

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan
Nämnden för läkemedelsförmåner

Prevymis (letermovir)

Utvärderad indikation

Prevymis är avsett som profylax (prevention) mot reaktivering av cytomegalovirus (CMV) och CMV-sjukdom hos vuxna CMV-seropositiva mottagare [R+] av en allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT).

Förslag till beslut

Bifall

Översikt

Produkten	
Varumärke	Prevymis
Aktiv substans	Letermovir
ATC-kod	J05AX
Beredningsform	Filmtdragerad tablett och koncentrat till infusionsvätska
Företag	Merck Sharp & Dohme
Typ av ansökan	Nytt läkemedel
Sista beslutsdag	2020-06-14
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Profylax (prevention) mot reaktivering av cytomegalovirus (CMV) och CMV-sjukdom hos vuxna CMV-seropositiva mottagare av en allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT).
Sjukdomens svårighetsgrad	Hög
Relevant jämförelsealternativ	Ingen preventiv behandling
Antal patienter i Sverige	Cirka 250 patienter per år genomgår en HSCT varav majoriteten av dessa är CMV-seropositiva mottagare ¹
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[-----]

Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Prevymis (tablett)	240 mg	28 st	41 106,50	41 974,88
Prevymis (tablett)	480 mg	28 st	82 213,00	83 259,25
Prevymis (injektionsvätska)	240 mg	12 ml, en dos	1 614,90	1 693,448
Prevymis (injektionsvätska)	480 mg	24 ml, en dos	3 229,80	3 340,646

¹ Baseras på en uppskattning av en av TLV en tidigare anlitad expert.

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Sofia Johansson (medicinsk utredare), Hanna Wootz (medicinsk utredare), Andreas Pousette (hälsoekonom) och Elin Borg (jurist)

Detta underlag för beslut är framtaget av arbetsgruppen inom ramen för TLV:s arbete. Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner som är beslutsfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Kliniska experter: Martin Höglund, docent/överläkare Uppsala Akademiska sjukhus, konsulterades gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. Olle Ringdén professor/läkare konsulterades i tidigare ärendet 656/2018 gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV gör bedömningen att expertutlåtandet även är relevant för 3624/2019. TLV är inte bundna av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Diarienummer: 3624/2019

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

Inom förmånen

Ansökt/fastställt AIP eller AUP	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt. Begreppet listpris används inte.
Kostnaden för läkemedlet efter återbäring	Begreppet används när TLV beskriver kostnaden för användning av en produkt efter återbäring, då en sidoöverenskommelse har tillförts ärendet. Begreppen nettokostnad, behandlingskostnad/läkemedelskostnad efter återbäring används inte.
Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
Behandlingskostnad	Används detta begrepp bör det framgå vad som ingår i begreppet, exv. läkemedelskostnad + administreringskostnad. Begreppet används inte om TLV endast talar om läkemedelskostnaden.

Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

Apotekens försäljningspris	Begreppet används när TLV talar om receptfria läkemedel samt receptbelagda läkemedel som inte ingår i förmånen och som då inte har ett av TLV fastställt pris. Begreppen listpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.
-----------------------------------	--

Klinikläkemedel och medicinteknik

Avtalat pris	Begreppet används när landstingen har upphandlat en produkt och då det avtalade priset är tillgängligt för TLV (ej sekretessbelagt). Begreppen nettopris, avtalspris eller anbudspris används inte.
Företagets pris	Begreppet används för de produkter som inte har upphandlats eller då det avtalade priset är sekretessbelagt. Begreppen företagets listpris/grundpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.

TLV:s bedömning och sammanfattning

Förslag till beslut: **Bifall**

- Cytomegalovirus (CMV) ligger latent i kroppen hos de flesta människor och kan aktiveras när immunförsvaret är nedsatt. Patienter som genomgått en allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) har på grund av detta en hög risk för CMV-reakivering. En sådan CMV-reakivering är förknippad med en högre mortalitet och ökad sjuklighet. CMV-reakivering kan också leda till det svårare tillståndet CMV-sjukdom, vilket dock är ovanligt med nuvarande behandling.
- CMV-sjukdom kännetecknas av lunginflammation, gastroenterit, hepatit, hjärninflammation eller näthinneinflammation.
- Prevymis innehåller den aktiva substansen letermovir och är avsett som profylaktisk behandling (preventiv behandling) mot CMV-reakivering och CMV-sjukdom hos vuxna mottagare av en HSCT hos patienter som har CMV liggande latent i kroppen.
- TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ är ingen preventiv behandling då den preventiva behandlingen som finns tillgänglig inte används i svensk klinisk praxis.
- Svårighetsgraden av CMV-reakivering för patienter som genomgår en HSCT bedöms vara hög då risken för CMV-reakivering är hög och förknippad med sämre livskvalitet och ökad mortalitet. Patienterna är extra sårbara på grund av sin grundsjukdom och den befintliga behandlingen har uttalade biverkningar.
- Letermovir har i kliniska studier visats ha bättre effekt än placebo på det primära effektmåttet kliniskt signifikant CMV-reakivering 24 veckor efter HSCT. Mortaliteten (oavsett orsak) var lägre i letermovirgruppen jämfört med placebo. Skillnaden var statistiskt signifikant efter 24 men inte efter 48 veckor. En post-hoc analys på mortalitet 48 veckor efter HSCT visade att överlevnadsvinsten framför allt sker hos letermovir-behandlade patienter som får en CMV-reakivering, vilket styrker att letermovir har en positiv effekt på överlevnaden. TLV bedömer däremot att det är osäkert hur stor Prevymis effekt på mortaliteten vid vecka 48 är.
- Efter det första året är överlevnaden likställd mellan Prevymis och ingen behandling. TLV bedömer att den studie som företaget använt för att uppskatta överlevnaden efter det första året kan användas men att överlevnaden kan vara något överskattad jämfört med en svensk patientpopulation.
- Ansökt pris för Prevymis är 41 974,88 kronor (AUP) för en förpackning med 28 tabletter à 240 mg styck och 83 259,25 kronor (AUP) för 28 tabletter à 480 mg styck. Pris för koncentrat till infusionsvätska 240 mg är 1693,448 kronor (AUP) motsvarande 3340,646 kronor (AUP) för 480 mg.
- Prevymis administreras en gång per dag i styrkan 240 mg eller 480 mg och enligt produktresumén ska behandling pågå i upp till 100 dagar. Företaget uppskattar att 80 procent av patienterna får läkemedlet ciklosporin (immunhämmande) administrerat vilket ger upphov till att den lägre styrkan 240 mg behövs, resterande 20 procent av

patienterna får den högre dosen på 480 mg. TLV bedömer att antagandet om andelen patienter som behandlas med den lägre dosen av Prevymis är rimligt.

- I företagets och TLVs analyser används en behandlingstid på 69,4 dagar som baseras på den genomsnittliga behandlingstiden i fas III-studien.
- Baserat på antaganden om dos och administreringsform, uppgår den totala genomsnittliga läkemedelskostnaden per patient till cirka 125 000 kronor.
- I företagets grundscenario uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 231 000 kronor.
- TLV bedömer att företagets extrapolering av överlevnaden efter det första året över-skattar överlevnaden i jämförelse med studien som används för långtidsöverlevnad.
- Mot bakgrund av osäkerheterna i Prevymis effekt på mortalitet det första året, samt hur länge patienterna överlever efter det första året, redovisar TLV inget grundscenario utan istället ett spann på kostnaden per vunnet QALY utifrån två scenarier med känslighetsanalyser.
- I TLV:s analyser är kostnaden per vunnet QALY mellan cirka 196 000 och 557 000 kronor. TLV redovisar även en känslighetsanalys när flera konservativa antaganden används samtidigt. I denna analys är kostnaden per vunnet QALY cirka 580 000 kronor.
- Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Prevymis ska ingå i läkemedelsförmånerna. Ansökan ska därför bifallas.

Innehållsförteckning

1	Bakgrund.....	1
2	Medicinskt underlag.....	1
2.1	Reaktivering av Cytomegalovirus (CMV) och CMV-sjukdom.....	1
2.2	Läkemedlet.....	3
2.3	Behandling och svårighetsgrad.....	4
2.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	6
3	Hälsoekonomi	12
3.1	Effektått	12
3.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	15
4	Resultat	18
4.1	Företagets grundscenario.....	18
4.2	TLV:s analyser	19
4.3	Budgetpåverkan.....	21
4.4	Samlad bedömning av resultaten	21
5	Subvention och prisnivåer i andra länder.....	22
5.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder.....	22
5.2	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder	22
6	Regler och praxis.....	24
6.1	Den etiska plattformen	24
6.2	Författningstext m.m.	24
7	Sammanvägning.....	25
8	Referenser.....	27
	Bilagor	29
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	29
	Bilaga 2 – Företagets extrapolering av överlevnad.....	30
	Bilaga 3 – Företagets känslighetsanalyser	31

1 Bakgrund

TLV har tidigare behandlat en ansökan om subvention för Prevymis (dnr 656/2018). TLV:s preliminära bedömning i det ärendet var att kostnaderna för behandling, till det ansökta priset, inte framstod som rimliga i relation till nyttan. Företaget valde då att dra tillbaka sin ansökan.

I den aktuella ansökan (dnr 3624/2019) har företaget kompletterat med ytterligare information gällande kopplingen mellan CMV-reakivering och överlevnad efter en benmärgstransplantation, samt uppdaterad information angående långtidsöverlevnaden för patienter som genomgår en hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT).

2 Medicinskt underlag

2.1 Reaktivering av Cytomegalovirus (CMV) och CMV-sjukdom

Cytomegalovirus (CMV) är ett DNA-virus som tillhör herpesvirusgruppen. Efter primärinfektionen ligger cytomegalovirus kvar vilande (latent) i kroppen men ger vanligtvis inte upphov till ytterligare symtom. CMV kan dock reaktiveras under vissa förhållanden, exempelvis när immunförsvaret är nedsatt av olika anledningar. Sådan CMV-reakivering (kallas också CMV-infektion) hos patienter med immunbristsjukdomar är förknippad med en lägre överlevnad [1]. De flesta individer är seropositiva för CMV vilket innebär att dessa individer redan har blivit exponerade för CMV-virus och har därför CMV-antikroppar i blodet. Frekvensen seropositiva individer ökar med stigande ålder [2].

CMV-viruset kan spridas under graviditet från mor till foster och orsaka svåra kongenitala (medfödda) infektioner med framför allt neurologiska symtom som följd. Andra spridningsvägar är via fekal-oral smitta till barn, via transfusioner, via transplantation eller sexuellt [2].

Centrala begrepp: sjukdomsdefinitioner och behandlingar

CMV-reakivering/CMV-infektion: När DNA av CMV (cytomegalovirus) hittas i blodet på en patient. Denna kan vara symptomfri (asymtomatisk).

CMV-sjukdom: När en CMV-reakivering har gått vidare och orsakar kliniska symtom, till exempel pneumoni, gastroenterit, hepatit, encefalit eller retinit.

Profylax/Prevention: Förebyggande behandling av alla patienter som bedöms ha risk för CMV-reakivering eller CMV-sjukdom.

Preemptiv behandling: Insättning av antiviral terapi efter att CMV-reakivering påvisats vid monitorering med PCR hos asymtomatisk patient.

Hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT)

En HSCT är en etablerad behandling för patienter med maligna blodsjukdomar såsom leukemi eller myelom. En allogen HSCT innebär att benmärgsstamceller transplanteras från en frisk donator till patienten. Oftast är donatorn ett syskon (eller annan familjemedlem), eller en obeläktad donator från ett register. Val av donator baseras på patientens och donatorns HLA-typer (*Human Leukocyte Antigen*) eftersom det vid transplantation är nödvändigt att donator och mottagare har en så lik uppsättning HLA-gener som möjligt.

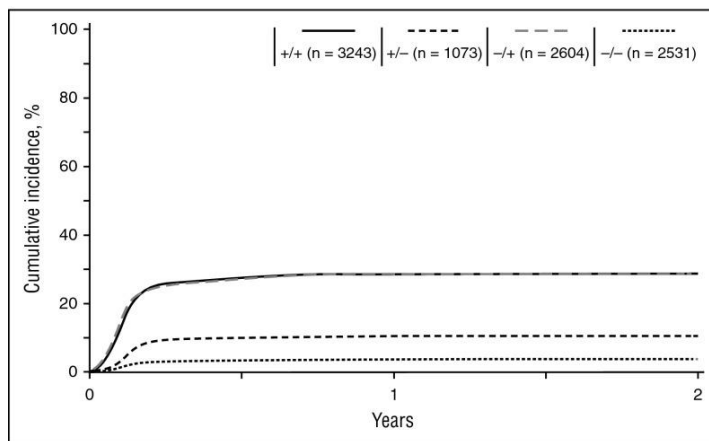
En allvarlig komplikation vid HSCT inträffar när immunceller i de transplanterade stamcellerna angriper mottagarens egen vävnad och skadar den, så kallad *graft versus host disease* (GVHD). För att undvika GVHD ges immunhämmande behandling som försvagar immunförsvaret till patienterna. Enligt tidigare anlitad expert är standardbehandling för HSCT-patienter calcineurinhämmare, ciclosporin alternativt prograf tillsammans med methotrexat, mykophenolatmofetil eller sirolimus.

