

Hälsoekonomisk bedömning av Xevudy (sotrovimab)

Injektionsflaska

Utvärderad indikation

Behandling av vuxna och ungdomar (från 12 års ålder som väger minst 40 kg) med coronavirussjukdom 2019 (covid-19) som inte behöver syrgastillförsel och som har förhöjd risk för sjukdomsprogression till svår covid-19.

Datum för beslut av underlag: 2022-05-02

Klinikläkemedelsuppdraget

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) genomför hälsoekonomiska bedömningar av utvalda klinikläkemedel, läkemedel som används inom slutenvården. Inom ramen för detta arbete tar TLV fram hälsoekonomiska underlag för beslut i regionerna.

NT-rådet initierar vilka läkemedel och vilka indikationer som TLV ska utvärdera. NT-rådet ger en rekommendation baserat på bland annat TLV:s hälsoekonomiska bedömning.

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Sofia Johanson (medicinsk utredare), Andreas Pousette (hälsoekonom) och Sofia Palmqvist (jurist)

Kliniska experter: Håkan Hanberger, professor, Linköpings universitet och Johan Westin professor och överläkare vid Sahlgrenska sjukhuset. De 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.

Företag: GlaxoSmithKline (GSK)

Diarienummer: 2910/2021

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 regionerna 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

- Coronavirussjukdom 19 (covid-19) är en infektionssjukdom som orsakas av viruset SARS-CoV2. De vanligaste symtomen är övre luftvägssymtom, feber, huvudvärk, muskel- och ledvärk. Covid-19 är i många fall en lindrig sjukdom men kan i värsta fall leda till organsvikt och död.
- Xevudy (sotrovimab) är en infusion avsedd för behandling av vuxna och ungdomar (från 12 års ålder som väger minst 40 kg) med covid-19 som inte behöver syrgastillförsel och som har förhöjd risk för sjukdomsprogression till svår covid-19.
- Sotrovimab är en monoklonal antikropp som binder till det så kallade ”spikproteinet” på SARS-CoV2:s yta, vilket hindrar viruset att infektera celler.
- TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ är inget tillägg till standardbehandling, eftersom det saknas andra läkemedel med samma användningsområde som Xevudy (det vill säga icke sjukhusvårdade patienter som insjuknat i covid-19) som har en etablerad användning i klinisk praxis.
- Den pivotala kliniska studien (COMET-ICE) visar att behandling med Xevudy i en patientgrupp med ökad risk att utveckla svår covid-19-sjukdom ger en 79 procents minskad risk att utveckla allvarlig covid-19 eller avlida.
- I Sverige är i dagsläget endast patienter som inte har antikroppar mot covid-19, samt har ett kraftigt nedsatt immunförsvar, aktuella för behandling med Xevudy. Patienter med kraftigt nedsatt immunförsvar ingick inte i den pivotala kliniska studien. TLV bedömer med stöd av klinisk expert att det är rimligt att anta att en större andel av patienterna i klinisk praxis kommer att ha nytta av behandlingen, jämfört med patienterna som ingick i studien, eftersom patienterna i klinisk praxis är svårare sjuka i sin bakgrundssjukdom.
- Det är osäkert om sotrovimab har effekt mot undervarianten av omikron, Ba.2, som för närvarande är den som sprids mest i Sverige. TLV:s analyser baseras på ett antagande om att Xevudy är lika effektivt mot den aktuella virusvarianten som mot tidigare varianter.
- Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys som jämför Xevudy som tillägg till bästa understödande vård (standardbehandling) med endast standardbehandling. Detta avser vuxna patienter som har bekräftad Covid-19.
- I företagets grundscenario resulterar behandling med Xevudy i att en mindre andel patienter behöver sjukhusvård. Detta resulterar i färre covid-19-relaterade dödsfall på sjukhus, lägre vårdkostnader och fler vunna kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs) jämfört med inget tillägg till standardbehandling. I företagets grundscenario uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 34 000 kronor.
- TLV konstaterar att företagets analys inte överensstämmer med de patienter som har kraftigt nedsatt immunförsvar i svenska behandlingsriktlinjer för covid-19, eftersom dess patienter inte var inkluderade i COMET-ICE. Detta får betydelse för tillförlitligheten av den nytta som antas med Xevudy i analysen.
- TLV bedömer att en hög ålder (över 70 år oavsett bakomliggande sjukdom) kan vara en representativ riskfaktor att utgå ifrån för att återspegla patienter som har en förhöjd risk för sjukhusinläggning av de som drabbas av covid-19. I TLV:s grundscenario justeras därför startåldern upp till 70 år (från 53 år) vilket medför att den förväntade livslängden blir kortare jämfört med företagets grundscenario. Vidare bedömer TLV det som rimligt att använda nyare tillgängliga data på skattningar för sjukhusinläggning, vård på intensivvårdsavdelning (IVA) och död jämfört med de som använts i företagets grundscenario. Detta eftersom risker för sjukhusinläggning och död kan variera i takt med förbättrad standardbehandling och nyare virusvarianter.

- I TLV:s grundscenario uppgår kostnaden per vunnet QALY för Xevudy till cirka 361 000 kronor.
- Andelen patienter som utan tillägg till standardbehandling antas läggas in på sjukhus är mycket osäkert. Det är även det drivande antagandet i den hälsoekonomiska analysen, utöver den riskreducerande effekten med Xevudy.
- TLV konstaterar att det är andra virusvarianter som sprids i nuläget jämfört med tiden då COMET-ICE genomfördes. Detta kan medföra en mindre risk för allvarlig sjukdom efter bekräftad covid-19. TLV har haft möjlighet att till viss del ta hänsyn till detta genom att använda nyare tillgängliga data på skattningar för sjukhusinläggning, vård på intensivvårdsavdelning (IVA) och död jämfört med företagets grundscenario.
- Mot bakgrund av osäkerheten kring om Xevudy har effekt mot undervarianten av omikron, Ba.2, bör TLV:s grundscenario bör tolkas med försiktighet.

Slutsatserna i underlaget kan komma att ändras om förutsättningarna som ligger till grund för utvärderingen förändras på ett avgörande sätt.

Innehållsförteckning

1	Bakgrund.....	1
2	Medicinskt underlag Xevudy	1
2.1	Covid-19	1
2.2	Läkemedlet	2
2.3	Behandling.....	3
2.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	6
3	Hälsoekonomi Xevudy.....	10
3.1	Effektmått.....	11
3.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	14
4	Resultat	16
4.1	Företagets grundscenario	16
4.2	TLV:s grundscenario.....	17
4.3	Budgetpåverkan.....	20
4.4	Samlad bedömning	20
5	Utvärdering från myndigheter och hälsoekonomiska institutioner i andra länder	21
6	Referenser.....	22
7	Bilaga 1. Företagets känslighetsanalyser	22

1 Bakgrund

Coronavirussjukdom 19 (covid-19) klassades i januari 2020 av WHO som ett internationellt hot mot människors hälsa. Från och med den 1 april 2022 klassas covid-19 inte längre som en allmänfarlig och samhällsfarlig sjukdom i Sverige, efter ett beslut i svenska riksdagen.

I dagsläget finns sju läkemedel godkända för behandling av covid-19, utöver Xevudy (Evusheld, Kineret, Paxlovid, Regkirona, RoActemra, Ronapreve och Veklury). EMA utför för närvarande en rullande utvärdering av Lagevrio (molnupiravir) och har under tiden utfärdat en rekommendation om användning (ett förfarande som är möjligt i och med att covid-19 klassas som ett internationellt hälsonödläge). EMA utför även en rullande utvärdering av Olumiant (baricitinib) för indikationen covid-19. Olumiant har sedan tidigare marknadsgodkännande för reumatoid artrit och atopisk dermatit.

