

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan  
Nämnden för läkemedelsförmåner

# Livtencity (maribavir)

## Utvärderad indikation

Behandling av cytomegalovirus (CMV)-infektion och/eller CMV-sjukdom som varit svårbehandlad (med eller utan resistens) vid en eller flera tidigare behandlingar, inklusive ganciklovir, valganciklovir, cidofovir eller foskarnet, hos vuxna patienter som har genomgått transplantation av hematopoetiska stamceller eller solida organ.

## Förslag till beslut

Avslag

## Översikt

Produkten	
Varumärke	Livtencity
Aktiv substans	Maribavir
ATC-kod	JO5AX10
Beredningsform	Filmdragerade tabletter
Företag	Takeda Pharmaceuticals
Typ av ansökan	Nyansökan
Sista beslutsdag	2023-06-19
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Behandling av CMV-infektion hos vuxna patienter som har genomgått transplantation av hematopoetiska stamceller eller solida organ.
Relevant jämförelsealternativ	Ingen behandling
Antal patienter i Sverige	[-----] (företagets uppskattning)
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[-----] miljoner kronor (AIP)
Terapiområdets omsättning per år	Ca 9 miljoner kronor (AUP) (baserat försäljning inom ATC-koderna JO5AB06, JO5AB14, JO5AB12, JO5AD01)

## Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Livtencity	200 mg	56 stycken	124 743,43 kronor	125 789,68 kronor

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Cecilia Brolin (medicinsk utredare), Andreas Böhlin och Annika Bergman (hälsoekonomer) och Sofia Palmqvist (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 överläkare Han har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Diarienummer: 4141/2022

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm  
Besöksadress: Fleminggatan 14, 7 trappor, Stockholm  
Telefon: 08 568 420 50  
www.tlv.se

## Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

### Inom förmånen

<b>Ansökt/fastställt AIP eller AUP 1</b>	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt.  Begreppet listpris används inte.
<b>Kostnaden för läkemedlet efter återbäring</b>	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.
<b>Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel</b>	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
<b>Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel</b>	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
<b>Behandlingskostnad</b>	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

<b>Apotekens försäljningspris</b>	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

<b>Avtalat pris</b>	Begreppet används när regionerna har upphandlat en produkt och då det avtalade priset är tillgängligt för TLV (ej sekretessbelagt).  Begreppen nettopris, avtalspris eller anbudspris används inte.
<b>Företagets pris</b>	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 **Avslag**

- Cytomegalovirus (CMV) ligger latent i kroppen hos de flesta människor och kan reaktiveras när immunförsvaret är nedsatt. Patienter som genomgått en allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) eller transplantation av solida organ (SOT) har hög risk för CVM-sjukdom på grund av att de får immunsuppressiv behandling som försvagar immunsystemet.
- CMV är en betydande orsak till sjuklighet och mortalitet hos transplanterade patienter. CMV-sjukdom kan drabba flera olika organsystem i form av till exempel lunginflammation, gastroenterit, hepatit, hjärninflammation och näthinneinflammation.
- Livtency är tabletter som innehåller den aktiva substansen maribavir vilken hindrar CMV från att replikeras. Läkemedlet är avsett för behandling av CMV-infektion och/eller CMV-sjukdom som varit svårbehandlad (med eller utan resistens) vid en eller flera tidigare behandlingar med antivirala läkemedel, såsom ganciklovir, valganciklovir, cidofovir eller foskarnet, hos vuxna patienter som har genomgått transplantation av hematopoetiska stamceller eller solida organ.
- Företaget anger att konventionella antivirala behandlingar såsom ganciklovir, valganciklovir, cidofovir och foskarnet är relevanta jämförelsealternativ till Livtency, då dessa är de antivirala läkemedel som rekommenderas enligt behandlingsrekommendationerna. TLV bedömer att foskarnet är ett kliniskt relevant jämförelsealternativ till Livtency. Foskarnet har dock inte utvärderats av TLV och det har inte framkommit några omständigheter i övrigt som medför att foskarnet kan antas vara kostnadseffektivt. TLV bedömer därför att foskarnet inte kan utgöra det relevanta jämförelsealternativet till Livtency. Eftersom det saknas behandlingsalternativ som är både kliniskt relevanta och kostnadseffektiva bedömer TLV att ingen behandling utgör relevant jämförelsealternativ.
- Effekt och säkerhet för maribavir utvärderades i en randomiserad, öppen, aktiv-kontrollerad multicenterstudie i fas III vars syfte var att påvisa överlägsenhet för behandling med maribavir jämfört med så kallad Investigator Assigned Treatment, IAT, tilldelad av prövaren. TLV bedömer att behandling med maribavir leder till att en större andel patienter med resistent eller svårbehandlad CMV-infektion, enligt studiens definition, uppnår clearance av CMV-viremi åtta veckor efter behandlingsstart jämfört med patienter som behandlas med IAT. Vidare bedömer TLV att andelen patienter som får återfall av CMV-viremi är större i maribavirgruppen jämfört med IAT-gruppen. Detta gäller både under behandlingstiden samt under uppföljningstiden.
- Företaget ansöker om priset 125 789,68 kronor (AUP) per förpackning (200 mg per tablett och 56 tabletter per förpackning) för Livtency.
- I företagets grundscenario medför behandling med Livtency jämfört med konventionella antivirala behandlingar en total kostnadsminskning om 539 976 kronor, 0,24 vunna levnadsår och en QALY-vinst om 0,19. I företagets grundscenario genereras fler vunna QALYs till en mindre kostnad för Livtency vilket innebär att Livtency enligt företaget är en dominant behandlingsstrategi.
- Mot bakgrund att TLV bedömer att ingen behandling utgör relevant jämförelsealternativ har TLV berett företaget möjlighet att komma in med hälsoekonomiskt underlag där Livtency jämförs med ingen behandling. Företaget har inte kommit in med detta.
- Utan ett hälsoekonomiskt underlag som ställer nyttan och kostnader för behandling med Livtency i relation till motsvarande nytta och kostnader för ett relevant jämförelsealternativ saknar TLV förutsättning för att bedöma om det ansökta priset för Livtency är rimligt.
- I enlighet med 8 § förmånslagen ankommer det på sökande företag att visa att förutsättningarna i 15 § förmånslagen är uppfyllda för att ett läkemedel ska kunna ingå i

läkemedelsförmånerna. Eftersom företaget inte kommit in med någon hälsoekonomisk analys som jämför Livtency med relevant jämförelsealternativ bedömer TLV sammantaget att företaget inte har visat att kostnaderna för användning av Livtency är rimliga och inte heller att kriterierna i 15 § förmånslagen i övrigt är uppfyllda. Ansökan ska därför avslås.