CMV-reaktivering

En CMV-reaktivering innebär att CMV replikerar sig och CMV-DNA kan då upptäckas genom PCR²-analys av blodprov, även utan att reaktiveringen ger upphov till symtom på CMV-sjukdom (som beskrivs nedan). Efter genomgången allogena HSCT, då immunförsvaret är nedsatt, är risken att få CMV-reaktivering särskilt stor. Även patienter som är seronegativa före transplantation och som får organ från en CMV-seropositiv donator löper en ökad risk för CMV-reaktivering. Den behandling som används i dagsläget (så kallad preemtiv behandling) syftar till att skydda mot CMV-sjukdom och sätts in först efter att en CMV-reaktivering skett. Senare tids kliniska studier har dock visat att CMV-reaktiveringen i sig själv, även utan att den leder till CMV-sjukdom, är förknippad med allvarliga tillstånd:

- Ökad risk för livshotande komplikationer inklusive bakterie- och svampinfektioner [3].
- Ökad förekomst av akut GVHD grad 2–4 [4].
- Ökad tid tills de transplanterade stamcellerna har börjat växa och reproducera (engraftment) [5].
- Ökad mortalitet oavsett orsak [1].

De flesta som får en CMV-reaktivering efter en HSCT får det den närmaste tiden efter transplantationen, då immunförsvaret är som mest nedsatt. Den absoluta majoriteten, 98 procent, av CMV-reaktiveringarna sker inom 100 dagar efter en HSCT (Figur 1) [6].

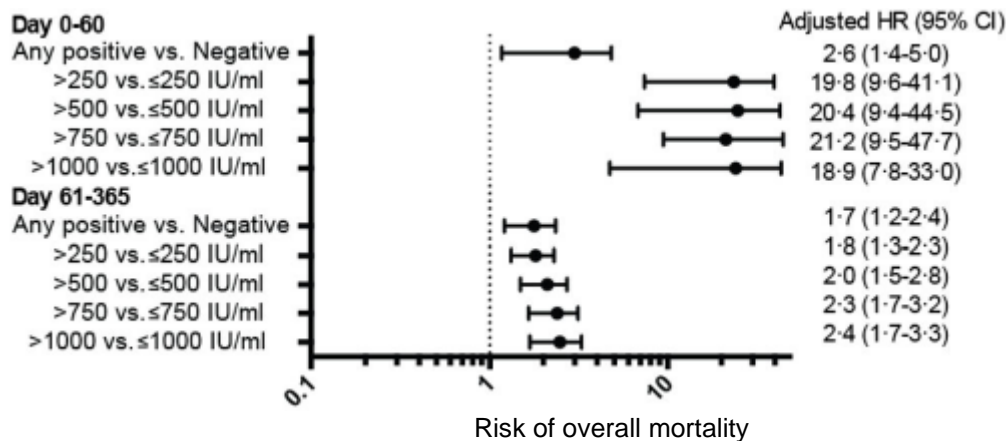


Figur 1. Majoriteten av patienter som får en CMV-reaktivering får det inom 100 dagar efter att de genomgått HSCT. Kumulativ incidens av CMV-reaktivering hos patienter som genomgår en HSCT. Retroaktiv studie av HSCT:er som genomförts mellan 2003 och 2010 över hela världen. +/+ : CMV+ transplanterat till CMV+ patient. +/- : CMV+ transplanterat till CMV-negativ patient, -/+ , CMV-negativt transplanterat till CMV+ patient, -/- CMV negativt transplanterat till CMV negativ patient [6].

Tidpunkten för CMV-reaktivering efter en HSCT påverkar överlevnaden. Tills den nya benmärgen har börjat växa och reproducera sig (engraftment) är patienter som genomgått en HSCT utan en fungerande produktion av vita blodkroppar och har därmed nedsatt immunförsvaret mot infektioner. Dessutom behandlas dessa patienter ofta med immunhämmande (immunosuppressiva) mediciner för att förhindra komplikationen GVHD.

En studie av *Green et. al.* har visat att den ökade risken för dödsfall som är förknippad med CMV-reaktivering var högst under de första 60 dagarna efter HSCT [1]. Detta tyder på att det är speciellt fördelaktigt att skydda patienterna från CMV-reaktivering tiden direkt efter transplantationen. En CMV-reaktivering som inträffar längre tid efter transplantation är förknippad med lägre mortalitet. Däremot verkar inte koncentrationen av CMV-DNA ha någon större effekt på mortaliteten (Se Figur 2).

² Polymeraskedjereaktion, (PCR), är en molekylärbioologisk metod som används för att amplifiera ett fåtal kopior av en viss DNA-sekvens, används i detta fall för att kunna mäta närvaron av den specifika DNA-sekvensen.



Figur 2: CMV-DNA koncentration som en tidsberoende riskfaktor för mortalitet. Grafen är uppdelad på tidig aktivering (dag 0–60) och sen aktivering (dag 61–365) [1].

För att så tidigt som möjligt upptäcka CMV-reakivering, men också för att förhindra CMV-sjukdom (se nedan) så startar man idag ”CMV-monitorering” av patienter som genomgår en HSCT en dryg vecka efter transplantationen. CMV-monitorering syftar till att så tidigt som möjligt initiera så kallad preemtiv behandling. Se vidare under stycke 2.3.1. Det finns ingen preventiv (förebyggande) behandling för CMV-reakivering som används i klinisk praxis idag.

CMV-sjukdom

Hos en mindre del av patienter som får en CMV-reakivering går detta vidare till CMV-sjukdom. Låggradig feber är det vanligaste symtomet. Eftersom CMV kan infektera flera olika celltyper kan viruset orsaka multiorgansvikt i HSCT-patienter såsom exempelvis lunginflammation, gastroenterit (mag- och tarminfektion), hepatit, hjärninflammation och näthinneinflammation. Lunginflammation (CMV-pneumonit) är den mest fruktade sjukdomen eftersom det orsakar hög mortalitet bland HSCT-patienter[2]. Fram till slutet av 1980-talet var dödligheten i CMV-pneumonit mer än 90 procent. Tre samtidigt publicerade okontrollerade studier visade att kombinationen av ganciklovir och höga doser av intravenöst givet immunglobulin reducerade den akuta dödligheten till cirka 50 procent [7].

Under 1980-talet dog fem till 15 procent av HSCT-patienter i CMV-sjukdom. Under de senaste decennierna har dock stora framsteg gjorts med antiviral behandling och mortaliteten hos så kallade lågriskpatienter har sjunkit till under en procent. Mortaliteten vid uppkommen CMV-sjukdom är dock fortfarande hög [2, 7].

2.2 Läkemedlet

Den aktiva substansen i Prevymis är letermovir. Prevymis är godkänt i Europa och kommissionsbeslutet utfärdades den 8 januari 2018. Prevymis klassades som säräkemedel av EU-kommissionen den 15 april 2011.

2.2.1 Indikation

Prevymis är avsett som profylax (prevention) mot reaktivering av cytomegalovirus (CMV) och CMV-sjukdom hos vuxna CMV-seropositiva mottagare [R+] av en allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT).

2.2.2 Verkningsmekanism

Prevymis hämmar DNA-terminaskomplexet hos CMV, vilket krävs för klyvning och paketering av nyproducerat viralt DNA. Letermovir påverkar bildandet av normallånga genom och hämmar viruspartiklarnas mognad.

2.2.3 Dosering/administrering

Prevymis finns tillgängligt som tablettbehandling och injektionsbehandling. Det går att växla mellan dessa om förskrivande läkare anser att så är lämpligt, utan att dosjustering behövs. Behandling ska påbörjas efter HSCT. Behandling kan påbörjas på transplantationsdagen och inte senare än 28 dagar efter transplantation. Profylaktisk behandling ska fortsätta i 100 dagar efter transplantation.

Säkerheten och effekten vid användning i mer än 100 dagar har inte studerats i kliniska studier. Förlängd profylaktisk behandling i mer än 100 dagar efter transplantation kan vara av nytta för vissa patienter som har hög risk för sen reaktivering av CMV. Detta kräver en noggrann bedömning av nytta-riskförhållandet.

Dosjustering

Om Prevymis administreras samtidigt som ciklosporin ska dosen minskas till 240 milligram (mg) en gång dagligen eftersom det kan leda till förhöjd plasmakoncentration av letermovir. Om ciklosporin sätts in efter att behandling med Prevymis inletts ska nästa dos av Prevymis minskas till 240 mg en gång dagligen. Om ciklosporin sätts ut efter att behandling med Prevymis inletts ska nästa dos av Prevymis ökas till 480 mg en gång dagligen.

2.3 Behandling och svårighetsgrad

2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Majoriteten av befolkningen får sin CMV-primärinfektion under barndomen och viruset ligger sedan latent i kroppen. CMV-infektioner är vanligt förekommande och förlöper som regel utan symtom hos normalpopulationen. I dagsläget används ingen preventiv behandling i klinisk praxis mot CMV-reaktivering på patienter som genomgår en HSCT utan behandlingsstrategin är inriktad på att förhindra och behandla CMV-sjukdom efter att en CMV-reaktivering har konstaterats.

Nedanstående behandlingsrekommendationer med underrubriker är inhämtade från Läkemedelsverket samt från TLV:s anlitate kliniska expert. Rekommendationerna från Läkemedelsverket publicerades innan Prevymis blev tillgängligt.

Generell profylaktisk (preventiv) behandling mot CMV

I Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer från 2010 [2] för patienter som genomgått en allogen hematopoetisk stamcellstransplantation anges aciklovir, valanciklovir och ganciklovir som generell profylaktisk behandling. Aciklovir och valaciclovir behöver kompletteras med monitorering och preventiv (PET, se nedan) behandling vid behov. Preventiv behandling med ganciklovir minskar risken för CMV-reaktivering men någon överlevnadsvinst har inte kunnat påvisas. Ganciklovir medför risk för neutropeni (brist på neutrofiler) och neutropeniassocierade infektioner, varför preventiv behandling generellt ej kan rekommenderas. I tillägg minskar behandling med Immunglobulin (intravenöst immunglobulin, IVIG) risken för CMV-reaktivering något, men det finns idag effektivare behandling, varför IVIG generellt inte rekommenderas som preventiv behandling.

Tidigare anlita expert av TLV framhåller att preventiv behandling generellt inte ges efter HSCT utan enbart i undantagsfall, exempelvis till patienter med upprepad reaktivering av CMV. TLV har även i det förra ärenden om Prevymis (dnr 656/2018) tillfrågat en klinik som också menar att ingen preventiv behandling ges eftersom tillgängliga preparat har biverkningar och interaktioner med andra läkemedel.

Preemtiv (PET) behandling

CMV-monitorering och preemtiv (PET) behandling är den vanligaste strategin för att behandla en CMV-reaktivering, minska risken för CMV-sjukdom och förlänga överlevnaden. TLV:s experter anger att blodprov tas mellan en gång varannan vecka upp till ett par gånger per vecka

och undersöks med PCR-teknik för att upptäcka och kvantifiera antalet CMV-DNA-kopior i blodet. Upptäcks CMV-DNA, alltså en CMV-reakivering har skett, så startar preventiv behandling med valganciklovir eller ganciklovir. CMV-monitoreringen och behandlingen fortsätter tills det inte längre går att påvisa CMV-DNA i blodet. Behandlingstiden är ca 2–5 veckor där patienten i regel är inlagd på sjukhus de första 1–2 veckorna. Den preventiva behandlingen är förknippad med signifikanta hematologiska biverkningar så som myelotoxicitet (negativ påverkan på benmärgen) och fördröjning av engraftment. En liten andel av patienterna är resistenta mot valganciklovir och ganciklovir och behandlas då med foskarnet som är mer toxiskt och kan ge upphov till främst njurskador. Biverkningarna gör dessa läkemedel olämpliga för generell preventiv behandling. Det kan även bli aktuellt med upprepade perioder med PET-behandling om CMV-monitoreringen visar att CMV replikeras igen. Cidofovir kan användas vid behandlingssvikt med såväl ganciklovir som foskarnet [2].

Behandling av verifierad CMV-sjukdom

Det saknas kontrollerade randomiserade studier av behandling av etablerad CMV-sjukdom. CMV-pneumonit behandlas vanligen med ganciklovir i kombination med hög dos IVIG. Tillägget av IVIG har inte visats ha någon övertygande terapeutisk vinst, men anses ändå vara standardbehandling. Foskarnet eller cidofovir kan övervägas vid dålig effekt av standardbehandlingen eller då benmärgssvikt gör behandling med ganciklovir olämplig [2].

2.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget har angett ingen behandling som jämförelsealternativ. Företaget motiverar detta med att det inte finns någon annan preventiv behandling mot CMV-reakivering att tillgå.

TLV:s diskussion

Prevymis är godkänt för att användas preventivt medan de befintliga läkemedlen inom förmanerna endast i undantagsfall används preventivt (hos patienter med upprepade reaktiveringar). TLV:s kliniska expert bekräftar att preventiv behandling generellt inte ges efter HSCT.

I fas III-studien som ligger till grund för Prevymis marknadsgodkännande delades patienterna in i två armar: behandling med letermovir eller placebo. Patienterna i båda armarna monitorerades för CMV-reakivering efter HSCT. Om en patient i letermovirarmen fick en CMV-reakivering sattes letermovir ut och preventiv behandling sattes in. TLV bedömer att Prevymis kommer att hanteras på samma sätt i svensk klinisk praxis; det vill säga att för de patienter som utvecklar en CMV-reakivering används preventiv behandling, både för de som tidigare behandlats med Prevymis och de utan preventiv behandling. Prevymis kommer alltså att ges i tillägg till den nuvarande preventiva behandling som finns för behandling och profylax mot CMV-sjukdom.