TLV har tidigare genomfört en hälsoekonomisk utvärdering för ett av dessa läkemedel, Veklury (dnr 931/2021). I denna utvärdering bedömde TLV att Veklury var kostnadsbesparande jämfört med inget tillägg till standardbehandling.

2 Medicinskt underlag Xevudy

2.1 Covid-19

Nedanstående medicinska sammandrag är hämtat från Nationellt vårdprogram för behandling av covid-19 men TLV har förenklats vissa medicinska termer [1].

Covid-19 orsakas av coronaviruset SARS-CoV-2. Viruset infekterar framför allt luftvägsceller men kan även infektera celler i njurar, hjärta, kärl och gastrointestinal-kanalen. SARS-CoV-2 tillhör betacoronavirus och återfinns i samma undergrupp som SARS-CoV-1 som orsakar sjukdomen severe acute respiratory syndrome (sars), och MERS-CoV som orsakar middle east respiratory syndrome (mers).

Sjukdomsbilden vid covid-19 är varierande och ger i de flesta fall en lindrig sjukdom men kan i värsta fall leda till organsvikt och död. De vanligaste symtomen är övre luftvägssymtom, feber, huvudvärk, muskel- och ledvärk, trötthet, hosta och förlust av lukt- och smaksinne. Ögoninflammation, hudutslag och domningar kan också förekomma, liksom gastrointestinala symtom i form av illamående och diarré. Vid måttlig sjukdom ses ökande andningsbesvär och tilltagande andnöd. Neurologiska och kognitiva komplikationer förefaller vara vanliga. Vid de svåraste formerna uppstår dubbelsidig lunginflammation som kan förvärras till ett kritiskt tillstånd med utveckling av andningssvikt. En mindre andel av de svårast sjuka drabbas även av att flera organ slutar fungera. Behov av sjukhusinläggning till följd av en syrgaskrävande syrebrist uppstår vanligen efter 7–10 dagar med symtom. Till skillnad från andra luftvägsvirus ger SARS-CoV-2 en kraftig inflammatorisk reaktion. Tromboser (blodproppar) är en relativt vanlig komplikation.

Covid-19 delas in i olika allvarlighetsgrader enligt nedanstående definition från Center of Disease Control (CDC):

- Mild covid-19: Lindrig infektion utan allmänpåverkan eller syrgasbehov.
- Måttlig covid-19: Infektion med måttlig allmänpåverkan och mild lunginflammation (pneumonit) utan syrgasbehov i vila.
- Svår covid-19: Infektion med uttalad allmänpåverkan och/eller syrgasbehov eller >50% utbredning av lunginfiltrat. Kräver sjukhusvård.
- Kritisk covid-19: Infektion med svår andningssvikt, cirkulatorisk chock alternativt organsvikt i flera organ. Kräver intensivvård.

Virusvarianter

SARS-CoV-2 muterar precis som andra RNA-virus kontinuerligt men med lägre frekvens än exempelvis influensavirus. Vissa genetiska varianter av SARS-CoV-2 har av Världshälsoorganisationen (WHO), EU:s smittskyddsmyndighet (ECDC) och Folkhälsomyndigheten klassats som varianter av särskild betydelse, så kallade "variants of concern" (VOC). VOC:s övervakas eftersom det finns vetenskapligt stöd för att de sprids mer effektivt, har andra immunologiska egenskaper eller orsakar allvarligare sjukdom än andra varianter [1].

Enligt WHO:s bedömning finns fem SARS-CoV-2 VOCs: alfa, beta, gamma, delta och omikron, varav två, delta och omikron, cirkulerar i april 2022 [2]. Alfa dominerade under hösten 2020 och våren 2021 smittspridningen i stora delar av världen. Alfa spreds snabbare än tidigare varianter av SARS-CoV-2 och gav allvarligare sjukdom men både genomgången sjukdom och de vacciner som används ger skyddande immunsvår mot alfa. Under våren 2021 tog delta successivt över som dominerande variant. Delta har en större spridningsförmåga än alfa men två doser vaccin tycks ge god skyddseffekt mot allvarlig sjukdom och död. Omikron klassades som en VOC 26 november 2021 och från vecka 7 2022 och framåt är omikron den dominerande varianten i Sverige [3]. Risken att bli svårt sjuk av omikronvarianten är enligt Europeiska centret för smittskydd och kontroll (ECDC) lägre än för tidigare virusvarianter [4]. Omikron har i sin tur två undervarianter, BA.1 och Ba.2, som båda bör övervakas enligt WHO. Båda varianterna av omikron är mer smittsamma än delta, och Ba.2 tycks enligt initiala studier vara något mer smittsam än Ba.1 [2]. Undervarianten av omikron Ba.2 är den variant som för närvarande dominerar smittspridningen i Sverige [5].

Nya genetiska varianter av SARS-CoV-2 kommer kontinuerligt att uppkomma och selekteras för med ökande immunitet mot äldre varianter i befolkningen. Kunskapen om risken för infektion och smittsamhet relaterat till vaccinationsstatus förbättras kontinuerligt [1].

2.2 Läkemedlet

Xevudy innehåller den verksamma substansen sotrovimab. Xevudy fick marknadsgodkännande av Europeiska kommissionen den 17 december 2021 i en accelererad process.

2.2.1 Indikation

Behandling av vuxna och ungdomar (från 12 års ålder som väger minst 40 kg) med coronavirussjukdom 2019 (COVID-19) som inte behöver syrgastillförsel och som har förhöjd risk för sjukdomsprogression till svår COVID-19.

2.2.2 Verkningsmekanism

Sotrovimab är en human monoklonal antikropp som binder till det så kallade "spikproteinet" på SARS-CoV1 och SARS-CoV2:s yta, vilket hindrar viruset att infektera celler. Sotrovimab binder till en genetiskt konserverad del av spikproteinet, vilket gör antikroppen mindre känslig för mutationer i olika varianter av viruset än många andra antikroppar.

Det är osäkert om sotrovimab har effekt mot undervarianten av omikron, Ba.2, som är den virusvariant som sprids mest i Sverige för närvarande.

2.2.3 Dosering/administrering

Nedanstående text är i sin helhet hämtad från Xevudys produktresumé.

Xevudy bör administreras på vårdinrättningar där patienter kan övervakas under administrering samt under minst en timme efter administrering.

Det rekommenderas att Xevudy administreras inom 5 dagar från uppkomna symtom av COVID-19.

Rekommenderad dos för vuxna och ungdomar (från 12 års ålder som väger minst 40 kg) är en singeldos på 500 mg genom intravenös infusion efter utspädning. Detta läkemedel måste spädas innan administrering. Efter spädning rekommenderas det att lösningen administreras i 30 minuter.

2.3 Behandling

2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Ett nationellt vårdprogram för Covid-19 har tagits fram gemensamt av Svenska Infektionsläkarföreningen, Svenska Hygienläkarföreningen och Föreningen för Klinisk Mikrobiologi [1]. Det aktuella vårdprogrammet publicerades i december 2021 och det uppdateras var sjätte månad. Nedanstående text är hämtad från dessa behandlingsrekommendationer, om inget annat anges. Vissa medicinska termer har förenklats av TLV.

Vård av patienter med covid-19 syftar i första hand till att behandla organsvikt och att förebygga komplikationer. Hos svårt sjuka patienter med covid-19 krävs ofta mycket långa vårdtider på intensivvårdsavdelning och även lång eftervård på sjukhus. Dessa patienter kan ha ett omfattande behov av efterföljande rehabiliteringsinsatser.

Riskgrupper för svår sjukdom/död: Hög ålder, manligt kön, underliggande hjärt-kärlsjukdom, diabetes, övervikt, binjurebarkssvikt, kronisk lungsjukdom och nedsatt immunförsvar (immunsuppression¹).