# Innehållsförteckning

---

<b>1</b>	<b>Medicinskt underlag.....</b>	<b>1</b>
1.1	Cytomegalovirus (CMV).....	1
1.2	Läkemedlet.....	2
1.3	Behandling och svårighetsgrad.....	3
1.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	6
<b>2</b>	<b>Hälsoekonomi .....</b>	<b>13</b>
<b>3</b>	<b>Regler och praxis.....</b>	<b>14</b>
3.1	Den etiska plattformen .....	14
3.2	Författningstext m.m. ....	14
<b>4</b>	<b>Referenser.....</b>	<b>14</b>
	<b>Bilagor .....</b>	<b>15</b>
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. ....	15

# 1 Medicinskt underlag

---

## 1.1 Cytomegalovirus (CMV)

Cytomegalovirus (CMV) är ett DNA-virus som tillhör herpesvirusgruppen och det ligger, liksom andra herpesvirus, kvar symtomfritt i kroppen hos de flesta människor men kan reaktiveras under vissa förhållanden. CMV-infektion vid nedsatt immunförsvar, med anledning av sjukdom eller viss medicinerings, kan vara ett stort problem. HIV-patienter får till exempel ofta en allvarlig inflammation i ögats näthinna och/eller tarmen på grund av reaktivering av en tidigare, latent CMV-infektion [1].

De flesta individer är seropositiva vilket innebär att de redan har blivit exponerade för CMV-virus och har därför CMV-antikroppar i blodet. [2].

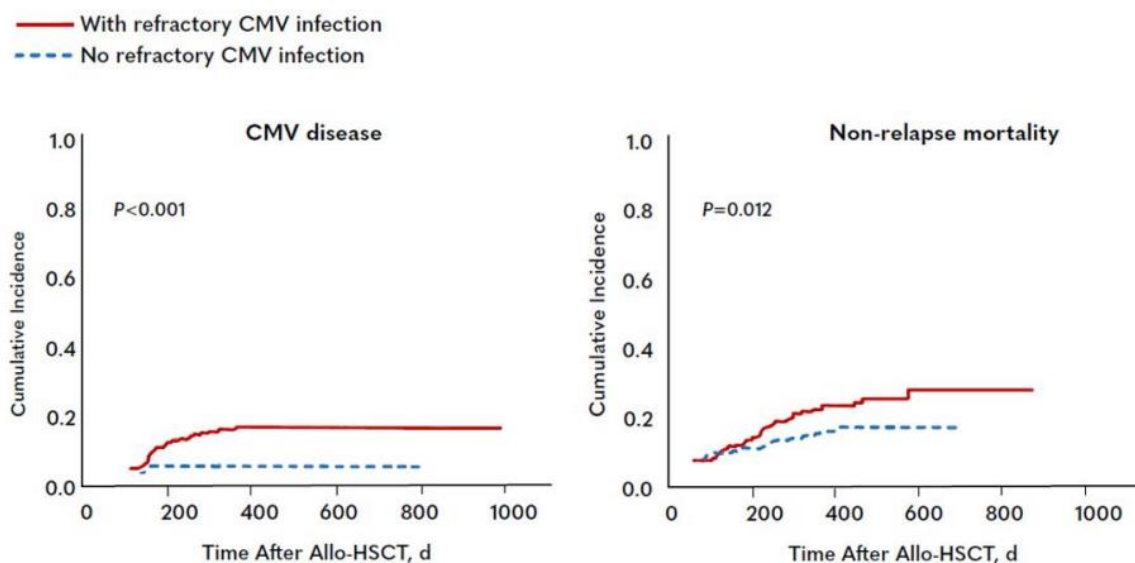
CMV-viruset kan spridas under graviditet från mor till foster och orsaka svåra medfödda infektioner med framför allt neurologiska symtom som följd. Andra spridningsvägar är via fekal-oral smitta till barn, via transfusioner, via transplantation eller sexuellt [2].

### 1.1.1 CMV-sjukdom vid hematopoetisk stamcellstransplantation, HSCT

Vid en hematopoetisk stamcellstransplantation, HSCT, ges patienten nya blodbildande stamceller och detta är en etablerad behandling av maligna blodsjukdomar såsom leukemi eller myelom. Vid en så kallad allogen HSCT kommer de transplanterade stamcellerna från en donator. 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 att GVHD utvecklas, behandlas patienter med exempelvis ciklosporin eller takrolimus som är immunsuppressiv behandling som försvagar immunsystemet. Efter genomgången allogen HSCT med immunsuppressiv behandling, är risken att utveckla svår CMV-sjukdom särskilt stor. Nuvarande incidens av CMV-sjukdom är mellan fem och tio procent hos patienter som genomgått HSCT [3].

Eftersom CMV kan infektera flera olika celltyper kan viruset orsaka multiorgansvikt i HSCT-patienter såsom exempelvis lunginflammation, gastroenterit, hepatit, hjärninflammation och näthinneinflammation [2]. En typisk klinisk bild är feber tillsammans med nedsatt benmärgsfunktion (så kallat CMV-syndrom) framför allt i samband med primär CMV-infektion hos organtransplanterade patienter. Sannolikt har indirekta effekter av CMV hos transplantationspatienter, såsom CMV-utlöst immunhämning, stor betydelse med ökade risker för andra infektioner som följd.

Lunginflammation (CMV-pneumonit) är förenat med hög mortalitet bland HSCT-patienter. Obehandlad CMV-pneumonit har en mortalitet på över 50 procent för HSCT-patienter [4]. 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. Mortaliteten hos så kallade lågriskpatienter har sjunkit till under en procent men är fortfarande hög vid uppkommen CMV-sjukdom [5, 6]. HSCT-patienter med refraktär CMV-sjukdom/infektion har en mortalitet på 67 procent [7]. Figur 1 Refraktär CMV hos HSCT-patienter kan associeras med ökad incidens av CMV-sjukdom och non-relapse mortality (mortalitet som inte orsakas av den underliggande hematologiska sjukdomen) se Figur 1 nedan.



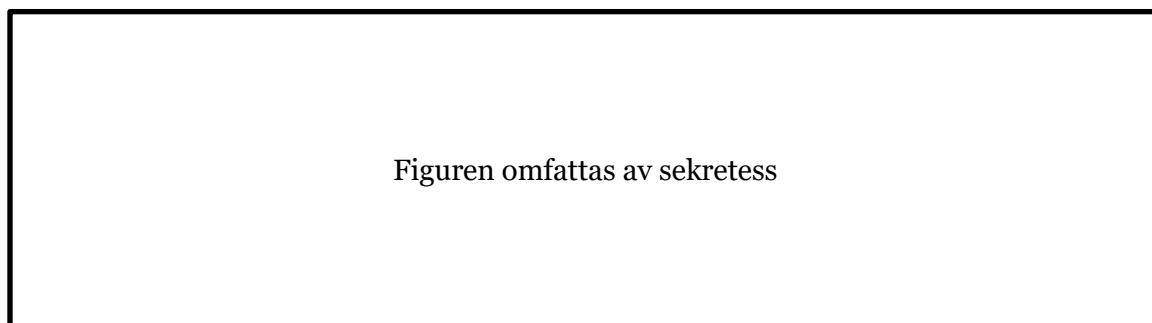
Figur 1 Refraktär CMV hos HSCT-patienter kan associeras med ökad incidens av CMV-sjukdom och non-relapse mortality (mortalitet som inte orsakas av den underliggande hematologiska sjukdomen) [8]

### 1.1.2 CMV-sjukdom vid transplantation av solida organ, SOT

Cytomegalovirus är en viktig orsak till sjuklighet och mortalitet efter transplantation av solida organ, SOT [9]. Se

Figur 2 nedan för hur återkommande CMV-infektioner minskar överlevnaden hos både SOT-patienter och transplantatet. Risken för CMV-sjukdom hos organtransplanterade patienter beror på vilken typ av transplantation som utförs. Patienter som transplanteras med lunga, lunga/hjärta och tarm har störst risk att utveckla allvarlig CMV-sjukdom. Risken är något lägre vid transplantation av pankreas/njure, pankreas och hjärta, och ytterligare lägre för lever och njure. För alla organtransplanterade gäller att risken också ökar vid intensifierad immunsuppression [5]. För SOT-patienter med refraktär CMV-sjukdom/infektion är mortaliteten 40 procent [7].

