	0,76	0,78
	61	0,80	0,98	0,76	0,78
	62	0,80	0,98	0,76	0,78
	63	0,80	0,98	0,76	0,78
	64	0,80	0,98	0,76	0,78
	65	0,80	0,98	0,76	0,78
	66	0,80	0,98	0,76	0,78
	67	0,80	0,98	0,76	0,78
	68	0,80	0,98	0,76	0,78
	69	0,80	0,98	0,76	0,78
	70	0,80	0,98	0,76	0,78
	71	0,80	0,98	0,76	0,78
	72	0,80	0,98	0,76	0,78
	73	0,80	0,98	0,76	0,78
	74	0,76	0,93	0,72	0,78
	75	0,76	0,93	0,72	0,78
	76	0,76	0,93	0,72	0,78
	77	0,76	0,93	0,72	0,78
	78	0,76	0,93	0,72	0,78
	79	0,76	0,93	0,72	0,78
	80	0,76	0,93	0,72	0,78
	81	0,76	0,93	0,72	0,78
	82	0,76	0,93	0,72	0,78
	83	0,76	0,93	0,72	0,78
	84	0,76	0,93	0,72	0,78
	85	0,76	0,93	0,72	0,78
	86	0,76	0,93	0,72	0,78
	87	0,76	0,93	0,72	0,78
	88	0,76	0,93	0,72	0,78
	89	0,72	0,88	0,69	0,78
	90	0,72	0,88	0,69	0,78
	91	0,72	0,88	0,69	0,78
	92	0,72	0,88	0,69	0,78
	93	0,72	0,88	0,69	0,78
	94	0,72	0,88	0,69	0,78
	95	0,72	0,88	0,69	0,78
	96	0,72	0,88	0,69	0,78
	97	0,72	0,88	0,69	0,78
	98	0,72	0,88	0,69	0,78
	99	0,72	0,88	0,69	0,78
	100	0,72	0,88	0,69	0,78

APPENDIKS 2: BUDSJETTBEREGNINGER

A.1 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling

MSD har anslått at ca. 100 voksne pasienter vil få allogene HSCT per år i Norge, og at prevalensen av CMV-seropositivitet er ca. 60% i den norske befolkningen. Dette tilsier at ca. 60 voksne pasienter er aktuelle for behandling med letermovir per år i Norge. Kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med antydnet at ca. 90 voksne pasienter per år får allogene HSCT i Norge og at prevalensen av CMV-seropositive var mellom 80 og 90 %. Dette tilsier et pasientgrunnlag for behandling med letermovir på mellom 72 og 81 voksne pasienter per år i Norge.

I budsjettberegningene har MSD antatt at 62 pasienter vil være aktuelle for behandling med letermovir per år. På bakgrunn av tilbakemeldinger fra kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med har Legemiddelverket lagt til grunn et noe høyere pasientgrunnlag i budsjettberegningene, og antatt at 72 pasienter vil være aktuelle for behandling med letermovir per år. Antall pasienter som får PET-behandling er basert på andelen pasienter som fikk «clinical significant CMV infection» i MK-8228-001 studien⁸, denne antagelsen ble også gjort i den helseøkonomiske modellen. MSD har ikke tatt hensyn til befolkningsutvikling i beregningene, og antatt at antall aktuelle pasienter for behandling med letermovir er konstant. Legemiddelverket har ikke endret denne forutsetningen.

Antall pasienter som forventes å bli behandlet med Prevymis (letermovir) samt antall pasienter som forventes å bli behandlet med konkurrerende legemidler i de første fem årene, presenteres i Tabell 1. Dette gjelder for situasjonen der Prevymis (letermovir) besluttet å tas i bruk. Dersom legemidlet til vurdering ikke blir tatt i bruk, er antall pasienter som anslått i Tabell 2.

Tabell 1: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Prevymis og konkurrerende legemidler over den neste femårs-perioden – dersom Prevymis tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Prevymis (letermovir)	72	72	72	72	72
PET behandling (ganciclovir/valganciclovir)	12	12	12	12	12

⁸ 17,2 % i letermovir gruppen og 42,4 % i placebo gruppen.

Tabell 2: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Prevymis og konkurrerende legemidler den neste femårs-perioden – dersom Prevymis IKKE tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Prevymis (letermovir)	0	0	0	0	0
PET-behandling (ganciclovir/valganciclovir)	31	31	31	31	31

A.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient

Legemiddelkostnadene per pasient er konsistent med anslagene som ble brukt i den helseøkonomiske modellen bortsett fra at prisene er inkludert merverdiavgift.