Syrgasbehandling är aktuellt för patienter med syrebrist på grund av akut respiratorisk svikt och rekommenderas vid en mättnadsnivå i blodet <93 procent. Syrgasbehandling kan administreras på olika sätt – via näsgrimpa, olika typer av mask, högflödesgrimpa (HFNC) eller vid behandling med icke-invasiv ventilering (NIV) och invasiv respiratorbehandling.

Samtidig bakteriell infektion är ovanlig vid covid-19 varför antibiotikabehandling sällan är indicerat initialt, men bredspektrumantibiotika kan övervägas vid svår infektion där det inte går att utesluta samtidig bakteriell infektion.

Sjukhusvårdade patienter med covid-19-infektion bör erhålla förebyggande behandling mot blodproppar (trombosprofylax). Trombosprofylax kan även övervägas hos icke sjukhusvårdade patienter. Vid sjukdom med mild/måttlig inflammation i luftvägar rekommenderas i första hand lågmolekylärt heparin. Vid allvarlig sjukdom med behov av intensivvårdsavdelning bör högre dosering av övervägas.

Veklury (remdesivir) har god antiviral effekt in vitro mot ett flertal RNA-virus inklusive SARS-CoV-2. Effekten av remdesivir bedöms som måttlig. Remdesivir kan övervägas till sjukhusvårdade patienter med betydande/ökande syrgasbehov och kort tids sjukdom (≤ 7 dagar) där pågående signifikant virusreplikation kan förväntas förekomma. Särskilda överväganden bör göras vid nedsatt immunförsvar immunsuppression då långvarig virusreplikation kan förekomma. Behandlingen bör avslutas efter 5 dagar men förlängd behandling till maximalt 10 dagar kan övervägas till svårt immunsupprimerade patienter i väntan på mer data rörande denna patientgrupp.

Xevudy och andra monoklonala antikroppar

Monoklonala antikroppar är generellt känsliga för mutationer i viruset, och studier har visat att Regkirona och Ronapreve inte är effektiva mot virusvarianten omikron. Evushield är också baserad på antikroppar och verksamt mot omikron, men är enligt indikationen avsedd för förebyggande behandling, innan patienten insjuknat i covid-19. Xevudy är därmed den enda

¹ Immunsuppression betyder att immunförsvaret är nedsatt, antingen på grund av sjukdom eller olika behandlingar som patienter kan genomgå för andra sjukdomar. TLV har valt att använda termen nedsatt immunförsvar för samma sak i senare delar av underlaget.

tillgängliga antikroppsbehandlingen som är avsett för behandling av patienter som har insjuknat i covid-19 som är verksamt mot omikrons undervariant Ba.1. Enligt TLV:s kliniska experter är det osäkert om Xevudy har effekt mot undervarianten Ba.2, som för närvarande är den som sprids mest i Sverige. In vitro studier har enligt TLV:s kliniska experter visat att Xevudy har nedsatt aktivitet mot undervarianten Ba.2.

TLV:s kliniska experter uppger att Xevudy kommer att användas i enlighet med vårdprogrammets rekommendationer för monoklonala antikroppar [1]. Nedanstående text (hämtad från vårdprogrammet) är därmed den aktuella behandlingsrekommendationen för Xevudy.

Bedömning/rekommendation: Behandling med monoklonala antikroppar bör övervägas till patienter som inte har antikroppar mot SARS-CoV2 (seronegativa patienter). De ska ha haft symtom under en kort tid och ha hög risk för utveckling av svår sjukdom, som de i Tabell 1.

Tabell 1. Patientgrupper som bör behandlas med monoklonala antikroppar enligt gällande behandlingsrekommendationer, förutsatt att de inte har antikroppar mot covid-19

Patientgrupp
1. Patienter som behandlats med rituximab senaste 12 mån
2. Patienter med sjukdom som ger upphov till allvarlig B-cellsdefekt
3. Organ- eller benmärgstransplanterade patienter
4. Vissa patienter med primär immunbrist: CVID och XLA
5. Övriga patienter med en samlad klinisk bild som medför påtagligt ökad risk för allvarlig sjukdom

På grund av begränsad tillgång till Xevudy har inte behandling av patientgrupp 5 rekommenderats under våren 2021, enligt TLV:s kliniska experter. I och med att spridningen av varianten Ba.2 tagit över har dock förbrukningen av sotrovimab minskat, så att även denna grupp kan övervägas enligt TLV:s kliniska expert.

Enligt vårdprogrammet bör inte patienter med antikroppar mot Sars-CoV2 efter tidigare covid-19 eller vaccination behandlas med monoklonala antikroppar. Data för omikronvarianten finns dock ännu inte i tillräcklig utsträckning för att utvärdera skyddsgraden av antikroppar efter vaccination eller tidigare infektion med andra varianter av Sars-CoV2.

För patienter med betydande immunsuppression (särskilt efter behandling med rituximab eller vid annan uttalad b-cellsdefekt) kan behandling med monoklonala antikroppar även övervägas vid längre tids sjukdom och tecken till långvarig kvarstående virusreplikation. Även sjukhusvårdade förmodat immunfriska individer med betydande riskfaktorer för svår sjukdom kan behandlas vid tecken på kvarstående höga virusnivåer, om de inte har antikroppar mot SarS-CoV2.

Enligt behandlingsrekommendationerna föreligger osäkerhet om samtidig behandling med Veklury är indicerad vid behandling av individer med nedsatt immunförsvar, men detta skulle enligt rekommendationerna teoretiskt kunna vara tilltalande för att minska risken för så kallade escapemutationer² [1].

2.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget uppger att bästa understödjande vård är relevant jämförelsealternativ. Som motiv till detta uppger företaget att det inte finns något annat läkemedel med motsvarande

² En escapemutation är en mutation i viruset som underlättar för viruset att undvika immunsvaret eller terapier såsom antikroppar. Om immunförsvaret är nedsatt kan det göra att escapemutationer uppstår lättare.

indikation, det vill säga patienter med covid-19 som ännu inte är inlagda på sjukhus, eller har behov av syrgas.

I dagsläget finns sju läkemedel med marknadsgodkännande avsedda för behandling av covid-19, utöver Xevudy.

Regkirona, Ronapreve och Evushield är läkemedel vars verksamma ämne är monoklonala antikroppar mot SARS-CoV2, liksom Xevudy. Indikationen för Evushield är förebyggande behandling mot covid-19, det vill säga att behandling inte är aktuell när patienten redan utvecklat sjukdom. Regkirona och Ronapreve inte är effektiva mot virusvarianten omikron, vilket är den dominerande virusvarianten i dagsläget [1]. Dessa är därmed inte aktuella för behandling i klinisk praxis.

Paxlovid och Lagevrio³ är båda antivirala läkemedel som har en liknande indikation som Xevudy. Enligt TLV:s kliniska expert finns dessa inte tillgängliga i Sverige och används därmed ännu inte i någon större utsträckning. TLV har inte heller gjort någon hälsoekonomisk bedömning av dessa läkemedel.

Veklury är ett antiviralt läkemedel som är avsett för behandling av patienter med covid-19 som är i behov av syrgas. TLV har tidigare utfört en hälsoekonomisk bedömning av Veklury, varpå NT-rådet utfärdade en rekommendation för användning enligt gällande behandlingsrekommendationer. Enligt behandlingsrekommendationerna ska Veklury vanligtvis endast ges inom sju dagar från symtomdebut, men det kan även övervägas senare i sjukdomsförloppet till patienter med nedsatt immunförsvar. Detta innebär att en relativt stor andel av de patienter som är aktuella för behandling med Xevudy även kunna vara aktuella för behandling med Veklury, eftersom dessa har ett nedsatt immunförsvar. Enligt både de gällande behandlingsrekommendationerna och TLV:s kliniska experter är det dock oklart om Veklury kommer ges till patienter som behandlats med Xevudy i ett tidigare skede av sjukdomen (innan de blev i behov av syrgas). Eftersom Veklury ges till patienter i ett annat skede av sjukdomen, efter att behov av syrgas uppstått, bedömer TLV att Veklury snarare ska ses som en del av standardbehandlingen, än att det ska ses som ett relevant jämförelsealternativ till Xevudy.