Generellt kan sägas att transplantation av organ från seropositiva donatorer till seronegativa patienter innebär den högsta risken för CMV-infektion och sjukdom hos organtransplanterade patienter. Det är dock idag ovanligt med dödsfall direkt orsakade av CMV-infektion i denna patientgrupp, men en betydande morbiditet föreligger [5].



Figur 2 Återkommande CMV-infektioner minskar överlevnad för SOT- patienter och transplantatet [10]

## 1.2 Läkemedlet

Den aktiva substansen i Livtency är maribavir.



Läkemedlet fick marknadsgodkännande den 9 november 2022 enligt den centrala proceduren för godkännande.

Maribavir erhöll sär-läkemedelsstatus från EMA 2013.

### **1.2.1 Indikation**

Behandling av cytomegalovirus (CMV)-infektion och/eller CMV-sjukdom som varit svårbehandlad (med eller utan resistens) vid en eller flera tidigare behandlingar, inklusive ganciklovir, valganciklovir, cidofovir eller foskarnet, hos vuxna patienter som har genomgått transplantation av hematopoetiska stamceller eller solida organ.

### **1.2.2 Verkningsmekanism**

Maribavir hämmar aktiviteten av ett proteinkinase hos CMV vilket förhindrar fosforyleringen av protein. Detta leder till att viruset inte kan replikeras.

### **1.2.3 Dosering/administrering**

Rekommenderad dos är 400 mg (två tabletter à 200 mg) två gånger dagligen, vilket resulterar i en daglig dos på 800 mg, under 8 veckor. Behandlingstiden kan behöva individanpassas utifrån den enskilda patientens kliniska behov.

Livtency är endast avsett för oral användning och kan tas med eller utan mat. Den filmdragerade tabletten kan tas hel eller krossad. Den krossade tabletten kan även ges via nasogastrisk eller orogastrisk sond.

## **1.3 Behandling och svårighetsgrad**

### **1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer**

Enligt Läkemedelsverkets uppdaterade behandlingsrekommendation från 2010 används fyra antivirala läkemedel, ganciklovir, valganciklovir, foskarnet och cidofovir (förskrivs på licens), vid systemisk behandling av CMV-infektioner [5].

Nedan rekommendationer är hämtade från Läkemedelsverkets uppdaterade behandlingsrekommendation från 2010 [5]. Gradering av rekommendationer gör enligt fyra grader (A-D) där A innebär evidens av högst kvalitet.

#### *Behandling av CMV-sjukdom hos patienter som genomgått HSCT*

CMV-pneumonit behandlas vanligen med ganciklovir i kombination med högdos intravenöst immunglobulin (IVIG) (rekommendationsgrad B). Tillägget av IVIG har inte övertygande visats tillföra någon terapeutisk vinst, men anses ändå vara standardbehandling. Tillägg av IVIG till antiviral behandling vid annan form av CMV-sjukdom rekommenderas inte (rekommendationsgrad B). Foskarnet eller cidofovir kan övervägas vid dålig effekt av standardbehandlingen eller då benmärgssvikt gör behandling med ganciklovir olämplig (rekommendationsgrad B).

#### *Behandling av CMV-sjukdom hos patienter som genomgått transplantation av solida organ*

Randomiserade placebokontrollerade studier för behandling av CMV-sjukdom saknas, men ganciklovir intravenöst har erfarenhetsmässigt visat god effekt. Vid misstänkt CMV-sjukdom rekommenderas behandling med ganciklovir intravenöst, under minst två veckor (rekommendationsgrad A). Vid mild till måttlig CMV-sjukdom ger valganciklovir 900 mg × 2 per oralt i tre veckor lika god effekt som ganciklovir 5 mg/kg × 2 intravenöst i tre veckor då båda terapierna följs av underhållsbehandling med halva dosen valganciklovir 900 mg × 1 i fyra veckor

(rekommendationsgrad A). Vid terapisivikt kan foscarnet eller cidofovir övervägas (rekommendationsgrad D). Vid svår organinvasiv sjukdom kan tillägg med immunglobulin (IVIG) övervägas (rekommendationsgrad D).

#### *Refraktär eller resistent CMV*

Brist på förbättring av kliniska symtom efter två veckors behandling med antiviral terapi i lämplig dos terapi tyder på refraktär CMV-sjukdom. CMV infektion bedöms vara refraktär om CMV-DNA eller virusnivån ökar efter två veckors behandling [9].

Potentiella orsaker till refraktär CMV-infektion är en överaktiverad immunsupprimering inklusive frånvaro eller brist på CMV-specifik T-cellsimmunitet eller resistens mot antivirala läkemedel.

Enligt Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice [9] är alternativen för behandling av refraktär och resistent CMV-sjukdom begränsade. Eftersom en överimmunsupprimerad status kan vara orsaken rekommenderas, som en förstahandsstrategi, att försiktigt minska graden av immunsuppression. Men formerna för detta är inte definierade eller standardiserade [9]. Det finns inga kontrollerade kliniska prövningar som vägleder vid valet av antiviral behandling av resistent CMV-infektion. Generellt är ganciklovirresistenta CMV-infektioner mottagliga för foscarnet och cidofovir. Foscarnet är förstahandsläkemedlet för behandling av ganciklovirresistent CMV. Både foscarnet och cidofovir kan ge biverkningar i form av nefrotoxicitet, vilket är problematiskt för transplanterade patienter som redan får potentiellt nefrotoxiska läkemedel.

TLV:s anlitate expert anger att vid både HCST och SOT monitoreras patienten under de första månaderna med blodprov en gång i veckan (oftare vid CMV-suspekta symtom) för att tidigt upptäcka CMV-viremi. Ligger värdet på PCR-CMV över en viss triggernivå startas behandling oavsett om patienten har CMV-suspekta symtom eller inte. Förstahandsbehandling, åtminstone hos benmargstransplanterade, är valganciclovir (Valcyte) per oralt eller ganciclovir (Cymvene) intravenöst. Har patienten allvarligare symtom och/eller gastrointestinala besvär (som kan leda till dåligt upptag av tabletten) väljs alltid det senare, intravenösa alternativet, åtminstone initialt. Behandling fortgår till PCR-CMV i blod inte längre är detekterbart eller åtminstone är på en mycket låg nivå, dock behandlingstid minst två veckor. Om patienten inte svarar på ovanstående behandling (de flesta svarar) sker ett byte till foscarnet (Foscavir) som ges intravenöst två gånger per dag. När preparatbyte övervägs görs i samband med sådant byte ibland en analys med avseende på vissa mutationer i virus som är förknippade med resistens mot standardterapierna.