TLV:s bedömning: Eftersom den preventiva behandling som finns mot CMV-reakivering inte används i svensk klinisk praxis bedömer TLV att Prevymis ska jämföras med ingen preventiv behandling.

2.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

TLV:s diskussion

Prevymis är en preventiv behandling som syftar till att förhindra och fördröja både CMV-reakivering och CMV-sjukdom för CMV-seropositiva patienter som genomgått en HSCT. CMV-reakivering och CMV-sjukdom orsakar negativa konsekvenser på transplantationen och leder till ett sämre utfall för patienterna med en förhöjd dödlighet.

För att bedöma svårighetsgraden för den relevanta patientpopulationen behövs en förståelse för risken för CMV-reakivering efter en HSCT samt mortaliteten med eller utan CMV-reakivering. Även risken för CMV-sjukdom, försämrad livskvalitet vid CMV-reakivering och antal återinläggningar på sjukhus behöver vägas in.

- Företaget anger att 41,8 procent av patienterna i placebogrupperna utvecklade CMV-reakivering under de första 24 veckorna efter transplantation [8]. Denna siffra förväntas vara snarlik 48 veckor efter transplantation. Den absoluta majoriteten, 98 procent, av alla patienter som får en CMV-reakivering får det inom 100 dagar efter att de genomgått en HSCT [6].
- Efter 24 veckor har 15,9 procent av patienterna i placebogrupperna dött. Efter 48 veckor ligger denna siffra på 25,5 procent.
- Dödsfall (oavsett orsak) skiljer sig mellan patienter med CMV-reakivering och patienter utan CMV-reakivering. 48 veckor efter transplantation har 31 procent av patienterna med CMV-reakivering dött jämfört med endast 18,2 procent av patienterna utan CMV-reakivering [9]. Se stycke 2.4.2 för fördjupad analys.
- Av alla patienter som genomgår en HSCT utvecklar 1,8 procent CMV-sjukdom. Eftersom CMV kan infektera flera olika celltyper kan viruset orsaka multiorgansvikt i HSCT-patienter såsom exempelvis lunginflammation, gastroenterit, hepatit, hjärninflammation och näthinneinflammation. Lunginflammationen orsakar hög mortalitet bland HSCT-patienter.
- Den preemtiva behandlingen (ganciklovir och valganciklovir) som sätts in vid CMV-reakivering har uttalade biverkningar och kan ge benmärgstoxicitet och fördröja anslaget av transplantatet.
- Patienter i placeboarmen hade i genomsnitt en lägre livskvalitet jämfört med behandlingsarmen.
- CMV-reakivering leder till ökat antal återinläggningar på sjukhus.

TLV bedömer att det är hög risk för patienter som genomgår en HSCT att få en reaktivering av CMV. Vidare är det visat att CMV-reakivering är kopplad till en högre mortalitet och ökad sjuklighet (antal sjukhusinläggningar, sämre livskvalitet) i denna patientgrupp. CMV-reakivering kan vidare leda till CMV-sjukdom som har en hög mortalitet.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att svårighetsgraden för CMV-reakivering för hela indikationen, det vill säga patienter som genomgår en HSCT, är hög.

Bedömningen baseras på att risken att utveckla CMV-reakivering är hög bland patienter som genomgår en HSCT och att tillståndet CMV-reakivering är förknippat med sämre livskvalitet och ökad mortalitet. I bedömningen tar TLV även hänsyn till att den preemtiva behandlingen som används idag i klinisk praxis har uttalade biverkningar och att dessa patienter är extra sårbara på grund av sin bakgrundssjukdom.

2.4 Klinisk effekt och säkerhet

2.4.1 Kliniska studier

Den kliniska studie som ligger till grund för marknadsgodkännandet är en fas III-studie (MK-8228-001) (se Tabell 1).

Tabell 1 Sammanfattning av den pivotala fas III-studien

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studie-population	Utfall
MK-8228-001 [10] Pivotal studie NCT02137772	Randomiserad, placebokontrollerad, multicenter, dubbelblind fas III-studie.	Placebo	N=565 patienter över 18 år som hade genomgått en alllogena HSCT och var CMV-seropositiva.	Färre patienter i letarmovirgruppen (37,5 %) fick CMV-reakivering eller annat primärt effektmått jämfört med placebogruppen (60,6%)

MK-8228-001

Metod

Denna placebokontrollerade, multicenter, multinationella³ dubbelblinda fas III-studie hade syftet att undersöka letermovirs effekt och säkerhet vid användning hos CMV-seropositiva patienter efter att de genomgått en allogen HSCT. För att kvalificera för deltagande krävdes att patienterna var CMV-seropositiva utan detekterbart CMV-DNA i blodet. Patienterna randomiserades i förhållande 2:1 till 480 mg letermovir per dag, vilket dosjusterades till 240 mg letermovir om de samtidigt tog ciklosporin, eller placebo. Letermovir sattes in efter HSCT (0–28 dagar efter transplantation) och behandlingen fortgick till och med vecka 14 efter att transplantationen hade ägt rum. Mediantiden tills behandlingen med letermovir inleddes i studien var nio dagar efter transplantation. Letermovir administrerades antingen peroralt eller intravenöst och dosen var densamma oavsett administreringsväg. Om patienter fick CMV-reakivering avslutades behandling med letermovir och preemtiv behandling sattes in. Av de 565 behandlade patienterna fick 373 letermovir (varav 99 patienter fick minst en intravenös dos) och 192 fick placebo (varav 48 patienter fick minst en intravenös dos).

Medianåldern var 53 år (intervall: 18 till 75 år), 56,6 procent var män, 80,7 procent var vita, 10,7 procent var asiater, två procent var svarta eller afrikaner och sju procent var latinamerikaner. Vid baslinjen fick 50 procent av patienterna myeloablativ⁴ behandling, 51,7 procent fick ciklosporin och 42,9 procent fick takrolimus. De vanligaste huvudorsakerna till transplantation var akut myeloisk leukemi (38,1 procent), myeloblastiskt syndrom (16,9 procent), non-Hodgkins lymfom (12,6 procent), akut lymfatisk leukemi (9,4 procent) eller annan sjukdom (23,1 procent). Tolv procent av patienterna var positiva för CMV-DNA vid baslinjen (och exkluderades därför).

Patienterna monitorerades veckovis för CMV-DNA under de första 14 veckorna följt av monitorering varannan vecka upp till 48 veckor efter HSCT.

Vid baslinjen hade 31 procent (175 av 565 patienter) hög risk för CMV-reakivering, definierat som ett eller flera av följande kriterier: HLA-relaterad donator (syskon) med minst en mismatch på ett av följande tre HLA-loci⁵: HLA-A, -B eller -DR, haploidentisk⁶ donator; icke-bevärdad donator med minst en mismatch på ett av följande fyra HLA-loci: HLA-A, -B, -C eller -DRB1; användning av navelsträngsblod som stamcellskälla; användning av transplantat som genomgått T-cellsdepletion; Graft-Versus-Host Disease (GVHD) av grad två eller högre som krävde systemisk kortikosteroidbehandling. Patienter som inte definierades som högrisk blev automatiskt definierade som lågriskpatienter.

Det primära effektmåttet var andelen patienter med CMV-reakivering upp till vecka 24. Patienter som avbröt behandling före vecka 24 av någon anledning eller där data saknades räknades som att de uppnått primärt effektmått.

CMV-reakivering definierades som:

- Påbörjan av CMV-sjukdom, eller,
- Initiering av preemtiv behandling på grund av dokumenterad CMV-reakivering och patientens kliniska tillstånd.

Sekundära effektmått inkluderade:

- Andel patienter med CMV-reakivering till och med vecka 14 (~100 dagar) efter transplantationen

Explorativa utfallsmått inkluderade:

- Andel patienter med CMV-sjukdom,

³ Belgien, Brasilien, Finland, Frankrike, Italien, Japan, Kanada, Korea, Litauen, Nya Zeeland, Peru, Polen, Rumänien, Spanien, Storbritannien, Sverige, Turkiet, Tyskland, USA och Österrike.

⁴ Myeloablativ betyder att patientens egen benmärg slås ut helt.

⁵ Ett locus (plural loci) är en specifik plats på en kromosom där en viss gen är belägen.

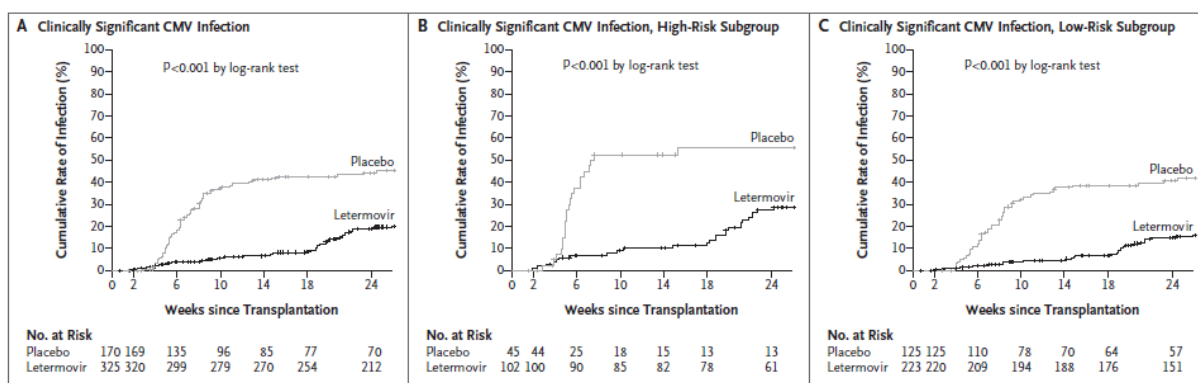
⁶ Haploidentisk betyder att HLA-generna är identiska på en av de två kromosomerna, det vill säga de gener som man fått antingen från pappan eller från mamman.

- Mortalitet oavsett orsak (vecka 14, 24 och 48),
- Andel patienter med opportunistisk infektion utöver CMV-reakivering (vecka 14, 24 och 48),
- Andel patienter med akut eller kronisk GVHD (vecka 14, 24 och 48),
- Antiviral resistens mot letermovir.

Resultat

De patienter som utvecklade CMV-reakivering eller annat primärt effektmått⁷ var färre i letermovirgruppen (37,5 procent) jämfört med placebogrupper (60,6 procent) efter 24 veckor [8]. Skillnaden mellan grupperna (med hänsyn tagen till stratifiering för CMV-risk) var -23,5 procentenheter (95 % CI, -32,5 till -14,6; $p < 0,001$). CMV-sjukdom utvecklades hos 1,5 procent i letermovirgruppen och hos 1,8 procent i placebogrupper och innefattade enbart påverkan på gastrointestinala organ. I genomsnitt pågick behandlingen med letermovir i 69,4 dagar.

Efter 24 veckor var den kumulativa andelen patienter som hade utvecklat en CMV-reakivering 17,5 procent i letermovirgruppen jämfört med 41,8 procent hos placebogrupper. Skillnaden jämfört med talen i ovanstående stycke utgörs av patienter som saknade data för vecka 24³, men slutsatsen är densamma. CMV-reakiveringarna i letermovirgruppen skedde senare jämfört med i placebogrupper. I letermovirgruppen ökade andelen patienter med CMV-reakivering mellan vecka 14 och 24 efter att letermovir-behandlingen avslutats. Skillnaderna i andel patienter som utvecklade CMV-reakivering sågs både i patientgrupperna som hade hög risk och den som hade låg risk att utveckla CMV-reakivering (se Figur 3).



Figur 3 Incidensen av kliniskt signifikant CMV-infektion för hela studiepopulationen upp till vecka 24, B) Incidensen av kliniskt signifikant CMV-infektion hos högriskpatienter, C) Incidensen av kliniskt signifikant CMV-infektion hos lågriskpatienter (observera att CMV-infektion och CMV-reakivering är två ord för samma tillstånd).

Mortaliteten oavsett orsak vid vecka 24 var 10,2 procent (95 % CI, 6,8 till 13,6) i letermovirgruppen och 15,9 procent i placebogrupper (95 % CI, 10,2 till 21,6) $p = 0,03$. Vid vecka 48 var mortaliteten oavsett orsak 20,9 procent (95 % CI, 16,2 till 25,6) i letermovirgruppen och 25,5 procent i placebogrupper (95 % CI, 18,2 till 32,5) vilket motsvarade en icke-signifikant skillnad ($p = 0,12$).

Post-hoc analyser av fas III-studien

I en *post-hoc* analys som nyligen publicerats i en vetenskaplig tidskrift av Ljungman et al [9] undersöktes risken att dö för patienter med eller utan CMV-reakivering vid vecka 48 efter HSCT med utgångspunkt i data från fas III-studien.

⁷ Patienter som avbröt behandling före vecka 24 av någon anledning eller där data saknades räknades in i det primära effektmåttet.

Tabell 2. Mortalitet till och med 48 veckor efter HSCT uppdelat på patienter med CMV-reaktivering (CS-CMV) och utan signifikant CMV-reaktivering (No CS-CMV).

	Letermovir (n = 325)			Placebo (n = 170)		
	n/N (%)	HR ^a (95% CI)	P Value	n/N (%)	HR ^a (95% CI)	P Value
CS-CMV (time dependent)	9/57 (15.8)	1.15 (0.56–2.37)	.71	22/71 (31.0)	2.34 (1.17–4.67)	.02
No CS-CMV (time dependent)	52/268 (19.4)	...		18/99 (18.2)	...	