Enligt en studie som TLV:s experter har hänvisat till är Veklury administrerat tidigare i sjukdomsförloppet, innan syrgasbehov uppstår, effektivt för att förebygga behov av intensivvård. Denna typ av användning återspeglas dock inte ännu i Veklurys indikation eller gällande behandlingsrekommendationer. TLV har inte heller gjort någon hälsoekonomisk bedömning av den formen av användning av Veklury.

RoActemra och Kineret är två immunhämmande läkemedel som har haft andra indikationer tidigare och nyligen fått utökade indikationer även för behandling av svår covid-19 med hyperinflammation. Båda läkemedlen har indikation för senare stadier av covid-19, när patienten är i behov av syrgas. Enligt TLV:s kliniska experter är användningen av dessa läkemedel i klinisk praxis för närvarande mycket liten.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ är inget tillägg till standardbehandling, eftersom det saknas andra läkemedel med samma användningsområde som Xevudy (det vill säga icke sjukhusvårdade patienter som insjuknat i covid-19) som har en etablerad användning i klinisk praxis.

³ Lagevrio har ännu inte fått marknadsgodkännande men EMA har utfärdat en rekommendation om användning i väntan på godkännande.

2.4 Klinisk effekt och säkerhet

2.4.1 Kliniska studier

Den kliniska effekten och säkerheten av sotrovimab har utvärderats i en pivotal fas II/III studie, COMET-ICE [6]. Ytterligare två fas II studier och två fas III studier är pågående. Dessa senare studier gäller enligt EMA:s offentliga utredningsprotokoll (EPAR) andra administreringsformer eller andra patientgrupper än de som studerats i COMET-ICE [7]. Slutgiltiga resultat från dessa studier har ännu inte presenterats.

COMET-ICE

Syftet med studien var att studera effekt och säkerhet av sotrovimab hos personer med mild covid-19-sjukdom som har hög risk att utveckla svår covid-19-sjukdom. Informationen nedan är hämtad från EMA:s offentliga utredningsprotokoll (EPAR) [7].

Metod

COMET-ICE är en fas II/III, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, multicenter, studie som utfördes i fem länder (USA, Brasilien, Peru, Kanada och Spanien). Det primära utfallsmåttet var risken behöva sjukhusvård under minst ett dygn eller dö inom 29 dagar från randomisering.

Studien inkluderade vuxna deltagare (minst 18 år) med symtomstart för covid-19 som mest 5 dagar innan randomisering, och som behandlades i öppenvård. Deltagarna skulle löpa en hög risk att utveckla svår covid-19, definierat som antingen en ålder på minst 55 år, eller minst en av följande riskfaktorer: Medicineringskrävande diabetes, kronisk njursjukdom, hjärtsvikt (NYHA II-IX), fetma, måttlig till svår astma eller kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL).

Patienter som var vaccinerade mot covid-19, hade kraftigt nedsatt immunförsvar eller var i behov av syrgas vid randomiseringen exkluderades från studien.

Studien inkluderade patienter mellan augusti 2020-mars 2021. Deltagarna randomiserades 1:1 till en singeldos med 500 mg sotrovimab eller placebo genom infusion under en timme.

Patienter som förvärrades i covid-19 kunde få behandling med Veklury (remdesivir) och/eller steroider, i enlighet med klinikens praxis.

Studien var uppdelad i två faser, en så kallad "lead-in" med doseskalering hos sammanlagt 20 deltagare (10 vardera fick sotrovimab och placebo). Efter en säkerhetsuppföljning dag 15 inleddes "expansionsfasen" där upp till 680 deltagare per arm kunde inkluderas. Den planerade uppföljningstiden är 24 veckor. I dagsläget är dock endast analyser upp till 29 dagar komplett för alla deltagare.

Resultat

Efter en interimsanalys som gjordes när 583 deltagare genomgått 29-dagarsuppföljningen avbröts studien på grund av att den redan visat effekt. Totalt randomiserades 1057 patienter (528 fick sotrovimab och 529 fick placebo).

Den genomsnittliga åldern var 52 år, 20 procent av deltagarna var 65 år eller äldre. De fyra vanligaste fördefinierade riskfaktorerna var fetma (63 %), ålder 55 år eller äldre (47 %), medicineringskrävande diabetes (22 %) och astma (17 %). Drygt hälften av deltagarna (56 %) hade en riskfaktor, 31 procent hade två riskfaktorer och 12 procent hade tre eller fler riskfaktorer.

Resultatet för det primära utfallsmåttet och några av de viktigaste sekundära utfallsmåtten för intention-to-treat-populationen vid dag 29 redovisas i Tabell 2.

Tabell 2. Resultat Resultat för det primära och utvalda sekundära utfallsmått [7]

Utfallsmått Inträffat inom 29 dagar	Sotrovimab n=529 n (%)	Placebo n=528 n (%)	Statistisk signifikans skillnad sotrovimab:placebo (Risk ratio)
Sjukhusinläggning >24 h eller död (primärt utfallsmått)	6 (1 %)	30 (6 %)	p <0,001 (0,21)
Kompositmått av besök på akutvårdsavdelning, sjukhusinläggning oberoende av längd eller död (viktigaste sekundära utfallsmått).	13 (2 %)	39 (7 %)	p <0,001 (0,34)
Död, oavsett orsak	0	2 (<1 %)	Ej signifikant
I behov av syrgas	7 (1 %)	28 (5 %)	P=0,002, (0,26)
Respiratorvård	0	4 (<1 %)	Ej uppgett

Tre av sex patienter i sotrovimab-armen lades in på sjukhus på grund av covid-19, återstående tre patienter lades in på sjukhus av andra orsaker som inte var relaterade till covid-19. I placeboarmen lades alla patienter utom två in på grund av covid-19-symtom eller respiratoriska besvär. Fler patienter i placeboarmen (13 av 529) än de som fick sotrovimab (2 av 529) initierade behandling med steroider under 29-dagarsuppföljningen.

Den relativa riskminskningen var större för patienter som hade en annan riskfaktor än fetma (RR 0,04), än för de som hade fetma som riskfaktor (RR 0,45). Riskminskningen var inte statistiskt signifikant för patienter som hade fetma som riskfaktor. Företaget uppger i EPAR att en förklaring till detta skulle kunna vara att de patienter som hade fetma var yngre i genomsnitt än de som hade andra riskfaktorer, vilket EMA godtog som förklaring. Den relativa riskminskningen var även liknande för patienter som hade en eller två riskfaktorer, men för patienter som hade tre eller fler riskfaktorer sågs en mindre och inte statistiskt signifikant riskminskning. För övriga individuella riskfaktorer var resultatet liknande som det övergripande resultatet.

TLV har efterfrågat information från företaget om hur stor risken för sjukhusinläggning är för patientgruppen som är aktuell för behandling med Xevudy i svensk klinisk praxis, i dagsläget patienter med kraftigt nedsatt immunförsvar (se stycke 2.3.1). Företaget har uppgett att någon sådan data inte finns tillgänglig.

Oönskade händelser i de kliniska studierna

Det rapporterades inga allvarliga oönskade händelser som var mer vanligt förekommande i sotrovimabgruppen än i placebogruppen.