### **1.3.2 Jämförelsealternativ**

Företaget anger att konventionella antivirala behandlingar (valganciclovir/ganciclovir, foscarnet eller cidofovir) är relevanta jämförelsealternativ till Livtency med motiveringen att dessa är de antivirala läkemedel som rekommenderas enligt behandlingsrekommendationerna.

Behandlingsrekommendationerna anger att foscarnet och cidofovir ska ges för behandling av CMV-sjukdom vid terapisivikt på ganciclovir eller valganciclovir. Cidofovir är ett licensföreskrivet läkemedel. Enligt TLV:s rutin för val av jämförelsealternativ är licensföreskrivna läkemedel uteslutna som jämförelsealternativ oavsett hur liten eller stor användning de har. Sådana läkemedel anses inte vara tillgängliga på samma sätt som godkända och marknadsförda läkemedel. Detta beror på att introduktionen av den nya behandlingen kan medföra att förskrivning av licensläkemedel för den aktuella indikationen omöjliggörs. Förskrivning av licenspreparat kan alltså bli kliniskt irrelevant vid introduktionen av ett nytt läkemedel för det aktuella tillståndet.

### **TLV:s diskussion**

Enligt referensgruppen för anitviralterapi, RAV:s, behandlingsriktlinjer ges foskarnet eller cidofovir till patienter vid terapivikt på ganciklovir eller valganciklovir.

TLV:s anlitade expert anger att Livtency skulle kunna ersätta andra linjens behandling med foskarnet. Foskarnet är problematiskt med anledning av en betydande nefrotoxicitet och det ger ofta upphov till elektrolytrubbningar. Det finns inte heller i någon per oral beredning.

Foskarnet har tidigare förskrivits på licens under namnet Foscavir. Sedan den 14 september 2022 finns foskarnet som godkänt läkemedel i Sverige. Foskarnet ingår inte i läkemedelsförmånerna och dess kostnadseffektivitet har ännu inte utvärderats av TLV.

Enligt TLV:s allmänna råd (TLVAR 2003:2) bör det mest kostnadseffektiva av de i Sverige tillgängliga och kliniskt relevanta behandlingsalternativen utgöra jämförelsealternativ. Läkemedel utanför läkemedelsförmånerna kan utgöra jämförelsealternativ i hälsoekonomiska analyser. När det saknas behandlingsalternativ som är både kliniskt relevanta och kostnadseffektiva kan jämförelsealternativet vara "ingen behandling". Utifrån behandlingsriktlinjer och expertutlåtandet från TLV:s anlitade expert anser TLV att foskarnet är kliniskt relevant behandlingsalternativ till Livtency eftersom det idag används för behandling av samma patienter som Livtency har indikation för. TLV saknar emellertid stöd för att anta att behandling med foskarnet är ett kostnadseffektivt behandlingsalternativ.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att foskarnet är ett kliniskt relevant jämförelsealternativ till Livtency. Foskarnet har dock inte utvärderats av TLV och det har inte framkommit några omständigheter i övrigt som medför att foskarnet kan antas vara kostnadseffektivt.

TLV bedömer därför att foskarnet inte kan utgöra relevant jämförelsealternativ till Livtency. Eftersom det saknas behandlingsalternativ som är både kliniskt relevanta och kostnadseffektiva bedömer TLV att ingen behandling utgör relevant jämförelsealternativ.

### 1.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

För en patient med svårbehandlad (CMV)-infektion och/eller CMV-sjukdom är feber, leverpåverkan och benmärgshämning de vanligaste symtomen. Även diarréer vid gastrointestinalt CMV-engagemang förekommer och i svåra fall retinit och neurologiska symtom enligt TLV:s anlitade expert. Det ligger i sakens natur att svårbehandlade/resistenta patienter får svårare och mer långvariga symtom. Symtomen för HSCT-patienter och SOT-patienter är relativt lika. Hos HSCT-patienter finns dock en större benägenhet till benmärgshämning, det vill säga, långsammare tagning av donatormärgen. Hos SOT-patienter finns å andra sidan en koppling mellan CMV-infektion och risk för rejektion, avstötning anger TLV:s expert.

TLV:s anlitade expert anger att patienter med refraktär eller resistent CMV-infektion och/eller CMV-sjukdom har en ökad mortalitetsrisk jämfört med patienter vars CMV-infektion inte är refraktär eller resistent. Ett skäl till mortalitetsöverrisken är att en CMV-infektion, speciellt om den inte svarar på behandling, har negativa sekundäreffekter som ökad risk för andra infektioner (speciellt hos HSCT-patienter) respektive avstötning (vid transplantationer av solida organ).

### TLV:s diskussion

CMV-sjukdom, är en allvarlig posttransplantativ komplikation. Den ökar avsevärt risken för sjuklighet och dödlighet särskilt bland transplantationsmottagare med resistent eller refraktär infektion. Dessa patienter kräver ofta förlängd CMV-behandling och behandlingsalternativen är suboptimala på grund av begränsad effekt, toxicitet och korsresistens mellan de tillgängliga behandlingsalternativen [11].

Efter transplantation av hematopoetiska stamceller eller solida organ då immunförsvaret är nedsatt, är risken att utveckla svår CMV-sjukdom särskilt stor. Hos immunsupprimerade individer kan CMV-sjukdom engagera många organ och orsaka inflammationer exempelvis i lungan, mag- och tarmkanalen, levern, hjärnhinna eller i ögats näthinna.

De läkemedlen som används för att behandla CMV-sjukdom är behäftade med svåra biverkningar; speciellt benmärgspåverkan av ganciklovir/valganciklovir, njurpåverkan samt elektrolyttrubbningar av foskarnet och njurpåverkan av cidofovir [2].

CMV har flera indirekta effekter som delvis beror på dess förmåga att modulera immunförsvaret. CMV har förknippats med ökad risk för andra smittsamma komplikationer såsom bakteriemi, invasiva svampsjukdomar och Epstein-Barr-virus-infektion. CMV-infektion är även förknippat med akut avstötning av transplantatet och kronisk allograftskada, inklusive kronisk allograft nefropati (i samband med njurtransplantation), bronchiolit obliterans (vid lungtransplantation), och kranskärslssjukdom (vid hjärttransplantation) [9].