För patienter som inte utvecklade CMV-reaktivering var mortaliteten oavsett orsak lika stor för patienter som behandlats med letermovir i jämförelse med ingen behandling (19,4 procent respektive 18,2 procent). Detta står i kontrast till patienter som fick en CMV-reaktivering där mortaliteten var högre för placebo-gruppen jämfört med patienter som fick behandling med letermovir innan CMV-reaktivering (31 procent respektive 15,8 procent). Skillnaden i mortalitet mellan patienter som fick en CMV-reaktivering och de som inte fick det var statistiskt signifikant i placebogruppen men inte i letermovirgruppen.

I denna ansökan har företaget även skickat in en analys baserad på data från Fas III-studien som visar att de patienter som behandlades med letermovir men som ändå utvecklade CMV-reaktivering gjorde det senare jämfört med de patienter i placebogruppen som fick CMV-reaktivering. Av de patienter som utvecklade CMV-reaktivering i letermovirgruppen gjorde 43,9 procent det innan vecka 14 (vilket var den tid som behandlingen med letermovir pågick), jämfört med 94,4 procent i placebogruppen, Tabell 3.

Tabell 3. Andel av patienterna som utvecklade CMV-reaktivering inom 14 veckor respektive mer än 14 veckor efter HSCT hos patienter behandlade med letermovir jämfört med placebo. Tabellen använder data från [9, 10].

Timing of cs-CMV	Letermovir subjects who developed cs-CMV % (N)	Placebo subjects who developed cs-CMV % (N)
Through week 14 post HSCT ("early")	43.9% (25/57)	94.4% (67/71)
Between week 14 and week 24 post HSCT ("late")	56.1% (32/57)	5.6% (4/71)

Real world evidence (RWE) av letermovir

I och med att letermovir används på kliniker runt om i världen och flera patienter har behandlats så finns RWE tillgänglig [11-16]. I denna ansökan har företaget inkluderat resultat från sex RWE-studier som presenterats som postrar på vetenskapliga konferenser (fyra från USA, en från Tyskland och en från Japan). Dessa studier följde patienter som genomgått en HSCT och behandlats med letermovir och uppföljningstiden var minst 100 dagar. Studierna styrker att letermovir sänker andelen patienter som utvecklar CMV-reaktivering upp till 100 dagar efter transplantation i olika bakgrundspopulationer, som även skiljer sig något i typ av HSCT och annan behandling.

Biverkningar

De vanligaste biverkningarna associerade med letermovir var GVHD, diarré, illamående, feber, utslag, kräkningar och hosta. De vanligaste anledningarna till att patienterna avbröt studien var att patienterna avled (11,4 procent) eller frivilligt drog sig ur studien (6,8 procent).

EMA-rapporten framhäver att andelen patienter som permanent avbröt behandlingen med letermovir på grund av biverkningar så var låg tyder på att biverkningarna var hanterbara hos de flesta patienterna.

TLV:s diskussion

TLV bedömer med stöd av klinisk expert att patientpopulationen i Fas III-studien är relevant för svenska förhållanden.

Fas III-studien visar att letermovir minskar andelen patienter som har fått en CMV-reaktivering jämfört med placebo 24 veckor efter HSCT. Efter att behandlingen med letermovir avslutats (vecka 14) ökar incidensen av CMV-reaktivering i letermovirgruppen (mellan vecka 14 och 24) men går inte upp till samma nivåer som i placebogruppen. RWE som företaget lämnat in visar att letermovir minskar andelen patienter som utvecklar CMV-reaktivering i olika patientpopulationer, vilket styrker att effekten på CMV-reaktivering är robust.

Letermovir ökar även andelen patienter som överlever upp till 24 veckor efter HSCT, jämfört med placebo. Vid 48 veckor efter HSCT finns fortfarande en trend mot skillnad i mortalitet mellan grupperna men den är inte statistiskt signifikant. Post hoc-analysen av *Ljungman et al.* visar dock att överlevnadsvinsten som behandling med letermovir ger framför allt ses hos de patienter som utvecklar CMV-reaktivering. En analys som företaget skickat in visar också att letermovir fördröjer CMV-reaktivering. Sammantaget tyder dessa data på att det är fördelaktigt att skydda patienterna från CMV-reaktivering tiden direkt efter transplantationen. En CMV-reaktivering som inträffar längre tid efter transplantation är förknippad med lägre mortalitet [1], vilket kan förklara hur behandling med letermovir kan ge upphov till en minskad mortalitet även för de patienter som får en CMV-reaktivering trots behandling.

Eftersom skillnaden i antalet dödsfall inte är signifikant efter 48 veckor är det osäkert hur stor effekten på mortalitet vid 48 veckor efter HSCT är. Fas III-studien var inte anpassad för att studera mortalitet vilket bidrar till att öka osäkerheten. TLV bedömer med stöd av klinisk expert anlitad i det tidigare ärendet (dnr 656/2018) att det finns en risk att bakomliggande faktorer kan ha varit obalanserade mellan patientgrupperna för detta utfallsmått. Mortaliteten som uppmättes i fas III-studien vid de olika observationstillfällena var ett samlat mått som redovisar antalet dödsfall oavsett orsak. Detta betyder att andelen dödsfall som rapporterades även inkluderade dödsfall som orsakats av den bakomliggande cancersjukdomen. Sammantaget finns det en stor osäkerhet i hur stor letermovirs effekt på mortaliteten vid 48 veckor efter HSCT är.

Det är sedan tidigare känt att den absoluta majoriteten, 98 procent, av CMV-reaktiveringarna sker inom 100 dagar efter en HSCT [6]. Risken att dö som är associerad med CMV-reaktiveringar vid senare tidpunkter är även betydligt lägre (HR upp till dag 60 är runt 20 och efter 60 dagar runt 2) [1]. TLV bedömer därför att det är troligt att en eventuell CMV-reaktivering efter det första året inte kommer att påverka överlevnaden för patientpopulationen nämnvärt. Det medför att de skillnader i kumulativ överlevnad som uppstått under det första året kvarstår därefter. Mortaliteten efter fas III-studiens avslut bör alltså vara densamma både hos de patienter som fått letermovir och de som fått placebo.

TLV:s bedömning:

TLV bedömer att letermovir har en positiv effekt både på CMV-reaktivering och på överlevnad upp till 48 veckor efter HSCT. RWE styrker resultaten från fas III-studien när det gäller letermovirs effekt på CMV-reaktivering. Även om effekten på mortalitet i fas III-studien inte var statistiskt signifikant efter 48 veckor styrker post hoc-analysen att letermovir har effekt på överlevnad genom att förskjuta tidpunkten för CMV-reaktivering till en period när patienten är mindre sårbar. TLV bedömer dock att det är osäkert hur stor effekten på mortalitet vid vecka 48 är, eftersom detta inte var ett primärt utfallsmått och studien därför inte var anpassad för att studera detta.

Överlevnaden efter avslutad fas III-studie bedöms vara oberoende av tidigare behandling med letermovir eftersom TLV bedömer att risken att patienter ska dö på grund av CMV-reaktivering mer än ett år efter HSCT är minimal.

2.4.2 Överlevnad efter avslutad fas III studie i den hälsoekonomiska modellen

En allogen HSCT kan i många fall bota patienter med maligna blodsjukdomar men tillståndet är också förknippat med livshotande komplikationer. I företagets hälsoekonomiska modell följs patienter upp över ett livstidsperspektiv. Därför behöver även överlevnaden för dessa patienter efter 48 veckor och senare tas i beaktande. Företaget antar att risken att dö efter det första året är likställd mellan Prevymis och ingen preventiv behandling.

För beräkning av överlevnaden för patienter som genomgått en HSCT efter det första året använder företaget en opublicerad studie [-----[17]-----

-----]
[-----

-----]



Figur 4. [-----
-----]

TLV:s diskussion

Det saknas enligt TLV:s anlitate expert en helhetsbild på överlevnad för svenska patienter som genomgått en HSCT, även om det finns data på enskilda specifika diagnoser.

TLV bedömer att patienternas demografi är jämförbara mellan [-----] och fas III-studien. Expert anlita av TLV bekräftar att patientpopulationen i [-----] är någorlunda jämförbar (ålder, diagnoser m. m.) med svenska förhållanden, dock kan överlevnaden enligt TLV:s expert vara något högre i den [-----] studien jämfört med vad vi ser i Sverige. Detta kan bero på hur avancerad grundsjukdomen är vid transplantation.

TLV:s bedömning:

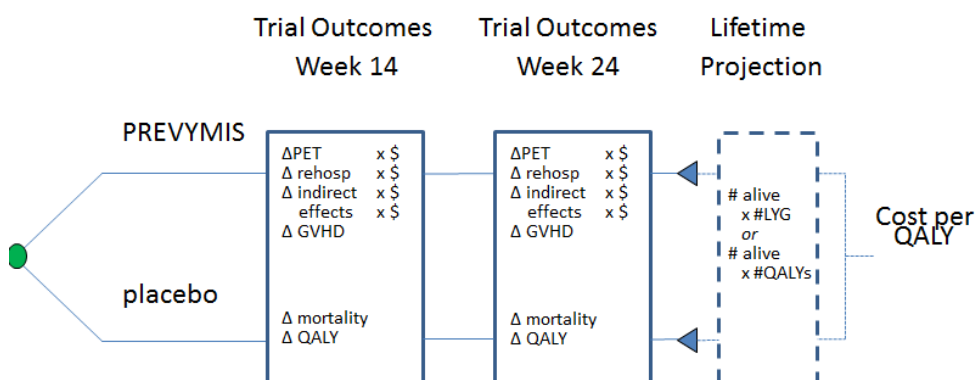
TLV bedömer att [-----] kan användas för att skatta överlevnad efter det första året för patienter som genomgått en HSCT i Sverige. Däremot bedömer TLV att överlevnaden kan vara något överskattad jämfört med en svensk patientpopulation.

3 Hälsoekonomi

Företaget har skickat in en hälsoekonomisk analys som till stor del liknar den som användes i tidigare ansökan för Prevymis (dnr: 656/2018). Det som skiljer i företagets hälsoekonomiska analys är nya antaganden som används för överlevande patienter ett år efter en allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT). I avsnittet 3.1.1 beskrivs detta närmare.

Den hälsoekonomiska analysen är ett beslutsträd där kostnader och effekt i form av kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs) för Prevymis beräknas i jämförelse med ingen preventiv behandling. Det senare beskrivs i fortsättningen som ”ingen behandling”. Analysen följer en genomsnittlig patient efter en HSCT över ett livstidsperspektiv. Behandling med Prevymis i jämförelse med ingen behandling resulterar i att färre sjukdomsrelaterade händelser och dödsfall inträffar. Detta resulterar i lägre sjukvårdsrelaterade kostnader och fler vunna levnadsår samt QALYs för Prevymis.

Dataunderlaget hämtas till största del från fas III-studien där patienterna i genomsnitt var 51 år vid studiens början [10]. Beslutsträdet är utformat att följa Prevymis behandlingseffekt genom att använda utfallsmåtten från studien som olika händelser en patient kan drabbas av. I studien var det primära effektmåttet CMV-reaktivering upp till vecka 24. I företagets grundscenari kan patienter drabbas av följande sjukdomsrelaterade händelser; CMV-reaktivering, CMV-sjukdom, CMV-relaterad återinläggning på sjukhus, opportunistisk infektion, *graft versus host disease* (GVHD) och dödsfall oavsett orsak. Antalet händelser som inträffar analyseras på gruppnivå. Det betyder att andelen patienter som drabbas av en CMV-reaktivering inte påverkar andra händelser i modelleringen.



Figur 5. Modellstruktur för beslutsträdet

Från fas III-studien använder företaget antalet dödsfall som inträffade vecka 14, 24 och 48 för att uppskatta andelen patienter som lever det första året. Det är skillnaden i andelen dödsfall mellan Prevymis och ingen behandling som är det drivande i analyserna. Efter ett år följs överlevande patienter upp över ett livstidsperspektiv utifrån en anpassad mortalitetsrisk som förklaras vidare i avsnitt 3.1.1. Kostnader och QALYs efterföljande år diskonteras med tre procent.

3.1 Effektmått

I företagets grundscenari är antalet sjukdomsrelaterade händelser, dödsfall och vårdrelaterade kostnader lägre för Prevymis i jämförelse med ingen behandling endast under det första året. Efter det första året antas överlevnad och livskvalitet vara desamma, oavsett om man tidigare behandlats med Prevymis eller inte. Skillnaden i andelen överlevande patienter mellan Prevymis och ingen behandling under det första året har en stor påverkan på kostnaden per vunnet QALY.

3.1.1 Klinisk effekt

Följande avsnitt är indelat i två delar; den första delen beskriver effektmåten som används det första året (upp till vecka 48) i företagets grundscenario. Den andra delen omfattar överlevnaden efter det första året över ett livstidsperspektiv.

Upp till ett år

Effektmåten som används från fas III-studien redovisas i Tabell 4. I företagets grundscenario används dataunderlaget från vecka 48 för att motsvara det första året.

Tabell 4. Kliniska effektmått vecka 14, 24 och 48 veckor

Effektmått	14 veckor		24 veckor		48 veckor	
	Prevymis %	Ingen behandling %	Prevymis %	Ingen behandling %	Prevymis %	Ingen behandling %
CMV-reakivering	6,5	40,2	17,2	42,4	17,2 ²	42,4 ²
CMV-sjukdom	0,3	1,3	1,8	2,1	1,8 ²	2,1 ²
Opportunistisk infektion	24,0	22,4	31,7	30,0	34,5	32,4
Graft versus host disease	39,4	41,8	49,8	54,1	58,5	60,6
CMV-relaterad återinläggning	0,6	7,1	2,8	7,6	3,1	8,8
Mortalitet oavsett orsak	4,8	6,7	10,2	15,9	20,9	25,5

¹ Upprepad sjukhusinläggning. ² Antas av företaget vara densamma som vid 24 veckor.