Biverkningar enligt produktresumén

Produktresumén uppger att allergiska reaktioner och infusionsrelaterade reaktioner är vanliga vid distribuering av sotrovimab. Allergiska reaktioner kan bestå av hudutslag, klåda och svullnad samt yrsel. Infusionsrelaterade reaktioner kan vara rodnad, frossa, feber, andningssvårigheter, hjärtklappning och blodtrycksfall. I den kliniska studien var allergiska reaktioner och infusionsrelaterade reaktioner lika vanliga efter placebobehandling som efter behandling med sotrovimab. Samtliga sådana reaktioner klassades som svårighetsgrad 1 eller 2 (det vill säga inte allvarliga).

TLV:s diskussion

Det primära utfallsmåttet, det vill säga att läggas in på sjukhus under minst 24 timmar eller avlida, inträffade endast för 30 deltagare i placebogruppen. Det låga antalet gör det vanskligt att dra några slutsatser från subgruppsanalyser, till exempel för patienter med flera

riskfaktorer eller olika ålder. Slutsatsen om en god effekt av sotrovimab styrks dock enligt EMA av liknande resultat för sekundära utfallsmått, och en genomgående trend av numeriskt liknande resultat kan ses i de subgruppsanalyser som gjorts.

Studien har till största delen utförts i Nord- och Sydamerika, och under en fas av pandemin när fler patienter blev svårt sjuka i covid-19, vilket ledde till en mer belastad vårdapparat, jämfört med dagsläget. Vid tiden för studien var det även andra virusvarianter som cirkulerade, än den för närvarande dominerande omikronvarianten. Risken att bli svårt sjuk av omikronvarianten är enligt Europeiska centret för smittskydd och kontroll (ECDC) lägre än för tidigare virusvarianter [4]. Allt detta bidrar till osäkerhet kring hur stor risken för allvarlig sjukdom vid covid-19 är. Detta påverkar i sin tur hur stor den absoluta effekten av behandling med sotrovimab blir, vid samma relativa riskreduktion. Sedan december 2021 sprids dessutom undervarianten Ba.2 i Sverige, vilket sammanfaller med att en allt större andel av de patienter som läggs in på sjukhus med covid-19 inte har detta som den huvudsakliga diagnosen, vilket försvårar uppskattningen av effekten ytterligare. Det är även än så länge oklart om sotrovimab skyddar mot undervarianten Ba.2.

Enligt de aktuella behandlingsrekommendationerna och TLV:s expert används sotrovimab endast till patienter som inte har antikroppar mot Sars-CoV2 och som har kraftigt nedsatt immunförsvar (patienter som omfattas av punkt 1-4 i Tabell 1, stycke 2.3.1). Patienter med kraftigt nedsatt immunförsvar var exkluderade från den pivotala kliniska studien, vilket medför att patientgruppen i studien inte överensstämmer med den som är kliniskt relevant. TLV:s kliniska expert uppger dock att de patienter som är aktuella för behandling i Sverige har en högre risk att utveckla svår sjukdom, än de som ingick i studien. Därför är det enligt TLV:s kliniska expert rimligt att anta att en större andel av patienterna i klinisk praxis kommer att ha nytta av behandlingen (i form av att undvika sjukhusvistelse), jämfört med de patienter som ingick i studien. I avsaknad av data om effekt för den aktuella patientgruppen med nedsatt immunförsvar kan effekten i subgruppen patienter över 70 år enligt TLV:s kliniska expert vara en representativ skattning för den ökade risk för svår sjukdom som den aktuella patientgruppen har. Det bör noteras att detta är en grov skattning av den ökade risken. TLV har inte heller kännedom om hur risken varierar mellan de olika undergrupperna av riskfaktorer, eller hur stor andel av patientgruppen som har olika typer av riskfaktorer. Detta bidrar med osäkerhet om risken för svår sjukdom. Det är även osäkert hur lång den förväntade livslängden är för den aktuella patientgruppen efter att de tillfrisknat från covid-19-infektionen.

I ett läge där det inte råder brist på Xevudy skulle även patienter som inte har nedsatt immunförsvar, men med en samlad klinisk bild som medför påtagligt ökad risk för allvarlig sjukdom (kategori 5 i Tabell 1, stycke 2.3.1) kunna vara aktuella för behandling med Xevudy. Enligt TLV:s kliniska experter kommer detta att röra sig om patienter som har en kombination av flera riskfaktorer, vilket gör att även dessa patienter på gruppnivå troligtvis kommer att ha högre risk att utveckla svår sjukdom, än patientgruppen i COMET-ICE, där majoriteten av deltagarna bara hade en riskfaktor.

I studien COMET-ICE var samtliga deltagare ovaccinerade. Detta skulle ha kunnat vara problematiskt i och med att de flesta i befolkningen numera är vaccinerade. Men eftersom de patienter som är aktuella för behandling med Xevudy i svensk klinisk praxis endast är patienter som inte har antikroppar mot covid-19, och en vaccination gör att antikroppar utvecklas, påverkar inte det faktum att studien endast omfattade ovaccinerade patienter möjligheten att utvärdera Xevudys effekt för de patienter som är aktuella för behandling.

Standardbehandling utvecklas ständigt och flera antivirala och immunhämmande läkemedel har fått marknadsgodkännande sedan studierna gjordes. Detta medför sannolikt att färre patienter riskerar att utveckla svår sjukdom, och har större möjlighet att tillfriskna från en sådan, i framtiden än vad som var fallet i den kliniska studien. I dagsläget är användningen av de flesta av dessa läkemedel (Paxlovid, Lagevrio, RoActemra, Kineret och Evushield) enligt TLV:s kliniska expert obefintlig eller högst begränsad. Denna hälsoekonomiska utvärdering ska dock

ses som en beskrivning av dagsläget, utan tillgång till dessa läkemedel, som har fått marknads-godkännande för behandling av covid-19 sedan utgivningen av de senaste behandlingsrekommendationerna i december 2021.

Veklury är däremot tillgängligt och används i svensk klinisk praxis. TLV bedömer att det är osäkert om Veklury kommer att ges till patienter som har behandlats med Xevudy i ett tidigare skede av sjukdomen. Enligt de gällande behandlingsrekommendationerna skulle detta kunna vara möjligt. Om patienterna behandlas med Veklury skulle detta kunna minska vårdtiden på sjukhus och behovet av intensivvård.

TLV:s bedömning: Den pivotala kliniska studien (COMET-ICE) visar att behandling med Xevudy i en patientgrupp med ökad risk att utveckla svår covid-19-sjukdom ger en 79 procents minskad risk att utveckla allvarlig covid-19 eller avlida. Att det primära utfallsmåttet endast inträffade för ett fåtal patienter i placebogrupperna gör att effektstorleken bör tolkas med viss försiktighet.

I Sverige är endast patienter som inte har antikroppar mot covid-19, samt har ett kraftigt nedsatt immunförsvar, aktuella för behandling med Xevudy i dagsläget. Patienter med kraftigt nedsatt immunförsvar ingick inte i den kliniska studien. TLV bedömer med stöd av klinisk expert att det är rimligt att anta att en större andel av patienterna i klinisk praxis kommer att ha nytta av behandlingen, jämfört med patienterna som ingick i studien, eftersom patienterna i klinisk praxis är svårare sjuka i sin bakgrundssjukdom.

De virusvarianter som är dominerande för närvarande medför en lägre risk för sjukhusinläggning och död jämfört med de som dominerade vid studiens genomförande. Detta bidrar till en stor osäkerhet kring hur stor andel av patienterna som behöver läggas in på sjukhus. Det är även osäkert om sotrovimab skyddar mot undervarianten av omikron, Ba.2, som för närvarande dominerar smittspridningen.

Även standardbehandlingen har förändrats, framför allt genom att Veklury skulle kunna vara aktuell för en relativt stor andel av den aktuella patientgruppen, eftersom de har ett nedsatt immunförsvar. Det är osäkert om Veklury kommer att användas till patienter som fått Xevudy i ett tidigare skede av sjukdomen, men detta skulle kunna vara möjligt.