Utgifter per pasient per år ved behandling med letermovir: 132 130,56 kr.

Utgifter per pasient per år ved PET-behandling : 14 623,43 kr.

Siden det er antatt at pasientgrunnlaget holdes konstant, og at behandlingsvarigheten er under ett år, blir legemiddelkostnadene like i alle 5 årene.

Tabell 3: Legemiddelutgifter per pasient per år – dersom Prevymis blir tatt i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Prevymis (letermovir), legemiddelutgift for kohorten.	9 513 393	9 513 393	9 513 393	9 513 393	9 513 393
PET-behandling (ganciclovir/valganciclovir), legemiddelutgift for kohorten	181 096	181 096	181 096	181 096	181 096
Totale legemiddelutgifter per år for kohorten	9 694 489	9 694 489	9 694 489	9 694 489	9 694 489

Tabell 4: Legemiddelutgifter per pasient per år – dersom Prevymis IKKE blir tatt i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Prevymis (letermovir), legemiddelutgift for kohorten.	0	0	0	0	0
PET-behandling (ganciclovir/valganciclovir), legemiddelutgift for kohorten	446 422	446 422	446 422	446 422	446 422
Totale legemiddelutgifter per år for kohorten	446 422	446 422	446 422	446 422	446 422

A.3 Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden er presentert i tabell 5.

Tabell 5: Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av produkt ved aktuell indikasjon.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Prevymis (letermovir) blir godkjent for bruk i spesialisthelsetjenesten	9 694 489	9 694 489	9 694 489	9 694 489	9 694 489
Prevymis (letermovir) blir ikke godkjent for bruk i spesialisthelsetjenesten	446 422	446 422	446 422	446 422	446 422
Budsjettvirkning av anbefaling	9 248 067	9 248 067	9 248 067	9 248 067	9 248 067

- Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Prevymis (letermovir) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 9,2 millioner NOK inkl mva i det femte året. Ganciklovir som inngår i PET-behandling har en rabattert pris gjennom LIS anbudene. De reelle budsjettkonsekvensene for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett ved å innføre letermovir er derfor noe høyere. Dersom man inkluderer LIS AUP for ganciklovir i budsjettberegningene påvirkes imidlertid de totale budsjettkonsekvensene i liten grad. Legemiddelverket har i denne metodevurderingen derfor valgt å ikke justere for dette i budsjettberegningene av samme grunn som beskrevet i kapittel 4.1.2. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

APPENDIKS 5: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

Legemiddelverket har i flere år vurdert kostnadseffektivitet av legemidler som søker opptak til forhåndsgodkjent refusjon. Slike vurderinger baserer seg på "Forskrift om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften)".

Følgende faglige kriterier vurderes:

- Om legemidlet skal brukes til behandling av alvorlige sykdommer eller av risikofaktorer som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom
- Om sykdommen eller risiko for sykdom som nevnt i punktet over medfører behov eller risiko for gjentatt behandling over en langvarig periode
- Om legemidlet har en vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon
- Om kostnadene ved bruk av legemidlet står i et rimelig forhold til den behandlingsmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling.

Produsenten av legemiddelet utarbeider en legemiddeløkonomisk analyse for å dokumentere at disse kriteriene er oppfylt hvorpå Legemiddelverket kritisk vurderer den innsendte analysen med tilhørende dokumentasjon.

Legemiddelverket har fra 2013 fått i oppdrag fra Helse-og omsorgsdepartementet å vurdere kostnadseffektiviteten av legemidler som vurderes innført i spesialisthelsetjenesten. Vurderingen baseres i hovedsak på legemiddeløkonomiske analyser utarbeidet av legemiddelprodusenten etter tilsvarende mal som for blåreseptsaker.

Vurdering av kostnadseffektivitet kan bidra til at samfunnet kan velge de tiltakene som maksimerer nytte gitt hensyn til fordeling m.m.

For lettere å forstå innholdet i rapporten gis det nedenfor en kort innføring i helseøkonomiske begreper som også i denne saken vil kunne forekomme.

Legemiddeløkonomisk evaluering – er en helseøkonomisk evaluering der intervensjonene som evalueres er legemidler

Intervensjon – er det behandlingsalternativet/legemidlet som vurderes og som er utgangspunkt for analysen.

Komparator – er det behandlingsalternativet/legemidlet som sannsynligvis vil foretrekkes dersom intervensjonen tas i bruk.