Företaget använder andelen patienter som drabbades av en CMV-reakivering vid vecka 48 (17,2 procent för Prevymis och 42,4 procent för ingen behandling) för att beräkna kostnaden av att behandla en CMV-reakivering. Detsamma gäller för andelen patienter som drabbas av en CMV-sjukdom, opportunistisk infektion och GVHD vilka används för att beräkna vårdrelaterade kostnader.

Företaget använder andelen dödsfall vid vecka 48 från fas III-studien för att uppskatta hur många patienter som lever upp till ett år efter en HSCT. Företaget antar att alla dödsfall som skedde det första året inträffade i genomsnitt sex månader efter transplantationen. Andelen dödsfall vid vecka 48 i fas III-studien var 20,9 procent för Prevymis. Andelen patienter som överlevt upp till ett år antas vara 79,1 procent ($100-20,9=79,1$ procent). Andelen dödsfall vid vecka 48 i fas III-studien var 25,9 procent för placebo. Andelen patienter som överlevt upp till ett år med ingen behandling antas vara 74,5 procent ($100-25,5=74,5$ procent).

Efter det första året

Andelen patienter som överlever det första året i företagets grundscenario följs upp över ett livstidsperspektiv. Efter ett år är den fortsatta risken att dö och livskvaliteten likställda mellan Prevymis och ingen behandling.

[-----]
-----]. Mortalitetsriskerna har tagits fram genom att beräkna relativa risker att dö i jämförelse med normalpopulationen. Företagets tillvägagångsätt att extrapolera den fortsatta överlevnaden redovisas i bilaga 2.

TLV:s diskussion

Upp till ett år

Det drivande i analyserna är skillnaden i antalet dödsfall mellan Prevymis och ingen behandling det första året, eftersom denna skillnad genererar fler vunna QALYs för Prevymis över ett livstidsperspektiv. Mot bakgrund av resonemanget i avsnitt 2.4.1, anser TLV att det är rimligt

att Prevymis kan ha en fördelaktig effekt på mortalitet. Detta dels genom att färre patienter drabbas av en CMV-reakivering och även genom att tiden till en CMV-reakivering skjuts fram, vilket leder till en minskad mortalitetsrisk. Det finns en osäkerhet kring mortaliteten vid vecka 48 eftersom skillnaden i andelen dödsfall inte är signifikant vid denna tidpunkt samt att den kliniska studien inte var designad för att studera detta utfallsmått. Mot bakgrund av detta redovisar TLV inget grundscenario utan istället känslighetsanalyser utifrån två scenarier. Det ena scenariot utgår från samma skillnad i andelen dödsfall mellan Prevymis och ingen behandling som i företagets grundscenario. I det andra scenariot har TLV ökat mortaliteten vid vecka 48 för Prevymis med tio procent.

Skillnaden mellan Prevymis och ingen behandling i andelen patienter som drabbades av en CMV-sjukdom, opportunistisk infektion och GVHD är ytterst liten. Denna skillnad har ingen betydande påverkan på kostnaden per vunnet QALY.

Efter det första året

TLV anser med stöd av anlita expert i ärendet att överlevnaden i [-----] troligtvis är något överskattad i jämförelse med svenska förhållanden. Vidare konstaterar TLV att företagets gamma-funktion troligtvis överskattar överlevnaden jämfört med dataunderlaget från [-----], de fem första åren. Därtill ger en gamma-funktion upphov till att överlevnadskurvan långsamt planar ut under en lång tid i jämförelse med andra parametriska funktioner som företaget har redovisat.

TLV har i sina analyser gjort mindre tekniska justeringar av företagets extrapolering. Detta påverkade inte resultatet nämnvärt.

Sammantaget anser TLV att överlevnaden efter det första året är överskattad, både i företagets och TLVs extrapolering. För att illustrera hur dessa osäkerheter påverkar resultatet har TLV ökat mortalitetsrisken för varje år efter det första året i känslighetsanalyser. TLV har även utfört en konservativ känslighetsanalys där alla patienter dör efter tio år.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att de effektmått som företaget utgår ifrån är relevanta för att utvärdera nyttan med Prevymis.

Mot bakgrund av osäkerheterna i Prevymis effekt på mortalitet vid vecka 48 redovisar TLV inget grundscenario utan utför istället flera känslighetsanalyser utifrån två olika scenarier.

TLV bedömer att företagets gamma-funktion troligtvis överskattar överlevnaden efter en HSCT. Vidare bedömer TLV att överlevnaden kan vara lägre i en svensk patientpopulation som genomgått HSCT, jämfört med den franska studien som gammafunktionen är baserad på. TLV redovisar därför flera känslighetsanalyser där mortalitetsriskerna efter det första året varierar.

3.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Den hälsorelaterade livskvaliteten hämtas från fas III-studien där den uppmättes med livskvalitetsinstrumentet EQ-5D. Livskvaliteten registrerades vid baslinjen första veckan efter HSCT och efter vecka 14, 24 samt 48 veckor. Livskvalitetsvikten vid baslinjen är ett sammanlagt viktat medelvärde både för Prevymis och ingen behandling. Företaget anger att den positiva trenden i livskvalitetsvikten vecka 14, 24 och 48 med fördel för Prevymis inte är signifikant.

Tabell 5. Livskvalitetsvikter vid olika tidpunkter

	Prevymis	Ingen behandling	Källa
Baslinje	0,649	0,649	[10]
Vecka 14	0,756	0,674	
Vecka 24 (6 månader)	0,757	0,689	
Vecka 48 (1 år)	0,813	0,733	
Efterföljande år	0,820	0,820	[18]

Företaget använder en livskvalitetsvikt på 0,820 för alla patienter som överlever längre än ett år. Denna livskvalitetsvikt hämtas från en studie av Leunis m.fl. som studerat livskvaliteten för överlevande patienter med akut myeloisk leukemi [18]. Av de totalt 92 patienter som svarade på EQ-5D-formuläret i studien hade cirka 58 procent genomgått en allogen HSCT, 32 procent kemoterapi och resterande tio procent en autolog⁸ HSCT. Livskvalitetsvikten på 0,820 motsvarar ett genomsnitt utifrån alla 92 patienter. I studien rapporterades livskvalitetsvikter på mellan 0,12 och 1,0 för samma hälsotillstånd.

Eventuella effekter på livskvaliteten relaterade till biverkningar är inte inkluderade i företagens grundscenario.

TLV:s diskussion

Det medför en osäkerhet i analysen att livskvaliteten inte delas upp mellan andelen patienter som utvecklar en CMV-reakivering och de som inte drabbas. Att livskvaliteten på gruppnivå är bättre för patienter som behandlats med Prevmis i jämförelse med ingen behandling kan delvis bero på att andelen patienter som återinläggs på sjukhus på grund av en CMV-reakivering är lägre.

TLV noterar att det fanns en stor spridning i uppmätt livskvalitet i studien av Leunis m.fl., detta bidrar med en osäkerhet eftersom det indikerar att livskvaliteten kan skilja sig mycket mellan olika individer. TLV har i en känslighetsanalys använt en livskvalitetsvikt efter ett år och framåt som motsvarar ett genomsnitt av den livskvalitet som uppmättes vecka 48 med Prevmis och ingen behandling.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att livskvalitetsvikterna för Prevmis och ingen behandling är representativa för den utvärderade indikationen. TLV noterar dock att skillnaden i livskvalitet mellan patienterna som får Prevmis och ingen behandling inte är signifikant.

Livskvalitetsvikten från studien av Leunis m.fl. baseras på en likvärdig patientpopulation och anses därför vara rimlig. TLV bedömer det som rimligt att livskvalitetsvinsten efter det första året är desamma för Prevmis och ingen behandling.

3.2 Kostnader och resursutnyttjande

3.2.1 Dosering av Prevmis

Enligt produktresumén ska Prevmis administreras en gång per dag i styrkan 240 mg eller 480 mg. Företaget uppskattar att 80 procent av patienterna som genomgår en HSCT i Sverige får ciklosporin administrerat vilket ger upphov till att den lägre styrkan av Prevmis på 240 mg behövs, se avsnitt 2.2.3. Resterande 20 procent av patienterna får istället den högre dosen på 480 mg. Företaget anger att användningen av ciklosporin efter HSCT är högre i Sverige i jämförelse med fas III-studien där användningen var 52 procent. Enligt TLV:s anlidade expert i förra ärendet (dnr: 656/218) är företagens antagande om användning av ciklosporin rimligt.

Enligt produktresumén ska behandling pågå i upp till 100 dagar eftersom risken för CMV-reakivering är som störst under denna tidsperiod. I företagens grundscenario används en behandlingstid på 69,4 dagar som baseras på den genomsnittliga behandlingstiden i fas III-studien. Av de totalt 69,4 dagar behandlades patienterna intravenöst i 3,74 dagar inom slutenvården och resterande 65,63 dagar peroralt på en öppenvårdsmottagning. Behandlingstiden var inte 100 dagar i fas III-studien eftersom patienter som påvisades ha en CMV-reakivering avbröt den preventiva behandlingen vilket är i enlighet med produktresumén.

⁸ Patientens egna stamceller används

3.2.2 Kostnader för läkemedlet

Prevymis tillhandahålls i tablettform med 28 tabletter i en förpackning och som infusionsvätska med engångsdoser på 240 mg och 480 mg. Ansökt pris är 41 974,88 kronor (AUP) för en förpackning med 28 tabletter à 240 mg och 83 259,25 kronor (AUP) för 28 tabletter à 480 mg. Priset för en infusionsvätska 240 mg är 1693,90 kronor (AUP) motsvarande 3 340,646 kronor (AUP) för 480 mg. Läkemedelskostnaden per dag (AUP) redovisas i Tabell 6.

Den totala läkemedelskostnaden för Prevymis per patient och dag uppgår till 1 800 kronor (AUP) vilken baseras på ett sammanlagt viktat värde av styrka samt administreringsform utifrån fas III-studien. Den totala läkemedelskostnaden uppgår till cirka 125 000 kronor baserat på 69,4 behandlingsdagar och cirka 180 000 kronor utifrån 100 behandlingsdagar.

Tabell 6. Läkemedelskostnad per dag, 69,4 dagar och 100 dagar för Prevymis

Beredningsform	Prevymis (SEK)
240 mg tablett	1 499 kr
240 mg infusionsvätska	1 693 kr
480 mg tablett	2 973 kr
480 mg infusionsvätska	3 341 kr
Viktad kostnad per dag utifrån användning av ciklosporin och antal dagar i slutenvård respektive öppenvård baserat på fas III-studien	1 800 kr
Total läkemedelskostnad baserat på 69,4 behandlingsdagar	124 885 kr
Total läkemedelskostnad baserat på 100 behandlingsdagar	180 027 kr

3.2.3 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Utöver läkemedelskostnaden för Prevymis tillkommer kostnader för preemtiv behandling (PET) som administreras för att behandla en CMV-reaktivering, kostnader för CMV-relaterad återinläggning, CMV-sjukdom och Graft versus host disease (GVHD). Kostnaden per händelse redovisas i Tabell 7 och har multiplicerats med andelen som drabbas av respektive händelse utifrån Tabell 4 i avsnitt 3.1.1.

Tabell 7. Vårdrelaterade kostnader för patienter med Prevymis och ingen behandling

	Kostnad per händelse	Källa
Preemtiv behandling (PET)	37 009 kr	Fas III-studien och antagande
CMV-relaterad återinläggning	50 217 kr	Baserat på KPP databasen ICD-10 kod B25.
CMV-sjukdom	37 009 kr	Antas vara densamma som den totala kostnaden för PET
Graft versus host disease (GVHD)	3 858 kr	Baserat på behandling med metylprednisolon 2 mg/kg användes för en patient på 76,6 kg med ett antagande om en behandlingstid på 40 dagar

Kostnaden för PET antas vara samma som kostnaden för de antivirala medel som används inom slutenvården och öppenvården i Sverige för att behandla en CMV-reaktivering. Företaget använder en läkemedelskostnad för ganciklovir för slutenvården och valganciklovir för öppenvården. I fas III-studien var medianantal behandlingsdagar 35,5 dagar. Företaget antar, med stöd av en svensk anlitad expert, att 14 av dessa dagar är inom slutenvården och resterande 21,5 dagar är öppenvård. Den genomsnittliga viktade kostnaden per dag uppgår till 2 384 kronor för ganciklovir i slutenvården och totalt 169 kronor per dag för valganciklovir inom öppenvården. Företaget uppskattar att den totala läkemedelskostnaden för att behandla en CMV-reaktivering är 37 009 kronor. Företaget antar att kostnaden för att behandla en CMV-sjukdom är densamma som för att en CMV-reaktivering.

Kostnaden för en CMV-relaterad återinläggning antas vara 50 217 kronor och motsvarar en total kostnad för en sjukhusinläggning. Kostnadsposten är hämtad från KPP-databasen utifrån

DRG-koden B25. I Tabell 4 redovisas andelen patienter med Prevymis och ingen behandling som återinläggs på sjukhus en gång under 48 veckor.

3.2.4 Indirekta kostnader

Företaget har inte inkluderat indirekta kostnader i den hälsoekonomiska analysen.