3 Hälsoekonomi Xevudy

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys som jämför Xevudy som tillägg till bästa understödande vård (standardbehandling) med endast standardbehandling för vuxna patienter som har bekräftad covid-19.

I analysen skattas kostnader och hälsoeffekter i form av kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs) för en genomsnittlig patient över ett livstidsperspektiv. Analysen utgörs av ett beslutsträd som följer andelen patienter som antingen tillfrisknar utan sjukhusvård, som läggs in på sjukhus och som dör, Figur 1. Av de patienter som läggs in på sjukhus kan patienterna förflyttas till en intensivvårdsavdelning (IVA). Samtliga patienter som har tillfrisknat följs upp över ett livstidsperspektiv i en markovmodell.

I företagets grundscenario resulterar behandling med Xevudy i att en lägre andel patienter behöver sjukhusvård. Detta resulterar i färre covid-19-relaterade dödsfall på sjukhus, lägre vårdkostnader och högre hälsorelaterad livskvalitet jämfört med inget tillägg till standardbehandling. Kostnader och QALYs har diskonterats med tre procent.

Uppgifterna i modellen har belagts med sekretess och stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Figur 1. Modellbeskrivning (bilden är något förenklad och översatt till svenska jämfört med företagets modellbeskrivning)

I företagets analys är patienterna i genomsnitt 53 år. Det baseras på en registerstudie på patienter med covid-19 i Sverige från år 2020 [8]. Företaget anger att det endast är patienter som har ett kraftigt nedsatt immunförsvar, som kommer att behandlas med Xevudy i svensk klinisk praxis och att det saknas relevanta data för denna patientgrupp. Företaget antar att patienter med en hög ålder (över 70 år) har en jämförbar risk för sjukhusinläggning och analysen baseras därför på antaganden som motsvarar en äldre patientgrupp, se avsnitt 3.1.

TLV:s diskussion

TLV konstaterar att företagets analyserade patientpopulation inte överensstämmer med patienter som har kraftigt nedsatt immunförsvar som omnämns i svenska behandlingsriktlinjer för covid-19, se avsnitt 2.3.1. Detta får betydelse för tillförlitligheten av den nytta som antas med Xevudy i analysen. TLV anser däremot att en hög ålder (över 70 år oavsett bakomliggande sjukdom) kan vara en representativ riskfaktor att utgå ifrån för att återspegla patienter som har en förhöjd risk för sjukhusinläggning av de som drabbas av covid-19, se utlåtande från TLV:s anlitade expert i avsnitt 2.4. Eftersom den aktuella patientgruppen har relativt allvarliga bakgrundssjukdomar är det rimligt att anta att de har en kortare livslängd än en normalbefolkning som har en genomsnittlig ålder på 53 år som i företagets grundscenario. Mot bakgrund av detta, samt att data för risk för sjukhusinläggning baseras på patientgruppen över 70 år i TLV:s grundscenario, justeras startåldern i analysen till 70 år.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att den analyserade patientpopulationen inte återspeglar den patientgrupp som enligt svenska behandlingsrekommendationer för covid-19 kommer att behandlas med Xevudy. I frånvaro av data för patienter med kraftigt nedsatt immunförsvar använder TLV i analysen en startålder på 70 år för att återspegla patienter som har en förhöjd risk för sjukhusinläggning.

TLV bedömer att företagets hälsoekonomiska modell är förenklad men fångar övergripande händelser som förknippas med covid-19 för den utvärderade patientpopulationen.

3.1 Effektmått

Det drivande i företagets analys är att behandlingen med Xevudy resulterar i en överlevnads-vinst till följd av en minskad risk för sjukhusinläggning i jämförelse med standardbehandling.

3.1.1 Klinisk effekt

Företaget använder effektdata från COMET-ICE för Xevudy. I studien rapporterades en minskad risk för sjukhusinläggning eller död på 79 procent upp till 29 dagar efter att behandlingen påbörjats med Xevudy. I analysen används detta resultat endast för att uppskatta den minskade risken att behöva läggas in på sjukhus med Xevudy jämfört med standardbehandling.

För standardbehandling antar företaget att sannolikheten är cirka [---] procent att behöva läggas in på sjukhus, Tabell 3. Antagandet baseras på [-----].

När patienten är inlagd på sjukhus antar företaget att sannolikheten för dödsfall är 16 procent, detta oavsett om patienten behandlats med Xevudy eller endast standardbehandling. Eftersom det är en mindre andel patienter som blir inlagda på sjukhus med Xevudy resulterar det i att andelen dödsfall är färre jämfört med standardbehandling. Vidare antar företaget att nio procent av alla patienter som läggs in på sjukhus behöver förflyttas till en intensivvårdsavdelning (IVA), där dödligheten är 25 procent. Sannolikheterna för dödsfall på sjukhus och förflyttning till IVA hämtas från en svensk registerstudie som inkluderade totalt 17 140 covid-19 patienter under perioden mellan mars och september 2020 [8].

Tabell 3. Effektdata som används i företagets analys

Effektmått	Xevudy	Standard-behandling	Källa
Andel patienter som läggs in på sjukhus	Minskad risk 79 %	[---]	[-----]
Andel patienter som dör inlagd på sjukhus (inte IVA)	16 %		En svensk registerstudie Strålin m.fl omfattar patienter som drabbades av Covid-19 oavsett närvaro av bakomliggande sjukdomar (2020) [8]
Andel patienter som förflyttas till IVA från att varit inlagda på sjukhus	9 %		
Andelen patienter som dör på IVA	25 %		

I företagets grundscenario resulterar användandet av [-----], i vilken sannolikheten för att läggas in på sjukhus för patienter som får standardbehandling är [---] procent,) i att majoriteten av alla patienter som drabbas av covid-19 som endast får standardbehandling tillfrisknar och skrivs ut från sjukhuset [---]. Motsvarande andel för Xevudy är [---]. Denna skillnad beror på att risken för sjukhusinläggning är 79 procent lägre för patienter som behandlas med Xevudy.

Skillnaden i andelen dödsfall på [----] resulterar i cirka [---] vunna levnadsår för Xevudy under tiden på sjukhus (inte diskonterat). Andelen patienter som inte dör och är inlagda på sjukhus, antas tillfriskna och följs upp över ett livstidsperspektiv. Den fortsatta mortalitetsrisken för dessa patienter antas vara densamma som normalbefolkningen i Sverige och företaget använder därför mortalitetsdata från Statistiska centralbyrån, SCB. När livstidsperspektivet inkluderas uppgår det totala antalet vunna levnadsår till cirka [---] (inte diskonterat, cirka 0,5 levnadsår med tre procent diskontering).

TLV har gett företaget möjlighet att komma in med underlag som stödjer att behandling med Xevudy resulterar i en överlevnadsvinst. Företaget har kommenterat med att det inte finns sådant underlag att tillgå men att det är rimligt att anta att färre patienter dör på sjukhus till följd av en minskad risk för sjukhusinläggning.

3.1.2 TLV använder offentlig statistik på antal sjukhusinläggningar, IVA-vårdade patienter och andel dödsfall

För andelen patienter som antas läggas in på sjukhus använder TLV en rapport från Folkhälsomyndigheten som baseras på data på smittotal och data på sjukhusinläggning från Socialstyrelsen mellan tidsperioden december 2021 till och med januari 2022 [10]. I denna rapport skattas risken för sjukhusinläggning för patienter som är över 70 år till 8,69 procent. Från samma rapport har TLV uppskattat andelen patienter som förflyttas till IVA till fem procent (jämfört med nio procent i företagets grundscenario). Detta genom att dividera risken för IVA (0,46 procent) med den totala risken att behöva sjukhusvård (8,69 + 0,46).