CMV-infektion efter transplantation är associerad med betydande morbiditet, förhöjd mortalitetsrisk samt ökade omvårdnadskostnader jämfört med de transplantationstagare som inte utvecklar CMV-infektion efter transplantation. Både direkt och indirekt är CMV-infektion den största virala orsaken till morbiditet och mortalitet hos SOT-patienter. Obehandlad lunginflammation orsakad av CMV-infektion har en dödlighet >50 procent bland HSCT-patienter. Utveckling av antiviralresistans mot tillgängliga anti-CMV behandlingar är en kliniks utmaning hos både SOT- och HSCT-patienter. Det kan leda till avstötning och död för vissa patienter. Ganciclovir-resistenta CMV-infektioner leder till långvarig sjukhusinläggning, allvarliga biverkningar av andra behandlingar samt ökad mortalitet [4].

TLV gör ingen bedömning av svårighetsgraden eftersom företaget inte har kommit in med en jämförelse mot relevant jämförelsealternativ.

## 1.4 Klinisk effekt och säkerhet

### 1.4.1 Kliniska studier

Tabell 1 sammanfattning av SOLSTICE -studien [4, 12]

Studie	Studie-Design	Jämförelse-Alternativ	Studie-population	Utfall
SHP-620-303 SOLSTICE	Fas III, randomiserad, öppen, aktiv-kontrollerad multicenterstudie	Aktiv kontroll; IAT (vilket utgjordes av ganciklovir, valganciklovir, foskarnet eller cidofovir)	352	En statistiskt signifikant större andel patienter som fick bekräftad clearance av CMV-viremi vid vecka 8 i maribavir-gruppen jämfört med IAT-gruppen

#### Metod

Effekt och säkerhet för maribavir utvärderades i en randomiserad, öppen, aktiv-kontrollerad multicenterstudie i fas III-studie (SHP620-303) vars syfte var att påvisa överlägsenhet för behandling med maribavir jämfört med behandling tilldelad av prövaren (Investigator Assigned Treatment, IAT). Studien inkluderade 352 transplanterade patienter (hematopoetiska stamceller eller solida organ) med CMV-infektioner som inte svarat på behandling med ganciklovir, valganciklovir, foskarnet eller cidofovir, inklusive CMV-infektioner med eller

utan bekräftad resistens mot ett eller flera CMV-hämmande medel. Svårbehandlad CMV-infektion definierades som dokumenterad utebliven minskning ( $> 1 \log_{10}$  av koncentrationen) av CMV-virusets DNA i helblod eller plasma efter en 14-dagars eller längre behandlingsperiod med intravenöst ganciklovir/oralt valganciklovir, intravenöst foscarnet eller intravenöst cidofovir. Denna definition gällde aktuell CMV-infektion och det senast administrerade CMV-hämmande medlet.

Patienterna stratifierades efter transplantationstyp (hematopoetiska stamceller respektive solida organ) och uppmätta DNA-nivåer vid screening. Därefter randomiserades de i förhållandet 2:1 till maribavir 400 mg två gånger dagligen eller IAT under en behandlingsperiod på åtta veckor och en uppföljningsfas på tolv veckor. Se studiedesign Figur 3.

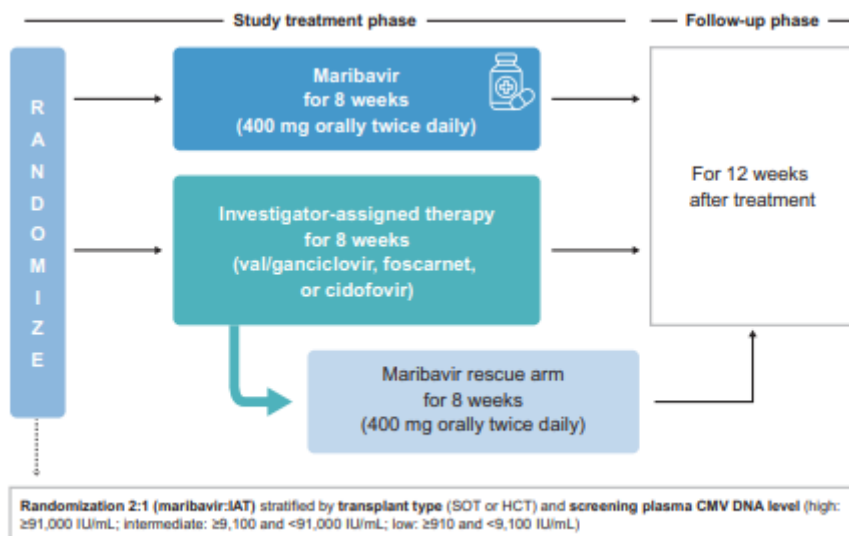
Vid inklusion till IAT-gruppen valdes av studieläkaren; dos, dosregim (enligt klinisk praxis) samt om patienten skulle kvarstå på den CMV-behandling som den stod på vid randomiseringstillfället. Studieläkaren kunde välja mellan ganviclovir + foscarnet (kombination), valganciklovir + foscarnet (kombination), ganciklovir, valganciklovir, foscarnet eller cidofovir. Dos och dosregim följde klinisk praxis och baserades på situationen, valet gjordes med kännedom om tidigare behandling för CMV-infektion. För att inkluderas i studien skulle patienterna vara refraktära mot minst en av ovan nämnda preparat. Doserna och dosregimerna kunde ändras för IAT-gruppen under studietiden, men varken tillägg till ytterligare CMV-behandling eller byte till annan CMV-behandling var tillåten.

Återfall av CMV-viremi definierades som en plasmakoncentration av CMV DNA  $\geq 137$  IU/mL påvisat med två påföljande plasmaprover med ett minimum på fem dagar mellan. Efter att patienten fort uppnått clearance av CMV- viremin.

#### *Maribavir-räddningsarm:*

Förflyttning från kontrollgruppen till räddningsarmen, där samtliga patienter erhöll maribavir, var tillåtet efter utvärdering av studiens medicinska monitor. Förflyttning gjordes baserat uppfyllnad av minst ett av fördefinierade kriterier som inkluderade 1) CMV-virusnivåer i blod eller plasma  $\geq 1 \log_{10}$  från baslinjen, 2) vävnadsinvasiv CMV-sjukdom efter minst tre veckors behandling och 3) patienter som inte uppvisade clearance av CMV-viremi [4].

Studiens primära utfallsmått var bekräftad clearance av CMV-viremi vid vecka åtta, oavsett om någon av de i studien tilldelade behandlingarna sattes ut före slutet av den föreskrivna åtta-veckorsbehandlingen. Virusclearance definierades då som en plasmakoncentration av CMV-DNA under 137 IE/ml. Det viktigaste sekundära utfallsmåttet var clearance av CMV-viremi och kontroll av symtom på CMV-infektion vid vecka åtta med bibehållen behandlingseffekt fram till studievecka 16. Kontroll av symtom på CMV-infektion definierades, för de patienter som var symtomatiska vid baslinjen, som att den organinvasiva sjukdomen eller CMV-syndromet försvann eller förbättrades. För de patienter som var asymtomatiska vid baslinjen var definitionen inga nya symtom.



Figur 3 studiedesign SOLSTICE [11]

## Resultat

Genomsnittsåldern för patienterna var 53 år och de flesta var män (61 %), vita (76 %), av icke-latinamerikansk etnicitet (83 %), med likartad fördelning mellan de två behandlingsgrupperna. Sjukdomskaraktäristika vid baslinjen sammanfattas i Tabell 2 nedan.