ICER – er en måleenhet for kostnader i forhold til effekt, for vurdering av kostnadseffektivitet. ICER står for incremental cost-effect ratio, og angir den inkrementelle kostnads-effekt raten (IKER på norsk):

$$\text{ICER} = \frac{\text{Kostnader Intervensjon} - \text{Kostnader Komparator}}{\text{Helseeffekt Intervensjon} - \text{Helseeffekt Komparator}}$$

Dette betyr at ICER påvirkes av både kostnader og effekter. Usikkerheter rundt en eller begge av disse, kan ha stor betydning for ICER. I analysene inngår legemiddelkostnader, men også kostnader til sykehusinnleggelser, primærhelsetjenesten m.m. knyttet til de to behandlingene (intervensjon og komparator). ICER angir således netto merkostnad per vunnet enhet helseeffekt for den nye behandlingen sammenliknet med komparator, for eksempel merkostnader per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALYs).

Kostnadseffektivitet – en intervensjon vurderes gjerne som kostnadseffektiv (sammenliknet med komparator) dersom ICER er lavere enn det man er villig til å betale for helseeffekten som oppnås. Betalingsvilligheten kan variere med alvorlighetsgrad, effektstørrelse m.m.

Modeller – For vurdering av kostnadseffektivitet brukes ofte helseøkonomiske beregningsmodeller. Dette fordi datagrunnlaget fra kliniske studier ofte er for begrenset til å vurdere alle relevante helseeffekter og kostnader over tilstrekkelig lang tidsperiode. I modellene kombineres best mulig informasjon fra ulike kilder matematisk for å anslå forventede effekter på helse, livskvalitet og kostnader av ulike behandlinger.

QALY – er et mål på størrelsen av helsegevinster. QALY står for quality adjusted life year, og angir effekt både på levetid og helserelatert livskvalitet. Til beregningene benyttes QALY-vekter (også kalt nyttevekter) for ulike helsetilstander, fra 0 ved død til 1 ved full helse. Ett år med perfekt helse tilsvarer 1 QALY. Dersom et tiltak øker levetiden til en pasient med 1 år, men at kvaliteten på dette året vurderes som lavere enn perfekt helse, vil denne gevinsten få en lavere verdi enn 1. Også effekten av tiltak som ikke er livsforlengende kan måles i QALY, i det de kan bedre helsetilstanden til pasienten i en gitt periode.

LYG – er en måleenhet som angir helseeffekten i vunne leveår (life years gained). Denne måleenheten kobles ofte opp mot kostnaden for en behandling og uttrykkes som merkostnad per vunne leveår. I motsetning til QALY tar LYG ikke hensyn til livskvaliteten i de vunne leveårene.

TTO – er en måte å måle QALY på. TTO står for "time trade off", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir bedt om å angi hvor mye tid i perfekt helse, av en fremtidig periode på 10 år, individet er villig til å oppgi for å unngå 10 år i tilstanden man vil verdsette.

SG – er en måte å måle QALY på. SG står for "standard gamble", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir presentert for to alternativer: Alternativ 1 er å leve resten av livet med tilstanden man vil verdsette; alternativ 2 er en fiktiv intervensjon som enten vil gjøre

individet frisk fra tilstanden for resten av individets levetid eller være dødelig. Individet blir så spurt om hvor liten sannsynlighet for overlevelse ved intervensjonen individet vil være villig til å akseptere, og fortsatt takke ja til intervensjonen. Er tilstanden veldig alvorlig og lite ønskelig, vil pasienten være villig til å risikere livet i større grad og akseptere en lavere sannsynlighet for å overleve intervensjonen.

Analyseperspektiv – angir hvilket perspektiv analysen har. Her skiller man gjerne mellom helsetjenesteperspektiv og samfunnsperspektiv. Mens helsetjenesteperspektivet kun tar hensyn til effekter og kostnader i helsetjenesten vil man i et samfunnsperspektiv i tillegg også inkludere andre gevinster/kostnader utenom spesialisthelsetjenesten som endringer i produktivitetstap, spart tid osv.

Ekstrapolering – innebærer framskrivning av data utover tidsperioden med konkrete studiedata. Dette vil si en form for modellering av sannsynligheten for fremtidige hendelser basert på tilgjengelige data. Dette gjøres for eksempel i analyser hvor det kun finnes studiedata for en kortere periode. Sannsynligheten for overlevelse vurderes da utover tidsperioden dekket av tilgjengelige studiedata, og man lager en prognose på bakgrunn av dette. En slik ekstrapolering vil kunne brukes som grunnlag for et tidsperspektiv som er lengre enn det finnes studiedata for.