Sannolikheten att dö inlagd på sjukhus (inte IVA) baseras, i TLV:s grundscenario, på data från Socialstyrelsen [10] som omfattar samtliga individer som enligt SmiNet testat positivt för coronavirus från och med 14 mars 2020 som också har slutenvårdats för diagnosen covid-19, och som har kunnat följas minst 30 dagar sedan sitt första inskrivningsdatum i slutenvård för covid-19. I detta dataset är andelen avlidna patienter under slutenvårdstillfället (inte IVA) tio procent. I datasetet var andelen avlidna patienter inte uppdelat på olika ålderskategorier.

Den sannolikhet att dö på IVA som företaget utgår ifrån anser TLV är en rimlig uppskattning. TLV har verifierat antagandet med data från svenska intensivvårdsregistret (SIR) som varje vecka publicerar en rapport på statistik gällande intensivvård av covid-19 patienter [11]. I genomsnitt är andelen dödsfall på IVA cirka 25 procent under tidsperioden januari till och med mars 2022 för patienter som är över 70 år.

Tabell 4. Effektmått som används i TLV:s grundscenario

Effektmått	Xevudy	Standard-behandling	Källa
Andel patienter som läggs in på sjukhus	Minskad risk 79 %	8,69 %	Baseras på data för patienter som är över 70 år. Folkhälsomyndigheten [3]
Andel patienter som dör inlagd på sjukhus (inte IVA)		10 %	Baseras på samtliga patienter som lagts in på sjukhus. Socialstyrelsen [10]
Andel patienter som förflyttas till IVA från att varit inlagda på sjukhus		5 %	
Andelen patienter som dör på IVA		25 %	Svenska intensivvårdsregistret [11]

TLV:s diskussion

Risk för sjukhusinläggning och död

Det är rimligt att använda nyare tillgängliga data på antal skattningar på sannolikheter för sjukhusinläggning, IVA och död jämfört med företagets grundscenario. Detta eftersom risker för sjukhusinläggning och död kan variera i takt med förbättrad standardbehandling och nyare virusvarianter.

Eftersom de patienter som hade ett kraftigt nedsatt immunförsvar var exkluderade från COMET-ICE studien, är det osäkert om effekten som antas är representativ för de patienter som i nuläget är aktuella för behandling med Xevudy i svensk klinisk praxis. TLV konstaterar samtidigt att inga andra effektdata för Xevudy finns tillgängliga. TLV anser att det är rimligt

att acceptera företagets antagande gällande minskad risk för sjukhusinläggning med Xevudy och varierar det i känslighetsanalyser.

I utredningen har TLV inte haft tillgång till data på sjukhusinläggning för den patientgrupp som är aktuell för behandling med Xevudy i klinisk praxis, det vill säga högriskpatienter med kraftigt nedsatt immunförsvar. Detta eftersom dessa patienter kan ha olika bakomliggande sjukdomar och läkemedelsbehandlingar som medför en ökad risk för sjukhusinläggning. Att i stället använda en hög ålder som en riskfaktor för sjukhusinläggning i analysen accepteras av TLV men medför osäkerheter.

Trots att det inte finns data på minskad mortalitet för patienter som behandlats med Xevudy som tillägg till standardbehandling, ser TLV det som sannolikt att behandlingen kan medföra en överlevnadsvinst. Detta dels eftersom andelen patienter som behövde syrgas var färre med Xevudy i COMET-ICE, dels eftersom patienter som läggs in på sjukhus och behöver intensivvård, har en större risk att dö jämfört med patienter som inte läggs in på sjukhus. Hur stor denna överlevnadsvinst är, är däremot mycket osäker. När TLV justerar antaganden gällande risk för sjukhusinläggning, IVA och död för standardbehandlingen, minskar den totala överlevnadsvinsten för Xevudy jämfört med företagets grundscenario.

Överlevnad efter utskrivning och tillfrisknande från Covid-19

Det är inte rimligt att överlevnaden är jämförbar med normalbefolkningen efter utskrivning. Detta eftersom den aktuella patientgruppen för Xevudy kan ha bakomliggande sjukdomar som påverkar den långsiktiga överlevnaden. Eftersom patientgruppen som utvärderas är heterogen är det utmanande att uppskatta den genomsnittliga långsiktiga överlevnaden. När TLV justerar upp startåldern i analysen till 70 år kan denna osäkerhet minskas. Detta eftersom en högre startålder medför färre vunna levnadsår i analysen. Det är däremot fortsatt osäkert hur väl den förväntade överlevnaden för en normalbefolkning som är i genomsnitt 70 år motsvarar den aktuella patientgruppen som kommer att behandlas med Xevudy. TLV inkluderar en känslighetsanalys när startåldern är 60 år.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att andelen patienter som antas läggas in på sjukhus utan Xevudy är mycket osäker. Att använda data på patienter som är över 70 år bedöms vara lämpligt i brist på annan data.

Överlevnaden efter utskrivning bedöms vara överskattad i företagets grundscenario. Genom att använda en startålder på 70 år kan denna osäkerhet minskas genom att patienterna lever en kortare tid jämfört med företagets grundscenario.

3.1.3 Hälsorelaterad livskvalitet

Företaget antar att patienter som läggs in på sjukhus eller intensivvårdsavdelning får en livskvalitetsförlust. Företaget antar att livskvalitetsförlusten kopplad till sjukhusinläggning är [---] och [---] för intensivvård, detta oberoende av om patienten har behandlats med Xevudy eller endast erhållit standardbehandling. Antagandet baseras på en studie som undersökt livskvaliteten för patienter som drabbats av [-----].

Företaget antar att andelen patienter som tillfrisknat har [-----]. I företagets grundscenario motsvarar det en livskvalitetsvikt på [-----]. TLV har gett företaget möjlighet att [-----].

TLV:s diskussion

Antagandena om livskvalitetsförlust vid sjukhusinläggning och intensivvård är mycket osäkra eftersom de baseras på en studie som inte omfattade patienter med covid-19. TLV konstaterar däremot att storleken på livskvalitetsförlusten vid sjukhusinläggning och intensivvård inte har någon avgörande betydelse för resultatet. Detta eftersom majoriteten av livskvalitetsvinsten i analysen uppstår de efterföljande åren när patienten följs upp över ett livstidsperspektiv. Mot bakgrund av att livskvalitetsförlusten inte har någon betydelse för resultatet och att det saknas tillförlitliga källor för att uppskatta denna livskvalitetsförlust, har den exkluderats i TLV:s grundscenariot.

Det är sannolikt att en andel patienter som haft covid-19 och varit i behov av sjukhusvård har en försämrad livskvalitet [-----]. Det är även [-----]. TLV konstaterar att en något sämre livskvalitet efterföljande år inte har stor påverkan på kostnaden per vunnet QALY.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det är mycket osäkert vilken livskvalitet som är rimlig för de patienter som kommer att behandlas med Xevudy i svensk klinisk praxis. TLV konstaterar däremot att storleken på livskvalitetsförlusten inte har en avgörande betydelse för resultatet.

3.2 Kostnader och resursutnyttjande

3.2.1 Kostnader för läkemedlet

Xevudy ges intravenöst som en engångsbehandling. Företagets pris för Xevudy är 28 267 kronor för en förpackning med 500 mg koncentrat för infusion.

3.2.2 Administreringskostnad

Företaget inkluderar en administreringskostnad för Xevudy på 4 624 kronor. Kostnaden är hämtad från Södra sjukvårdsregionens prislista år 2021.

3.2.3 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Företaget antar att alla patienter som läggs in på sjukhus och intensivvårdsavdelning förknippas med en vårdkostnad. Företaget använder data från TLV:s tidigare hälsoekonomiska utvärdering av Veklury (dnr 931/2021) för antalet dagar som en genomsnittlig patient är inlagd på sjukhus och IVA. I detta ärende använde TLV 8,6 dagar på IVA och 11,4 dagar på slutenvård vilket baserades på data från Svenska intensivvårdsregistret (SIR) och data från Socialstyrelsen [11].