Tabell 2 Baslinjekaraktäristika [12]

Baslinjekaraktäristika	IAT (N=117)	Maribavir 400 mg två gånger dagligen (N=235)
<b>IAT-behandling före randomisering, n (%)<sup>c</sup></b>		
Ganciclovir/valganciclovir	98 (84)	204 (87)
Foscarnet	18 (15)	27 (12)
Cidofovir	1 (1)	4 (2)
<b>IAT-behandling efter randomisering, n (%)</b>		
Foscarnet	47 (41)	
Ganciclovir/valganciclovir	56 (48)	
Cidofovir	6 (5)	
Foscarnet + ganciclovir/valganciclovir	7 (6)	
<b>Transplantationstyp, n (%)</b>		
Hematopoetiska stamceller	48 (41)	93 (40)
Solida organ <sup>d</sup>	69 (59)	142 (60)
Njure <sup>e</sup>	32 (46)	74 (52)
Lunga <sup>e</sup>	22 (32)	40 (28)
Hjärta <sup>e</sup>	9 (13)	14 (10)
Multipla <sup>e</sup>	5 (7)	5 (4)

Lever <sup>e</sup>	1 (1)	6 (4)
Bukspottkörtel <sup>e</sup>	0	2 (1)
Tarm <sup>e</sup>	0	1 (1)
<b>Koncentration av CMV-virusets DNA enligt rapporter från centralt laboratorium, n (%)<sup>f</sup></b>		
Hög	7 (6)	14 (6)
Medel	25 (21)	68 (29)
Låg	85 (73)	153 (65)
<b>Symtomatisk CMV-infektion vid baslinjen<sup>g</sup></b>		
Nej	109 (93)	214 (91)
Ja <sup>g</sup>	8 (7)	21 (9)
CMV-syndrom (endast transplantation av solida organ), n (%) <sup>e, g, h</sup>	7 (88)	10 (48)
Vävnadsinvasiv sjukdom, n (%) <sup>g, e, h</sup>	1 (13)	12 (57)

CMV = cytomegalovirus, DNA = deoxiribonukleinsyra, HSCT = hematopoetisk stamcellstransplantation, IAT = Investigator Assigned Treatment (CMV-hämmande behandling tilldelad av prövaren), max = maximum, min = minimum, N = antal patienter, SD = standardavvikelse, SOT = transplantation av solida organ. a Baslinjen definierades som det sista värdet på eller före datumet för den första dosen av den i studien tilldelade behandlingen, alternativt datumet för randomisering för dem som inte fick någon behandling tilldelad i studien. b Åldern beräknades som skillnaden mellan födelsedatumet och datumet för informerat samtycke, avrundat till hela år. c Procentandelarna baseras på antalet randomiserade patienter i respektive kolumn. Det senaste CMV-hämmande medlet, för att bekräfta kriterierna avseende svårbehandlad CMV-infektion/CMV-sjukdom.

d Den senaste transplantationen.

e Procentandelarna baseras på antalet patienter i kategorin.

f Virusbelastningen definierades för analys av det centrala speciallaboratoriets qPCR-resultat av plasmakoncentrationen av CMV-virusets DNA vid baslinjen som hög ( $\geq 91\ 000$  IE/ml), medel ( $\geq 9\ 100$  och  $< 91\ 000$  IE/ml) och låg ( $< 9\ 100$  IE/ml).

g Bekräftad av bedömningskommittén (Effektått Adjudication Committee, EAC).

h Patienterna kunde ha CMV-syndrom och vävnadsinvasiv sjukdom.

**Tabell 3 Resultat primärt och sekundärt effektmått i studie SOLSTICE [12]**

	IAT (N=117) n (%)	Maribavir 400 mg två gånger dagligen (N0235) n (%)
<b>Primärt effektmått: Clearance av CMV-viremi vid vecka 8</b>		
Totalt		
Patienter som uppnått effektmåttet	28 (24)	131 (56)
Justerad skillnad i andel som uppnått detta effektmått (95 % KI) <sup>a</sup>		32,8 (22,8; 42,7)
p-värde: justerat <sup>a</sup>		< 0,001
<b>Sekundärt effektmått: Clearance av CMV-viremi och kontroll av symtom på CMV-infektion<sup>b</sup> vid vecka 8 med bibehållen behandlingseffekt fram till studievecka 16<sup>b</sup></b>		
Totalt		
Patienter som uppnått detta effektmått	12(10)	44(19)
Justerad skillnad i andel som uppnått detta effektmått (95 % KI) <sup>a</sup>		9,45 (2,0; 16,9)
p-värde: justerat <sup>a</sup>		0,013

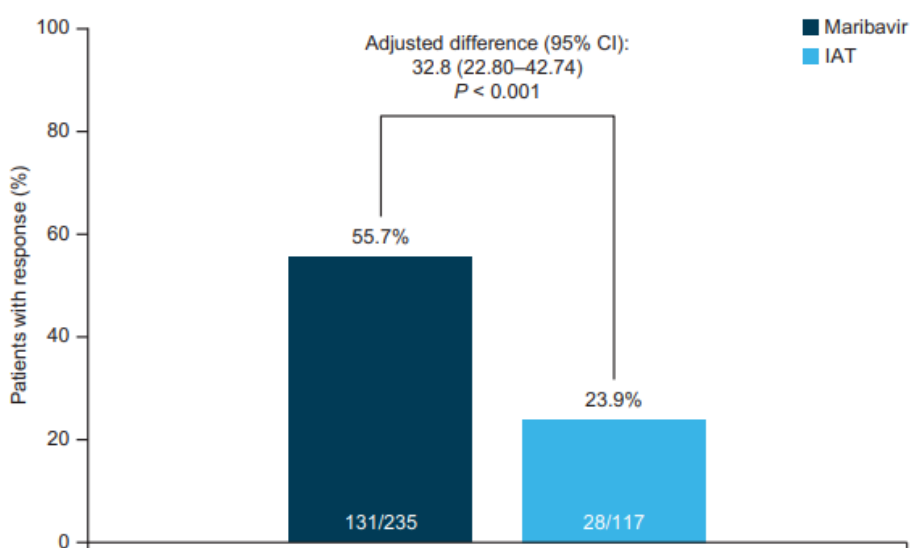
KI = konfidensintervall; CMV = cytomegalovirus; HSCT = hematopoetisk stamcellstransplantation; IAT = Investigator Assigned Treatment (CMV-hämmande behandling tilldelad av prövaren); N = antal patienter; SOT = transplantation av solida organ.

<sup>a</sup> Cochran-Mantel-Haenszel-viktad genomsnittlig metod **användes** för den justerade skillnaden i andel (maribavir-IAT), motsvarande 95 % KI och p-värde efter justering för transplantationstyp och baslinjevärde för plasmakoncentration av CMV-virusets DNA.

<sup>b</sup> Kontroll av symtom på CMV-infektion definierades, för de patienter som var symtomatiska vid baslinjen, som att den organinvasiva sjukdomen eller CMV-syndromet försvann eller förbättrades. För de patienter som var asymtomatiska vid baslinjen var definitionen inga nya symtom.