TLV:s diskussion

TLV konstaterar att läkemedelskostnaderna för Prevymis till stor del beror på om patienten utvecklar en CMV-reaktivering eller inte eftersom patienten avslutar behandlingen om CMV-reaktivering inträffar. För patienter som inte utvecklar en CMV-reaktivering kommer läkemedelskostnaderna att vara högre i jämförelse med företagets grundscenario eftersom behandlingen ska pågå upp till 100 dagar. För att ta hänsyn till andelen patienter som utvecklar en CMV-reaktivering är det rimligt att utgå från genomsnittet av antalet behandlingsdagar med Prevymis i fas III-studien. TLV anser därmed att 69,4 behandlingsdagar i företagets grundscenario är rimligt.

TLV anser att kostnaderna som relateras till PET är rimliga och baseras på relevanta källor. Det framgår inte i underlaget om CMV-relaterad återinläggning som rapporterades i fas III-studien beror på CMV-reaktivering eller CMV-sjukdom. Denna sjukvårdskostnad har däremot endast liten påverkan på resultatet och TLV har därför inte beaktat kostnaden i känslighetsanalyser.

Kostnaden för att behandla GVHD är troligtvis underskattad i företagets grundscenario eftersom endast läkemedelskostnader för att behandla detta tillstånd har inkluderats. Om alla kostnader relaterade till GVHD skulle inkluderas, är det rimligt att det inte påverkar resultatet nämnvärt. Detta eftersom det endast inträffade cirka två procent färre GVHD för patienter med Prevymis i jämförelse med ingen behandling.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det är rimligt att utgå från 69,4 behandlingsdagar med Prevymis. Detta för att återspegla den genomsnittliga läkemedelskostnaden inklusive den andel patienter som utvecklar en CMV-reaktivering och behöver avsluta behandling med Prevymis.

Kostnader för att behandla övriga sjukdomsrelaterade händelser har endast en liten påverkan på kostnaden per vunnet QALY.

4 Resultat

I företagets grundscenario uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 231 000 kronor för behandling med Prevymis.

Företagets grundscenario redovisas i stycke 4.1.1 och känslighetsanalyser i stycke 4.1.3.

TLV bedömer att Prevymis effekt på mortalitet vid vecka 48 är förenat med osäkerhet. Efter det första året är överlevnaden likställd mellan Prevymis och ingen behandling. TLV bedömer att det är mycket osäkert hur länge patienter inom den utvärderade indikationen lever efter det första året. Mot bakgrund av detta redovisar TLV inget grundscenario utan istället ett spann på kostnaden per vunnet QALY utifrån två scenarier med känslighetsanalyser.

TLV:s scenarier och känslighetsanalyser redovisas i stycke 4.2.1.

4.1 Företagets grundscenario

4.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

Följande antaganden är centrala i företagets grundscenario.

- Livstidsperspektiv (30 år).
- Andelen dödsfall vid vecka 14, 24 och 48 avgör mortaliteten under det första året.
- Efter det första året antas överlevnaden vara densamma oavsett behandling, dock förhöjd jämfört med normalbefolkningen.
- Behandlingslängd på 69,4 dagar.
- Behandlingskostnaden för Prevymis är en viktad kostnad baserad på användning av ciklosporin samt val av administreringsform.

4.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

I Tabell 8 redovisas resultatet i företagets grundscenario för jämförelse mot ingen behandling. I företagets grundscenario uppgår kostnaden per QALY till cirka 231 000 kronor.

Tabell 8. Resultat i företagets grundscenario

	Prevymis	Ingen behandling	Skillnad
Preventiv behandling	124 885 kr	-	124 885 kr
PET	6 366 kr	15 692 kr	-9 326 kr
Övriga sjukvårdskostnader	4 467 kr	7 545 kr	-3 079 kr
Kostnader, totalt	135 717 kr	23 237 kr	112 480 kr
Levnadsår	9,12	8,61	0,51
QALYs	7,47	6,98	0,49
Kostnader per vunnet QALY exklusive indirekta kostnader			231 401 kr

4.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Företaget har redovisat ett flertal känslighetsanalyser där en parameter har varierats i taget. Företagets känslighetsanalyser illustrerar att andelen dödsfall för Prevymis och ingen behandling upp till vecka 48 är den parameter som har störst påverkan på kostnaden per vunnet QALY.

4.2 TLV:s analyser

Det drivande i TLV:s och företags analyser är skillnaden i andelen dödsfall vecka 48 samt antagandet om hur länge en patient lever efter det första året. TLV bedömer att det råder osäkerhet i Prevymis effekt på mortalitet vid vecka 48.

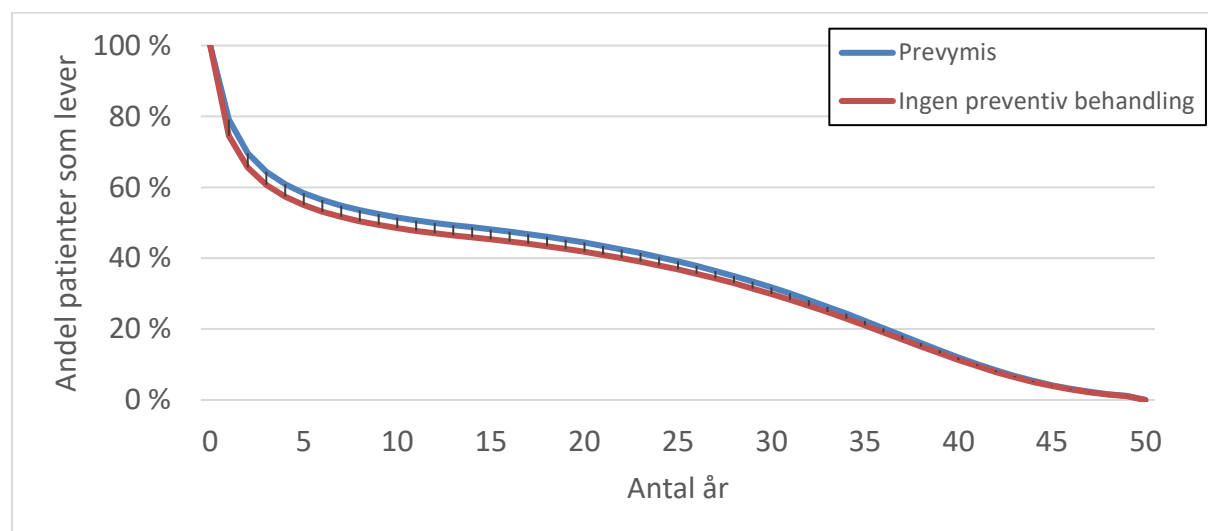
Efter det första året är mortalitetsrisken och livskvaliteten oberoende av behandling. TLV bedömer att överlevnaden efter det första året är överskattad, både i företags och TLVs extrapolering. Detta eftersom överlevnaden i [-----] bedöms vara något bättre i jämförelse med svenska förhållanden samt att extrapoleringsfunktionen inte överensstämmer med datapunkterna från denna studie. Eftersom skillnaden i andelen dödsfall vid vecka 48 kvarstår i extrapoleringen över ett livstidsperspektiv, bidrar detta med osäkerheter hur stor nytta med Prevymis är.

Mot bakgrund av dessa osäkerheter redovisar TLV inget grundscenario. TLV redovisar istället känslighetsanalyser utifrån två olika scenarier:

- Det första scenariot baseras på samma antaganden som företags grundscenario.
- I det andra scenariot har TLV ökat andelen dödsfall med Prevymis vecka 48 med tio procent (från 20,99 procent till 22,99 procent). Detta resulterar i att skillnaden i andelen dödsfall mellan Prevymis och ingen behandling minskar med cirka 45 procent.

Utifrån dessa scenarier redovisar TLV ett spann på kostnaden per vunnet QALY.

TLV har i sina analyser gjort mindre tekniska justeringar av företags extrapolering. Detta resulterade i att kostnaden per vunnet QALY blev något lägre i jämförelse med företags grundscenario. I Figur 6 redovisas andelen patienter som lever varje år utifrån TLV:s första scenario.



Figur 6. Andel patienter som lever efter en transplantation med Prevymis och ingen behandling

I TLV:s första scenario lever patienter som behandlats med Prevymis i genomsnitt 17 år efter en HSCT, motsvarande siffra är 16 år med ingen behandling. Skillnaden i antalet vunna levnadsår med Prevymis och ingen behandling uppstår eftersom det är fler patienter med Prevymis som överlevt det första året.

4.2.1 TLV:s känslighetsanalyser

I TLV:s känslighetsanalyser redovisas olika konservativa scenarier för att hantera den osäkerhet som råder gällande överlevnaden efter ett år och över ett livstidsperspektiv. I Tabell 9 och

Tabell 10 redovisas resultatet av TLV:s känslighetsanalyser utifrån den justerade extrapoleringen av överlevnaden. Utifrån TLV:s båda scenarier är kostnaden per vunnet QALY i ett spann mellan cirka 196 000 och 557 000 kronor.

Tabell 9. TLV:s känslighetsanalyser utifrån scenario 1

Utgångsscenario		Variation (inputvärde)	Skillnad kostnader	Skillnad QALYs	Kostnaden per vunnet QALY
Scenario 1: Prevymis mortalitet 20,90 % vid vecka 48			112 480 kr	0,57	195 729 kr
Ingen behandling mortalitet vecka 48	25,50 %	-10 % (22,95 %)	112 480 kr	0,30	372 289 kr
Mortalitetsrisk efter ett år (densamma för Prevymis och ingen behandling)	Baseras på en gammafunktion	10 procent högre mortalitetsrisk varje år för Prevymis och ingen behandling		0,55	204 912 kr
		50 procent högre mortalitetsrisk varje år för Prevymis och ingen behandling		0,49	243 544 kr
		Alla patienter dör efter 10 år		0,49	373 230 kr
Livskvalitetsvikt efter ett år	0,820	Ett genomsnitt av livskvaliteten som uppmättes vecka 48 för Prevymis och ingen behandling (0,773)		0,55	205 587 kr

Tabell 10. TLV:s känslighetsanalyser utifrån scenario 2

Utgångsscenario		Variation (inputvärde)	Skillnad kostnader	Skillnad QALYs	Kostnaden per vunnet QALY
Scenario 2: Prevymis mortalitet 22,99 % vid vecka 48			112 480 kr	0,35	320 537 kr
Mortalitetsrisk efter ett år (densamma för Prevymis och ingen behandling)	Baseras på en gammafunktion	10 procent högre mortalitetsrisk varje år för Prevymis och ingen behandling	112 480 kr	0,34	333 909 kr
		50 procent högre mortalitetsrisk varje år för Prevymis och ingen behandling		0,29	388 736 kr
		Alla patienter dör efter 10 år		0,20	557 432 kr
Livskvalitetsvikt efter ett år	0,820	Ett genomsnitt av livskvaliteten som uppmättes vecka 48 för Prevymis och ingen behandling (0,773)			0,34

Utöver TLV:s känslighetsanalyser redovisar TLV ytterligare en analys där flera antaganden varierar samtidigt. TLV har i en analys utgått från följande antaganden:

- Mortaliteten med Prevymis är tio procent högre (22,99 procent)
- Alla patienter dör efter tio år.
- Livskvalitetsvikten efter ett år och framåt är 0,773 vilket är ett genomsnitt av livskvaliteten som uppmättes vecka 48 för Prevymis och ingen behandling

I denna analys uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 576 000 kronor.

4.2.2 Osäkerhet i resultaten

TLV bedömer att osäkerheterna i företagens och TLV:s analyser främst omfattar den skillnad i andelen dödsfall mellan Prevymis och ingen behandling som antas det första året samt hur

överlevnaden ser ut för patienter som genomgår en HSCT när mer än ett år förflutit efter transplantation. Nedan presenteras osäkerheterna gällande de viktigaste parametrarna separat.

Upp till ett år

TLV bedömer att det råder osäkerheter avseende skillnaden i andel dödsfall upp till vecka 48 mellan Prevymis och ingen behandling. Skillnaden i andel dödsfall var signifikant vecka 24, däremot inte vid vecka 48. TLV bedömer att det är relevant att inkludera en numerisk skillnad i andelen dödsfall till fördel för Prevymis vilken sedan extrapoleras över en livstid. På grund av att fas III-studien inte var designad för att studera mortalitet kan det mindre patientantalet vecka 48 vara en bidragande orsak till att skillnaden inte var signifikant. I TLV:s andra scenario har andelen dödsfall med Prevymis höjts med tio procent för att ta hänsyn till att skillnaden inte var signifikant vecka 48. I detta scenario är spannet på kostnaden per vunnet QALY cirka 100 000 till 200 000 kronor högre i jämförelse med känslighetsanalyserna utifrån det första scenariot. TLV kan baserat på det underlag som inkommit i ärendet inte bedöma vilket scenario som är mest rimligt att utgå ifrån.

Överlevnad efter det första året

TLV bedömer att det föreligger mycket höga osäkerheter avseende överlevnaden efter det första året. Däremot är överlevnaden troligtvis bättre jämfört med TLV:s konservativa analys som antar att alla patienter dör efter tio år. I denna analys är kostnaden per vunnet QALY cirka 370 000 kronor utifrån det första scenariot och cirka 560 000 kronor i det andra scenariot.

Livskvalitetsvikten efter det första året

TLV anser att livskvaliteten på 0,820 är osäker eftersom det fanns en stor spridning i uppmätt livskvalitet i studien av Leunis m.fl. TLV har i en konservativ analys antagit en lägre livskvalitet efter ett år utöver antagandet att alla patienter dör efter tio år. I denna analys är kostnaden per vunnet QALY något högre, cirka 576 000 kronor i jämförelse med känslighetsanalysen där endast antagandet om en kortare livslängd görs.