Diskontering – er en metode som benyttes for å kunne sammenlikne og summere helseeffekter og kostnader som oppstår i ulike år. De årlige helse- og kostnadsvirkninger omregnes til en nåverdi og i en slik nåverdiberegning blir både helseeffekter og kostnader diskontert med en rate som i skrivende stund er 4 prosent per år. Dette antas å gjelde de fleste tiltak innen helsesektoren. Nåverdien regnes ut etter følgende formel hvor P er nåverdi, F er kostnaden (eller helseeffekten), t er tiden og r er diskonteringsraten:

$$P = \frac{F}{(1 + r)^t}$$

Deterministisk sensitivitetsanalyse (DSA) – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. DSA tar utgangspunkt i en deterministisk hovedanalyse. I den deterministiske hovedanalysen bruker man en fastsatt verdi for hver parameter uten å ta hensyn til usikkerheten rundt parameteren. I en deterministisk *sensitivitets*analyse endrer man en og en eller kun et mindre antall variabler om gangen. Ved å gjøre dette får man se effekten en bestemt variabel har på utfallet.

Probabilistisk sensitivitetsanalyse (PSA) – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. De enkelte parametre i den økonomiske beregningsmodellen tilordnes en sannsynlighetsfordeling. I en probabilistisk sensitivitetsanalyse utføres en rekke (f.eks. 2000) simuleringer med modellen. I hver simulering trekkes en verdi for hver parameter ut ifra sannsynlighetsfordelingene. Modellen simuleres så med disse parameterverdiene. Hver simulering gir et anslag på kostnader og effekt. En kan derfor si at i en PSA endrer man en rekke gitte variabler innenfor et forhåndsbestemt intervall samtidig i hver simulering. Resultatene av simuleringene presenteres gjerne som en «sky» i et diagram med merkostnader og mereffekt på hver akse.

Cost effect acceptability curve (CEAC) – er en kurve som viser sammenhengen mellom betalingsvillighet og sannsynligheten for kostnadseffektivitet (dvs at ICER er lavere enn ulike nivåer for betalingsvillighet). Kurven er basert på probabilistiske simuleringer og brukes for å vurdere om et tiltak er kostnadseffektivt eller ikke avhengig av hvor tiltaket kan plasseres, over eller under CEAC.

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)



VEDLEGG 1
Beslutningsforum for Nye Metoder

Drammen, 26. oktober 2018

**Kommentar til legemiddelverkets hurtig metodevurdering av Prevymis®
(letermovir) til forebygging av cytomegalovirus reaktivering hos pasienter som
har gjennomgått stamcelletransplantasjon (ID 2018-013)**

MSD takker for en grundig rapport og konstruktiv dialog underveis i prosessen.

Tidlig reaktivering av cytomegalovirus (CMV) etter stamcelletransplantasjon er i flere studier vist å være assosiert med økt risiko for død (uansett årsak). Medisinsk konsensus er at denne risikoen minker etter 100 dager. Letermovir gir ikke bare færre tilfeller, men også senere reaktivering av CMV.

Legemiddelverket mener det er sannsynlig at bruk av letermovir vil redusere dødelighet for den aktuelle pasientgruppen, men har ikke grunnlag for å etablere et punkttestimat for reduksjon i dødelighet. Dersom forskjellen i studien legges til grunn, estimeres IKER til 330 000.

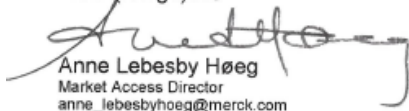
H-resept - forskrivning

Pasienter vil i stor grad behandles hjemme med tablettformuleringen. Produktet er besluttet finansiert via sykehus, og blåreseptforskrivning etter §2 eller §3a er derfor ikke mulig. Helsedirektoratet har opplyst at det er RHF-ene som beslutter vedrørende H-resept og vi ber derfor Beslutningsforum, ved en eventuell positiv beslutning, samtidig beslutte at produktet skal kunne forskrives på H-resept.

Dette er et komplisert område. Ta gjerne kontakt dersom uklarhet eller spørsmål.

Vi håper på rask sluttbehandling av denne søknaden.

Med vennlig hilsen
MSD (Norge) AS


Anne Lebesby Høeg
Market Access Director
anne_lebesbyhoeg@merck.com



MSD (Norge) AS er sertifisert miljøfyrtårnbedrift.

MSD (Norge) AS, Grenland 51, N-3045 Drammen - Pb 458 Brakerøya, N-3002 Drammen, Tlf.: +47-32207300, Fax: +47-32207310
Bank: Nordea Bank ASA 6138.05.40885, Foretaksregisteret: NO 921 386 540 MVA, www.msd.no, e-mail: msdnorge@msd.no