Analyserna av utfallet av studiens primära utfallsmått visar att det var en statistiskt signifikant större andel patienter som fick bekräftad clearance av CMV-viremi vid vecka åtta i maribavirgruppen jämfört med IAT-gruppen, se Figur 4 nedan. Enligt EMA:s bedömningsrapport var behandlingseffekten konsekvent oberoende av transplantationstyp, ålder och CMV-sjukdom vid baslinjen och resultaten avseende det primära effektmåttet visades vara robusta i flera konservativa känslighetsanalyser [4].

Effektresultaten för det viktigaste sekundära effektmåttet visade att en större andel patienter som fick maribavir erhöll clearance av CMV-viremi och kontroll av symtom på CMV infektion vid vecka åtta. Behandlingseffekten kvarstod genom vecka 16 jämfört med patienter som fick IAT, se Tabell 3 [4].



Figur 4 Clearance av CMV-viremi vid vecka 8 [11]

#### Maribavir- räddningsarm - resultat

22 IAT-patienter fick räddningsbehandling med maribavir. Hos elva (50 %) av dessa patienter inträffade studiens primära utfall, clearance av plasmaviremi vid behandlingsvecka 8 [11, 13]. IAT-patienter som kunde kvarstå på behandling under åtta veckor för att representera de patienter som svarar på behandling som patienter i IAT-gruppen som misslyckades med behandling (dvs. kvarvarande viremi med eller utan kvarvarande symtom eller symtom på intolerans mot IAT-behandlingen) kunde utvärderas för räddningsbehandling med maribavir efter tre behandlingsveckor med IAT.

#### Återfall

Det sekundära effektmåttet återfall av CMV-viremi rapporterades hos 57 procent av patienterna som behandlats med maribavir och hos 34 procent av patienterna som behandlats enligt IAT sett till hela studieperioden. Av dessa hade 18 procent i maribavirgruppen återfall av CMV-viremi under den tid de fick behandling jämfört med 12 procent i IAT-gruppen. Återfall av CMV-viremi under uppföljningsperioden förekom hos 39 procent av patienterna i maribavirgruppen och hos 22 procent av patienterna i IAT-gruppen se Tabell 4. Dock var det endast 26,0 procent (34/131) av återfall i CMV-sjukdom efter vecka åtta i maribavirgruppen som klassades som behandlingskrävande jämfört med 35,7 procent (10/28) av återfallen i IAT-gruppen [4].



**Tabell 4 antal patienter med CMV-återfall i SOLICTICE [4]**

	IAT (N=117) n(%)	Maribavir (N=235) n(%)
Andel patienter som uppnått clearance av viremi efter behandling någon gång under studietiden (a)	65 (55,6)	184 (78,3)
Antal patienter med CMV återfall(b)		
Under de första 8 veckorna (c)	8 (12,3)	33 (17,9)
Under uppföljningen (d)	14 (21,5)	33 (38,6)
Någon gång under studien	22 (33,8)	104 (56,6)

- (a) Procentandelen baseras på antalet patienter i som randomiserats till behandlingsgruppen  
 (b) Procentandelen baseras på antalet patienter i som randomiserats till behandlingsgruppen som haft CMV-viremi clearance någon gång under studien.  
 (c) Under de första 8 veckorna oavsett om behandling med studieläkemedlet avslutats innan behandlingsvecka 8.  
 (d) Från studievecka 9 till studieavslut

Den totala mortaliteten bedömdes för hela studieperioden. Behandling med maribavir visade ingen effekt på död oavsett orsak (engelska *all-cause mortality*). En jämförbar andel av patienterna i de båda behandlingsgrupperna avled under prövningen (maribavir: 27 [11,5%] patienter IAT: 13 [11,1%] patienter). Mediantiden till död var kortare för de patienter som behandlades med maribavir jämfört med IAT gruppen [4].

### Biverkningar

Biverkningsrapporter samlades in under behandlings- och uppföljningsfasen. Den genomsnittliga exponeringstiden för maribavir var 48,6 dagar (standardavvikelse 13,82) med ett maximum på 60 dagar. De oftast rapporterade biverkningarna, det vill säga biverkningar som förekom hos minst tio procent av patienterna, i maribavir-gruppen var: smakstörningar (46 %), illamående, diarré, kräkningar, och trötthet. De vanligast rapporterade allvarliga biverkningarna var diarré och illamående, viktnedgång, trötthet, ökad koncentration av immunsuppressiva läkemedel samt kräkningar (alla med en förekomst på > 1 %).

### TLV:s diskussion

TLV noterar att behandling med maribavir i studien inte har visat någon större påverkan på utfallsmåttet död oavsett orsak i jämförelse med IAT. Vidare noterar TLV att andelen patienter som får återfall av CMV-viremi är större i maribavirgruppen jämfört med IAT-gruppen. Detta gäller både under behandlingstiden samt under uppföljningstiden.

Definitionen av svårbehandlad CMV-infektion i SOLSTICE var en dokumenterad utebliven minskning > 1 log<sub>10</sub> av koncentrationen av CMV-virusets DNA i helblod eller plasma efter en 14-dagars eller längre behandlingsperiod med intravenös behandling med ganciklovir/oralt valganciklovir, intravenöst foskarnet eller intravenöst cidofovir. Detta återspeglar enligt CHMP, inte definitionen enligt aktuella behandlingsriktlinjer. Enligt CHMP är detta definitionen av trolig refraktär CMV-infektion. Enligt CHMP ska patienter med DNA titer <1000 IU/mL och detekterbara men inte kvantifierbara nivåer av CMV DNA (<137 IU/mL) inte bedömas vara refraktära.

EMA noterar att antalet patienter som svarar på behandlingen i IAT-gruppen är lägre än vad som observerats i klinisk praxis. Detta skulle kunna förklaras av att en andel patienter i IAT-gruppen var refraktära mot den IAT som de tilldelats. Det är osäkert om en sådan hantering återspeglar den i svensk klinisk praxis. I klinisk praxis är det troligt att behandlingen skulle bytas till en annan om infektionen visar sig vara refraktär mot den första behandlingen. Detta medför osäkerhet och skulle kunna påverka studieresultatet till maribavirs fördel.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att behandling med maribavir leder till att en större andel patienter med resistent eller svårbehandlad CMV-infektion, enligt studiens definition, uppnår clearance av CMV-viremi åtta veckor efter behandlingsstart jämfört med patienter som behandlas med IAT. Vidare bedömer TLV att andelen patienter som får återfall av CMV-viremi är större i maribavirgruppen jämfört med IAT-gruppen. Detta gäller både under behandlingstiden samt under uppföljningstiden.