4.3 Budgetpåverkan

Företaget uppskattar med stöd från en svensk anlita expert att cirka 200 HSCT genomförs varje år i Sverige varav majoriteten av patienterna är seropositiva. [-----]. År 2019 har försäljningen för Prevymis uppgått till 1,4 miljoner kronor, detta motsvarade cirka 11 patienter.

TLV:s diskussion

TLV anser att det är rimligt att majoriteten av alla seropositiva patienter som genomgår en HSCT kommer att få tillgång till Prevymis om det ingår i högkostnadsskyddet. Baserat på en av TLV:s tidigare anlita expert genomförs årligen cirka 250 HSCT i Sverige, varav majoriteten av dessa är en CMV-seropositiv mottagare. TLV uppskattar en budgetpåverkan med Prevymis på mellan 25 miljoner och 35 miljoner kronor per år utifrån ett patientantal på mellan 200 till 250 och en genomsnittlig behandlingstid på 69,4 dagar.

4.4 Samlad bedömning av resultaten

TLV konstaterar att det drivande i TLV:s och företagets analyser är skillnaden i andelen dödsfall mellan Prevymis och ingen behandling vid vecka 48 samt hur länge patienterna lever efter att det första året har passerat. TLV anser att det är rimligt att Prevymis kan ha en effekt på mortalitet. Detta dels genom att färre patienter drabbas av en CMV-reakivering och även genom att tiden till en CMV-reakivering skjuts fram, vilket ger upphov till en lägre mortalitetsrisk. TLV anser däremot att det är osäkert hur stor denna effekt är jämfört med ingen behandling.

Efter det första året är mortalitetsrisken och livskvaliteten oberoende av behandling. TLV bedömer att överlevnaden efter det första året är överskattad, både i företags och TLVs extrapolering. Detta eftersom överlevnaden i [-----] bedöms vara något bättre i jämförelse med svenska förhållanden samt att extrapoleringsfunktionen inte överensstämmer med datapunkterna från denna studie. Eftersom skillnaden i andelen dödsfall vid vecka 48 kvarstår i extrapoleringen över ett livstidsperspektiv, bidrar detta med osäkerheter hur stor nyttan med Prevymis är.

Mot bakgrund av osäkerheterna i andelen dödsfall vid vecka 48 och överlevnaden efter det första året, redovisar TLV inget grundscenario. TLV redovisar istället ett spann på kostnaden per vunnet QALY utifrån känslighetsanalyser som baseras på två olika scenarier. I TLV:s analys är kostnaden per vunnet QALY mellan cirka 196 000 och 557 000 kronor. TLV redovisar även en känslighetsanalys när flera konservativa antaganden används samtidigt. I denna analys är kostnaden per vunnet QALY cirka 580 000 kronor. Sammanfattningsvis bedömer TLV att kostnaden för Prevymis är rimlig i förhållande till den nytta som behandlingen ger.

5 Subvention och prisnivåer i andra länder

5.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

I Kanada har CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) rekommenderat att Prevymis ska subventioneras under förutsättningar att priset sänks [11]. CADTH konstaterade att det rådde stora osäkerheter gällande Prevymis effekt på mortalitet och hur den långsiktiga skillnaden i överlevnad hade extrapolerats i företags analys. Vidare bedömde CADTH att överlevnaden efter studiedatans längd var överskattad med fördel för Prevymis eftersom mortalitetsrisken var baserat på ett register som endast inkluderade överlevande HSCT patienter. För att ta hänsyn till detta utförde CADTH en egen analys där mortaliteten för från vecka 24 upp till tre år var nedjusterad. Detta resulterade i en kostnad per vunnet QALY på 51 052 kanadensiska dollar (CAD).

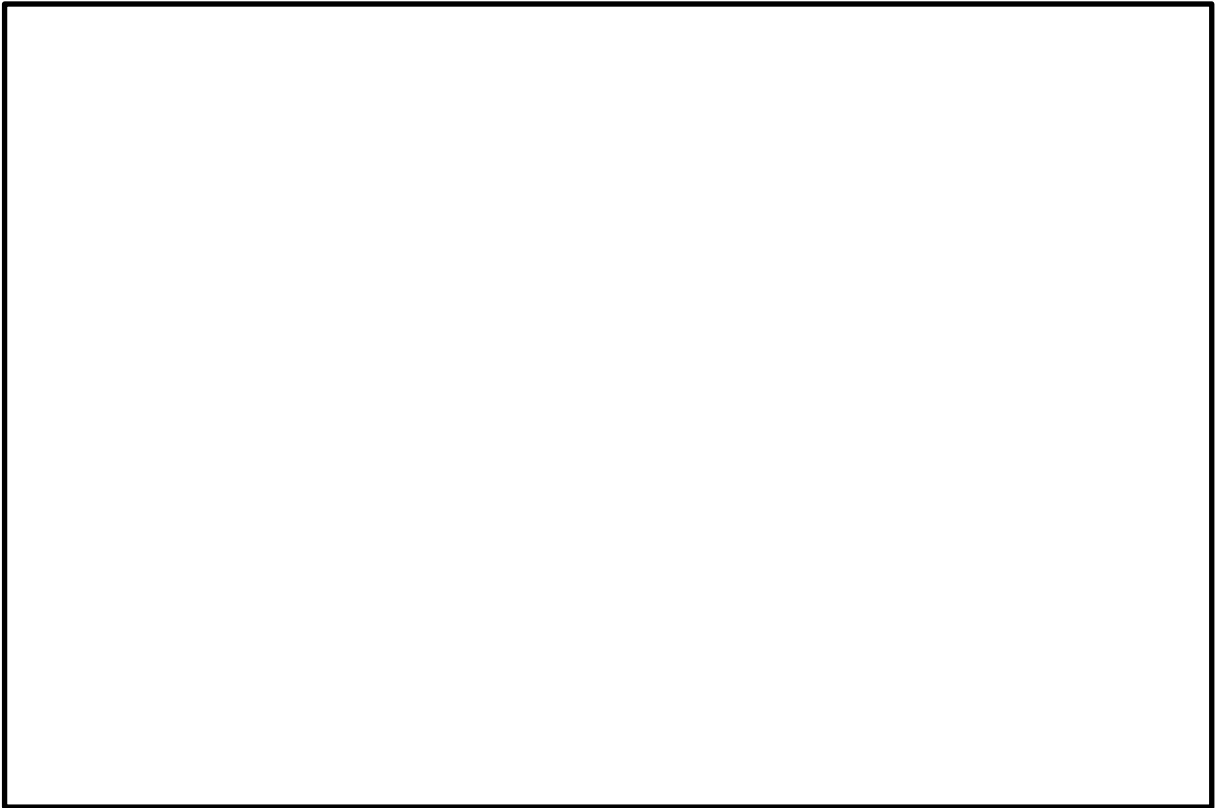
Prevymis är rekommenderat av NICE (National Institute for Health and Care Excellence) för användning inom godkänd indikation sedan juli 2019 genom ett "patient-access scheme". NICE påpekade att det fanns osäkerheter gällande Prevymis effekt på mortalitet, strukturen av den hälsoekonomiska modellen och livskvalitetsvinsten med Prevymis.

5.2 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder

Av TLV:s instruktion (2007:1206) framgår att myndigheten ska jämföra prisnivån i Sverige med prisnivån i andra länder för relevanta produkter på läkemedelsområdet. Detta är en del av TLV:s bakgrundsanalyser och avser den internationella marknaden för aktuell produkt.

Information om eller jämförelser med andra länders priser är inte ett beslutskriterium för TLV utan syftar till att fördjupa förståelsen för marknaden och stödja arbetet med att säkerställa fortsatt god tillgång till läkemedel inom förmånerna. Inom ramen för bakgrundsanalysen är information om bl.a. pris, försäljningsvolym och subventionsstatus i andra jämförbara länder värdefull.

Vi har bitt företaget att lämna tillgänglig information om senaste aktuella priser, godkända indikationer, försäljningsvolym, samt subventionsstatus för deras produkt i jämförbara länder. Nedan följer de uppgifter som företaget har lämnat in.



6 Regler och praxis

6.1 Den etiska plattformen

I förarbetena anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen – att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

En sammanvägning görs av de tre principerna vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling. En högre kostnad per QALY kan i regel accepteras när svårighetsgraden är hög eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

6.2 Författningstext m.m.

Grunder för den etiska plattformen framgår av 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). Denna paragraf och andra aktuella bestämmelser framgår av bilaga 1.

7 Sammanvägning

Cytomegalovirus (CMV) ligger latent i kroppen hos de flesta människor och kan aktiveras när immunförsvaret är nedsatt. Patienter som genomgått en allogen hematopoetisk stamcells-transplantation (HSCT) har på grund av detta en hög risk för CMV-reakivering. En sådan CMV-reakivering är förknippad med en högre mortalitet och ökad sjuklighet. CMV-reakivering kan också leda till det svårare tillståndet CMV-sjukdom, vilket dock är ovanligt med nuvarande behandling.

Prevymis innehåller den aktiva substansen letermovir och är avsett som preventiv behandling mot CMV-reakivering och CMV-sjukdom hos vuxna CMV-seropositiva mottagare av en HSCT.

TLV bedömer att svårighetsgraden för CMV-reakivering för patienter inom hela indikationen är hög. Bedömningen baseras på att risken att utveckla CMV-reakivering är hög och att tillståndet CMV-reakivering är förknippat med sämre livskvalitet och ökad mortalitet. I bedömningen tar TLV även hänsyn till att den preemtiva behandlingen som används idag i klinisk praxis har uttalade biverkningar och att dessa patienter är extra sårbara på grund av sin bakgrundssjukdom.

Letermovir har i kliniska studier visats ha bättre effekt än placebo på det primära effektmåttet kliniskt signifikant CMV-reakivering 24 veckor efter HSCT. Mortaliteten (oavsett orsak) var lägre i letermovirgruppen jämfört med placebo. Skillnaden var statistiskt signifikant efter 24 men inte efter 48 veckor. Real world evidence (RWE) styrker resultaten från fas III-studien när det gäller letermovirs effekt på CMV-reakivering. Post-hoc analyser visade att överlevnadsvinsten framför allt sker hos letermovir-behandlade patienter som får en CMV-reakivering, samt att de som får en CMV-reakivering när de behandlas med letermovir får det senare än patienter som behandlades med placebo.

Sammantaget bedömer TLV att letermovir minskar både andelen patienter som får en CMV-reakivering och mortaliteten upp till 48 veckor efter HSCT. Även om skillnaden i mortalitet inte var statistiskt signifikant efter 48 veckor i fas III-studien så styrker post hoc-analyserna att letermovir har en effekt på överlevnad genom att förskjuta tidpunkten för CMV-reakivering till en period när patienten är mindre sårbar.

TLV bedömer däremot att det är osäkert hur stor effekten på mortalitet vid 48 veckor efter HSCT är, eftersom skillnaden inte var statistiskt signifikant. Mortalitet var inte heller ett primärt utfallsmått och studien var därför inte anpassad för att studera detta, vilket bidrar med ytterligare osäkerhet. Vidare bedömer TLV att den opublicerade studie som företaget använt för att uppskatta överlevnaden efter det första året [-----] kan användas men att överlevnaden kan vara något överskattad jämfört med en svensk patientpopulation.

Det relevanta jämförelsealternativet bedöms vara ingen preventiv behandling. Den preventiva behandlingen som finns tillgänglig i form av ganciklovir och valganciklovir används inte i svensk klinisk praxis på grund av uttalade biverkningar.

Ansökt pris för Prevymis är 41 974,88 kronor (AUP) för en förpackning med 28 tabletter à 240 mg styck och 83 259,25 kronor (AUP) för 28 tabletter à 480 mg styck. Pris för koncentrat till infusionsvätska 240 mg är 1693,448 kronor (AUP) motsvarande 3340,646 kronor (AUP) för 480 mg.

TLV bedömer att en behandlingstid på 69,4 dagar för Prevymis är rimlig att utgå ifrån. Detta för att återspegla den genomsnittliga användningen av Prevymis i fas III-studien där patienter avslutade behandlingen om CMV-reakivering inträffade. I fas III-studien behandlades patienterna intravenöst i 3,74 dagar och resterande 65,63 dagar peroralt. TLV anser att företagens antagande att 80 procent av patienterna behandlas med styrkan 480 mg och resterande 20

procent med 240 mg är rimligt. Baserat på dessa antaganden uppgår den totala genomsnittliga läkemedelskostnaden per patient och behandlingstillfälle till cirka 125 000 kronor.

Företaget har lämnat in en hälsoekonomisk analys där kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår uppgår till cirka 231 000 kronor i grundscenariot.

TLV bedömer som beskrivits ovan att Prevymis effekt på mortalitet vid vecka 48 är förenat med osäkerhet. Efter det första året är risken att dö och livskvaliteten oberoende av behandling. TLV bedömer att överlevnaden efter det första året är överskattad, både i företagets och TLVs extrapolering. Detta eftersom överlevnaden i studien [-----] bedöms vara något bättre i jämförelse med svenska förhållanden samt att extrapoleringsfunktionen inte överensstämmer med datapunkterna från denna studie. Eftersom skillnaden i andelen dödsfall vid vecka 48 kvarstår i extrapoleringen över ett livstidsperspektiv, bidrar detta med osäkerhet i hur stor nyttan med Prevymis är.

Mot bakgrund av dessa osäkerheter redovisar TLV inget grundscenario utan istället ett spann på kostnaden per vunnet QALY utifrån två scenarier med flera känslighetsanalyser. I TLV:s analyser är kostnaden per vunnet QALY i ett spann mellan cirka 196 000 och 557 000 kronor. TLV redovisar även en känslighetsanalys när flera konservativa antaganden används samtidigt. I denna analys är kostnaden per vunnet QALY cirka 580 000 kronor. Vid en samlad bedömning och utifrån sjukdomens svårighetsgrad bedöms kostnaden för Prevymis som rimlig i förhållande till den nytta Prevymis ger patienten.

Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Prevymis ska ingå i läkemedelsförmånerna. Ansökan ska därför bifallas.

8 Referenser

- [1] M. L. Green, W. Leisenring, H. Xie, T. C. Mast, Y. Cui, B. M. Sandmaier, *et al.*, "Cytomegalovirus viral load and mortality after haemopoietic stem cell transplantation in the era of pre-emptive therapy: a retrospective cohort study," *Lancet Haematol*, vol. 3, pp. e119-27, Mar 2016.
- [2] Läkemedelsverket, "Farmakologisk behandling av cytomegalovirusinfektioner - uppdaterad rekommendation," ed. <https://www.lakemedelsverket.se/globalassets/dokument/behandling-och-forskrivning/behandlingsrekommendationer/behandlingsrekommendation/behandlingsrekommendation-cytomegalvirus.pdf>, 2010.
- [3] J. H. Young, B. R. Logan, J. Wu, J. R. Wingard, D. J. Weisdorf, C. Mudrick, *et al.*, "Infections after Transplantation of Bone Marrow or Peripheral Blood Stem Cells from Unrelated Donors," *Biol Blood Marrow Transplant*, vol. 22, pp. 359-370, Feb 2016.
- [4] A. E. Broers, R. van Der Holt, J. W. van Esser, J. W. Gratama, S. Henzen-Logmans, V. Kuenen-Boumeester, *et al.*, "Increased transplant-related morbidity and mortality in CMV-seropositive patients despite highly effective prevention of CMV disease after allogeneic T-cell-depleted stem cell transplantation," *Blood*, vol. 95, pp. 2240-5, Apr 1 2000.
- [5] W. G. Nichols, L. Corey, T. Gooley, C. Davis, and M. Boeckh, "High risk of death due to bacterial and fungal infection among cytomegalovirus (CMV)-seronegative recipients of stem cell transplants from seropositive donors: evidence for indirect effects of primary CMV infection," *J Infect Dis*, vol. 185, pp. 273-82, Feb 1 2002.
- [6] P. Teira, M. Battiwalla, M. Ramanathan, A. J. Barrett, K. W. Ahn, M. Chen, *et al.*, "Early cytomegalovirus reactivation remains associated with increased transplant-related mortality in the current era: a CIBMTR analysis," *Blood*, vol. 127, pp. 2427-38, May 19 2016.
- [7] Läkemedelsverket, "Farmakologisk behandling av cytomegalovirusinfektioner – bakgrundsdokumentation," ed. <https://www.lakemedelsverket.se/globalassets/dokument/behandling-och-forskrivning/behandlingsrekommendationer/bakgrundsdokument/bakgrundsdokumentation-cytomegalvirus.pdf>, 2010.
- [8] C. f. M. P. f. H. U. (CHMP), "Assessment report Prevymis," https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/prevymis-epar-public-assessment-report_en.pdf2017.
- [9] P. Ljungman, M. Schmitt, F. M. Marty, J. Maertens, R. F. Chemaly, N. A. Kartsonis, *et al.*, "A Mortality Analysis of Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus (CMV) in CMV-seropositive Recipients of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation," *Clin Infect Dis*, vol. 70, pp. 1525-1533, Apr 10 2020.
- [10] F. M. Marty, P. Ljungman, R. F. Chemaly, J. Maertens, S. S. Dadwal, R. F. Duarte, *et al.*, "Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation," *N Engl J Med*, vol. 377, pp. 2433-2444, Dec 21 2017.
- [11] S. M.-L. Derigs P, Schnitzler P, Müller-Tidow C, Dreger P, Schmitt M, "Real-world data on letermovir prophylaxis for Cytomegalovirus reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a single center experience," Poster # B178 @ EBMT 2019 Frankfurt, Poster2019.
- [12] S. T. Foolad F, Handy WV, Khawaja F, Aitken SL, Chemaly RF, "A single center experience of letermovir for the prevention of CMV infection in CMV-seropositive allogeneic cell transplant recipients," Transplantation & Cellular Therapy Meeting; 2019 Feb20-24; Abstract # 396; Houston, TX2019.
- [13] B. M. Kondiyanplakkal RP, Guarneri D, Soave R, Drelick A, Shore T, Gergis U, Mayer S, Phillips A, Hsu J, Walsh TJ, Small CB, van Besien K, "Efficacy of Letermovir Prophylaxis in Cytomegalovirus-Seropositive Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients Receiving In-Vivo T-cell Depletion."

- [14] P. I. Lau C, Maloy MA, Naputo K, Afuye A, Devlin SM, Bhatt V, Giralt SA, Jakubowski AA, Papadopoulos EB, Perales M, Shaffer BC, Seo SK, Papanicolaou GA, Barker JN, "Letermovir prophylaxis demonstrates high efficacy in adult CMV seropositive cord blood transplant recipients: a comparison with pre-letermovir era CBT controls," Presented at Transplantation & Cellular Therapy Meeting; 2019 Feb20-24; Oral # 127; Houston, TX2019.
- [15] A. Lin, M. Maloy, Y. Su, V. Bhatt, L. DeRespiris, M. Griffin, *et al.*, "Letermovir for primary and secondary cytomegalovirus prevention in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients: Real-world experience," *Transpl Infect Dis*, vol. 21, p. e13187, Dec 2019.
- [16] S. R. Satake A, Konishi A, Yoshimura H, Hotta M, Nakanishi T, Fujita S, Nakaya A, Ito T, Ishii K, Nomura S., "Efficacy of CMV prophylaxis with letermovir early after transplantation," Poster #B244 @ EBMT 2019 Frankfurt2019.



- [18] A. Leunis, W. K. Redekop, C. A. Uyl-de Groot, and B. Lowenberg, "Impaired health-related quality of life in acute myeloid leukemia survivors: a single-center study," *Eur J Haematol*, vol. 93, pp. 198-206, Sep 2014.

Bilagor

Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.

8 § första stycket

Den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § får ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna enligt denna lag. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

10 § Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket får på eget initiativ besluta att ett läkemedel eller en annan vara som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska ingå i förmånerna.

11 § Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket besluta att ett läkemedel eller en annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

15 § Ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att

1. kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

Bilaga 2 – Företagets extrapolering av överlevnad

- Företaget har anpassad en parametrisk funktion för att extrapolera överlevnaden efter fem år. Företaget har provat olika parametriska kurvor för att matcha data på överlevnad upp till fem år och bedömer att en gamma-funktion är den parametriska kurva som närmast överensstämmer med datapunkterna från studien.
- Utifrån gamma-funktionen har företaget beräknat årliga risker att dö efter en HSCT i jämförelse med normalpopulationen i Frankrike, Tabell 11. Efter det första året är risken att dö cirka 55 gånger högre i jämförelse med normalpopulationen.
- För att beräkna sannolikheten att dö per år efter en HSCT använder företaget dessa relativa risker och multiplicerar med sannolikheten att dö per år för den amerikanska normalbefolkningen. Resultatet av företagets beräkningar är att en patient lever i genomsnitt 10,4 år efter en HSCT.

Tabell 11. Relativ risk i jämförelse med den franska allmänna populationen utifrån log-normal funktion

År	Relativ risk (RR)
1	54,58
2	24,50
3	14,27
4	9,49
5	6,76
6	5,05
7	3,89
8	3,08
9	2,49
10	2,05
11	1,72
12	1,46
13	1,13
14+	1

I företagets grundscenario är överlevnaden upp till ett år bättre för Prevymis i jämförelse med ingen behandling, en skillnad på 4,6 procent. För att anpassa skillnaden på 4,6 procent till resultatet av extrapoleringen av studiedata från ----- har företaget gjort följande beräkningar:

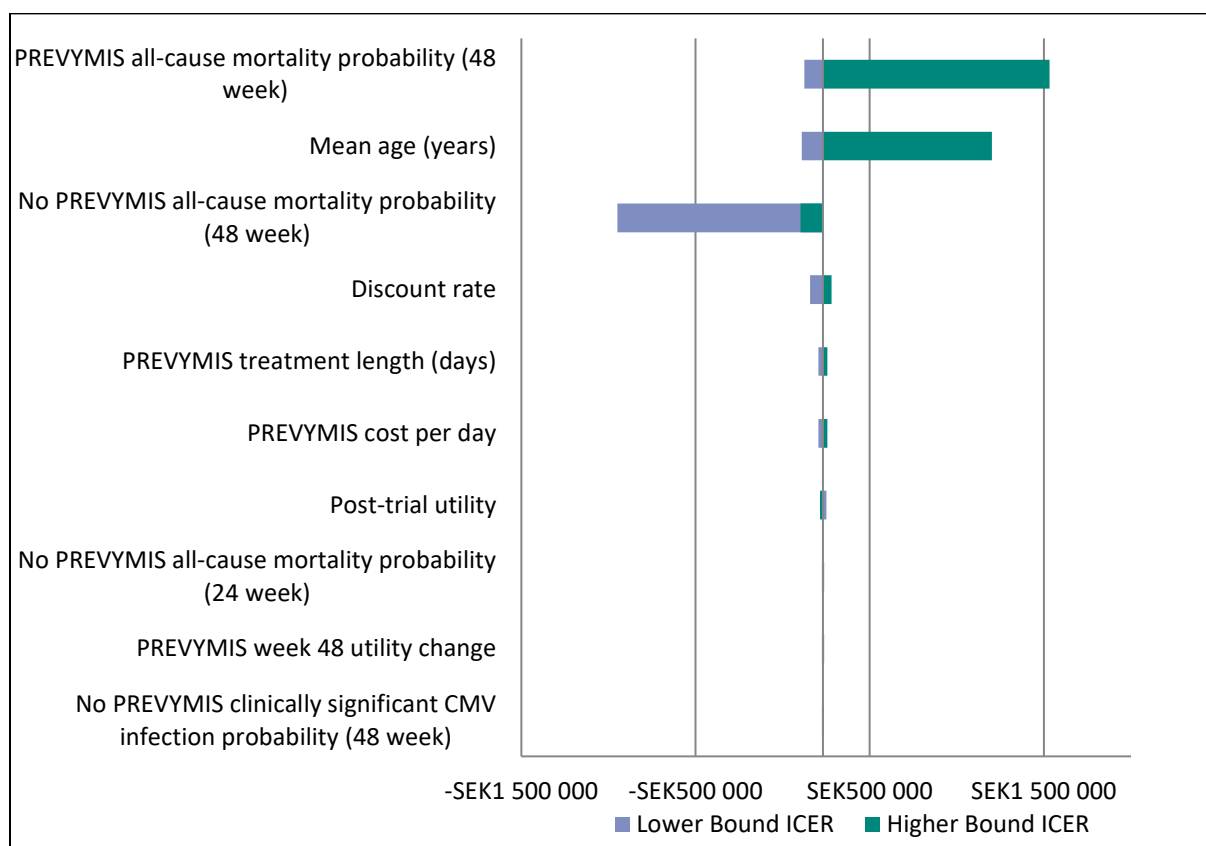
- Andelen dödsfall vid vecka 48 i fas III-studien var 20,9 för Prevymis. Andelen patienter som överlevt upp till ett år antas vara 79 procent ($1-20,9=79$ procent).
- Andelen patienter som överlevt upp till ett år med Prevymis (79 procent) har multiplicerats med 10,4 ($10,4*(1-20,9)= 8,2$ levnadsår).
- Denna siffra har därefter adderats med 0,89 vilket är antalet vunna levnadsår upp till vecka 48 i företagets grundscenario ($0,89+8,2= 9,12$). Detta betyder att företaget antar att överlevnaden för patienter som behandlats med Prevymis är i genomsnitt 9,12 år.
- Andelen dödsfall vid vecka 48 i fas III-studien var 25,9 för placebo. Andelen patienter som överlevt upp till ett år med ingen behandling antas vara 75 procent ($1-25=75$ procent).
- På motsvarande sätt som för Prevymis beräknas antalet år som patienten lever med ingen behandling till 8,6 år.

Bilaga 3 – Företagets känslighetsanalyser

I Tabell 12 redovisas vilka parametrar som företaget har varierat i känslighetsanalyser och med vilka värden. I figur redovisas ett tornadodiagram.

Tabell 12. Parametrar som ingår i företagets känslighetsanalyser och hur mycket varje parameter har varierats

Model Input	Value	Lower	Upper
Mean age (years)	50,80	18,00	78,00
Discount rate	3,0%	0,0%	5,0%
PREVYMIS clinically significant CMV infection probability (48 week)	17,2%	12,8%	21,6%
PREVYMIS all-cause mortality probability (48 week)	20,9%	16,2%	25,6%
No PREVYMIS clinically significant CMV infection probability (48 week)	42,4%	34,7%	50,2%
No PREVYMIS all-cause mortality probability (48 week)	25,5%	18,6%	32,5%
PREVYMIS treatment length (days)	69,4	62,43	76,31
PREVYMIS week 48 utility change	0,164	0,148	0,180
Post-trial utility	0,820	0,738	0,902



Figur 7. Tornado-diagram