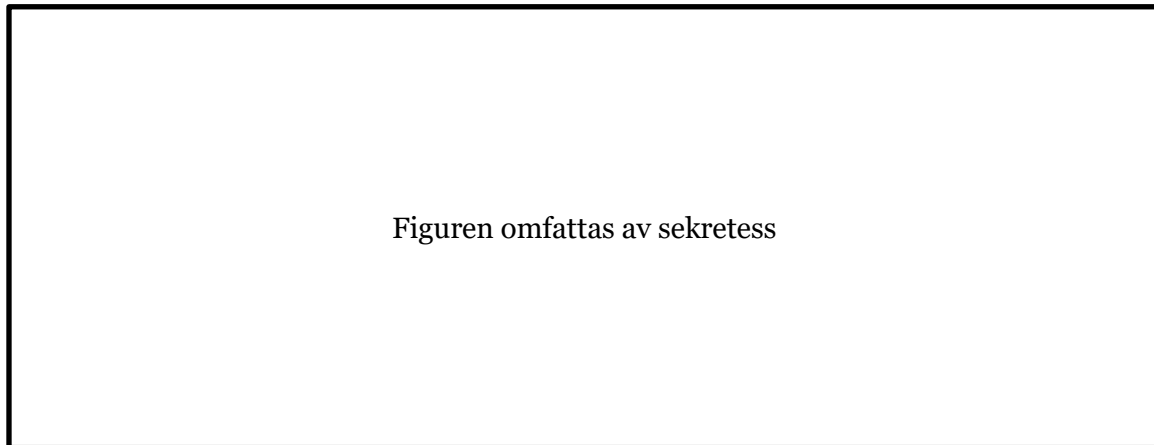
## 2 Hälsoekonomi

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys baserad på en markovmodell där kostnader och effekter av Livtency jämförs med konventionella anti-virala behandlingar (valganciklovir, ganciklovir, foskarnet eller cidofovir). Data från den pivotala fas III-studien SOLSTICE samt individuella patientdata och real world evidence-studier ligger till grund för modellen. Patientkaraktäristika i modellen baseras på inklusionskriterierna i SOLSTICE. Patientpopulationen består av vuxna över 18 år med pågående CMV-infektion som är refraktär (med eller utan resistens) mot konventionell CMV-behandling efter HSCT eller SOT. Patienternas CMV-infektion är refraktär mot den senast administrerade av de fyra konventionella anti-virala behandlingarna.

Företaget har ansökt om priset 125 789,68 kronor (AUP) per förpackning av Livtency. Varje förpackning innehåller 56 tabletter och varje tablett innehåller 200 mg av den aktiva substansen maribavir.

Den hälsoekonomiska analysen består av en markovmodell som innefattar två behandlings-  
armar, patienter som får Livtency och patienter som får en av de fyra anti-virala behand-  
lingarna valganciklovir, ganciklovir, foskarnet eller cidofovir. Modellen har delats upp i [-----  
----] se Figur 5. [-----]. Tidshorisonten i modellen är därmed livstidshorisont och alla patienter förväntas  
vara döda vid 100 år. [-----].

Modellen använder en [-----] cykellängd under de första [-----].



**Figur 5** Den hälsoekonomiska modellstrukturen

I företagets grundscenario medför behandling med Livtency jämfört med konventionell terapi en total kostnadsminskning om 539 976 kronor, 0,24 vunna levnadsår och en QALY-vinst om 0,19. I företagets grundscenario genereras fler vunna QALYs till en lägre kostnad för Livtency vilket innebär att Livtency enligt företaget är en dominant behandlingsstrategi jämfört med konventionell CMV-behandling.

### **TLV:s bedömning:**

Mot bakgrund att TLV bedömer att ingen behandling utgör relevant jämförelsealternativ har företaget beretts möjlighet att komma in med hälsoekonomiskt underlag där Livtency jämförs med ingen behandling. Företaget har inte kommit in med detta.

Utan ett hälsoekonomiskt underlag som ställer nyttan och kostnader för behandling med Livtency i relation till motsvarande nytta och kostnader för det relevanta jämförelsealternativet saknar TLV förutsättning för att bedöma om det ansökta priset för Livtency är rimligt.

TLV anser därför att företaget inte har visat att förutsättningarna för att beviljas förmån är uppfyllda.

## **3 Regler och praxis**

---

### **3.1 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.

### **3.2 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.

## **4 Referenser**

---

- [1] Folkhälsomyndigheten. "Sjukdomsinformation om cytomegalovirusinfektion (CMV-infektion)." <https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittskydd-beredskap/smittsamma-sjukdomar/cytomegalovirusinfektion-cmv/> (accessed 01/10, 2023).
- [2] P. Ljungman. "Cytomegalovirus (CMV)." Internetmedicin. <https://www.internetmedicin.se/behandlingsoversikter/hiv/cytomegalovirus-cmv/> (accessed 01-10, 2023).
- [3] P. Ljungman *et al.*, "Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7)," *Lancet Infect Dis*, vol. 19, no. 8, pp. e260-e272, Aug 2019, doi: 10.1016/S1473-3099(19)30107-0.
- [4] E. European Medicines Agency, "Livtency, Assessment report," 2022. Accessed: 2023-01-23. [Online]. Available: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/livtency-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/livtency-epar-public-assessment-report_en.pdf)
- [5] Läkemedelsverket, "Farmakologisk behandling av cytomegalovirusinfektioner - uppdaterad rekommendation," 2010. [Online]. Available:

- <https://www.lakemedelsverket.se/globalassets/dokument/behandling-ochforskrivning/behandlingsrekommendationer/behandlingsrekommendation/behandlingsrekommendation-cytomegalvirus.pdf>.
- [6] Läkemedelsverket, "Farmakologisk behandling av cytomegalvirusinfektioner – bkgrundsdokumentation," Läkemedelsverket, 2010. [Online]. Available: <https://www.lakemedelsverket.se/globalassets/dokument/behandling-och-forskrivning/behandlingsrekommendationer/bakgrundsdokument/bakgrundsdokumentation-cytomegalvirus.pdf>
- [7] B. Mohty and M. Mohty, "Long-term complications and side effects after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: an update," (in eng), *Blood Cancer J*, vol. 1, no. 4, p. e16, Apr 2011, doi: 10.1038/bcj.2011.14.
- [8] J. Liu *et al.*, "Patients with refractory cytomegalovirus (CMV) infection following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation are at high risk for CMV disease and non-relapse mortality," (in eng), *Clin Microbiol Infect*, vol. 21, no. 12, pp. 1121.e9-15, Dec 2015, doi: 10.1016/j.cmi.2015.06.009.
- [9] R. R. Razonable and A. Humar, "Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients-Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice," *Clin Transplant*, vol. 33, no. 9, p. e13512, Sep 2019, doi: 10.1111/ctr.13512.
- [10] [-----  
-----  
----- ].
- [11] R. K. Avery *et al.*, "Maribavir for Refractory Cytomegalovirus Infections With or Without Resistance Post-Transplant: Results From a Phase 3 Randomized Clinical Trial " *Clinical Infectious Diseases*, vol. 75, no. 4, pp. 690-701, 2021, doi: 10.1093/cid/ciab988.
- [12] Läkemedelsverket, "PRODUKTRESUMÉ Livtency ", 2022.
- [13] Takeda, "SHP620-303 Clinical Study Report," 2021.

## 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.