Företaget har hämtat enhetskostnader för sjukhusinläggning och intensivvårdsavdelning från Södra sjukvårdsregionens prislista [14]. Företaget inkluderar även en kostnadspost för specialistläkare på motsvarande 1 226 kronor för de patienter som behöver läggas in på sjukhus.

Företaget har inte inkluderat några indirekta kostnader i den hälsoekonomiska analysen.

Tabell 5. Enhetskostnader i företagets grundscenariot

Kostnadspost	Enhetskostnad (SEK)	Benämning
Dygnskostnad på intensivvårdsavdelning	60 896 kr	Omvårdnadsdag, Covid under sektionen Intensiv och perioperativ vård
Omvårdnadsdag, akutvård	8 143 kr	Slutenvård inom akutvård och internmedicin.

3.2.4 TLV använder data från Folkhälsomyndigheten och Socialstyrelsen på vårdtid för covid-19 patienter

TLV justerar antaganden gällande vårdtid på slutenvård och IVA mot bakgrund av att det finns nyare tillgängliga data från Socialstyrelsen och SIR.

Socialstyrelsen tillhandahåller statistik om covid-19 som publiceras tillsammans med uppgifter på laboratoriebekräftade covid-19 fall kommer från Folkhälsomyndigheten, dödsdatum från Skatteverket, information om intensivvården från SIR samt särskilt insamlade slutenvårdsdata från regionerna [10]. Statistiken redovisas från början av år 2020 och framåt med uppdateringar varje vecka.

Enligt denna statistik är vårdtiden inom slutenvård (inte IVA) i genomsnitt sex dagar. Detta inkluderar samtliga patienter som uppfyller kriterierna för datainsamling. Den totala vårdtiden för patienter som även senare förflyttats till IVA är i genomsnitt 22 dagar. Enligt data från SIR har vårdtiden på IVA varit i genomsnitt åtta dagar i mars, februari och januari 2022 [11]

Vårdtiden för sjukhusinläggning (inte IVA) är, i företagets grundscenari, desamma både för patienter som senare förflyttas till IVA och de patienter som skrivs ut eller dör. TLV har utifrån tillgängliga data uppskattat vårdtiden för sjukhusinläggning (inte IVA) för andelen patienter som senare förflyttas till IVA. Detta genom att subtrahera den totala vårdtiden (22 dagar) med åtta dagar (från SIR), vilket ger 14 dagar.

TLV:s diskussion

De vårdkostnader som används är relevanta och i linje med de som TLV tidigare använt i den hälsoekonomiska bedömningen av Veklury (931/2021).

Den offentliga statistik som TLV använder för att uppskatta vårdtiden är inte indelad i ålderskategorier eller historik av bakomliggande sjukdomar. Eftersom de patienter som antas behandlas med Xevudy i första hand i svensk klinisk praxis anses ha en svårare sjukdomsbild jämfört med de som statistiken från Socialstyrelsen baseras på, är det troligt att vårdtiden för dessa patienter är något längre. TLV:s skattningar kan därför anses vara något konservativa. TLV konstaterar samtidigt att vårdtiden inte har en stor påverkan på kostnaden per vunnet QALY.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att de kostnadsposter som används i företagets grundscenari är relevanta för analysen.

TLV justerar analysen för att vårdtiden ska vara uppdelad på de patienter som senare förflyttas till IVA och de som inte behöver intensivvård.

4 Resultat

I företagets grundscenario uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 34 000 kronor. Företagets analyser redovisas i avsnitt 4.1.

I TLV:s grundscenario uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 361 000 kronor. TLV har redovisat ett antal kompletterande känslighetsanalyser där osäkra antaganden har varierats. TLV:s känslighetsanalyser visar att kostnaden per vunnet QALY inte påverkas i en hög grad när enskilda parametervärden varieras. TLV:s analyser visas i avsnitt 4.2.

TLV:s grundscenario bör tolkas med viss försiktighet mot bakgrund av att smittspridningen i samhället är föränderligt med nya virusvarianter och förbättrad standardbehandling med tiden. Detta kan påverka antaganden om risk för sjukhusinläggning och dödsfall vilka är de drivande antagandena i analysen.

4.1 Företagets grundscenario

4.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

Följande antaganden är centrala i företagets grundscenario:

- Den genomsnittliga åldern vid behandlingsstart är 53 år.
- Andelen patienter utan Xevudy som läggs in på sjukhus antas vara cirka [---].
- Vårdtiden på sjukhus (ej IVA) är 11,4 dagar.
- Vårdtiden på IVA är 8,6 dagar.
- Andelen patienter som förflyttas till IVA är nio procent.
- Behandling med Xevudy resulterar indirekt i en överlevnadsvinst genom att minska risken för sjukhusinläggning.
- [-----].

4.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

I företagets grundscenario uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 34 000 kronor.

Tabell 6. Resultat företagets grundscenario

	Xevudy	Inget tillägg till Xevudy	Skillnad
Läkemedelskostnader	28 267 kr	-	28 267 kr
Kostnader, totalt	[---]	[---]	15 956 kr
Levnadsår	[---]	[---]	0,52
QALYs	[---]	[---]	0,46
Kostnad per vunnet QALY			34 437 kr

4.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Företaget har redovisat ett antal känslighetsanalyser där en parameter varieras i taget. Känslighetsanalyser redovisas i Bilaga 1.

4.2 TLV:s grundscenario

I TLV:s grundscenario utvärderas en patientgrupp som är 70 år eller äldre med covid-19. TLV anser att denna grupp är representativ för patienter som är aktuella för behandling med Xevudy, i avsaknad av annan tillgängliga data för den aktuella patientgruppen.

4.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario:

Följande antaganden skiljer jämfört med företagets grundscenario:

- Den genomsnittliga åldern vid behandlingsstart är 70 år.
- Andelen patienter som läggs in på sjukhus i jämförelsearmen är 8,69 procent
- Sannolikheten att förflyttas till IVA från inläggning på sjukhus är fem procent.
- Sannolikheten att dö på sjukhus (inte IVA) är tio procent.
- Vårdtiden på IVA är åtta dagar.
- Vårdtiden på sjukhus, senare IVA-vårdade är 14 dagar.
- Vårdtiden på sjukhus ej senare IVA-vårdade är sex dagar.

4.2.2 Resultatet i TLV:s grundscenario

I TLV:s grundscenario uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 361 000 kronor. I jämförelse med företagets grundscenario är antalet vunna QALYs färre, detta eftersom TLV utgår från en högre startålder och en mindre andel patienter som läggs in på sjukhus samt en lägre sannolikhet för dödsfall. Den huvudsakliga kostnaden som driver resultatet är läkemedelskostnaden för Xevudy. Anledningen till att de totala kostnaderna endast är cirka [---] kronor i jämförelsearmen är för att analysen modellerar en genomsnittlig patient där risken för sjukhusinläggning antas vara nio procent. Den största kostnadsposten, utöver läkemedelskostnaden för Xevudy, är vårdtiden på IVA men eftersom sannolikheten att förflyttas till IVA endast är fem procent av de som läggs in på sjukhus medför detta att denna kostnadspost inte påverkar resultatet i en stor utsträckning.

Tabell 7. TLV:s grundscenario

	Xevudy	Inget tillägg till standardbehandling	Skillnad
Läkemedelskostnader	28 267 kr	-	28 267 kr
Kostnader, totalt	[---]	[---]	27 641 kr
Levnadsår	[---]	[---]	0,10
QALYs	[---]	[---]	0,08
Kostnad per vunnet QALY			361 372 kr

4.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

TLV har utfört ett antal känslighetsanalyser vilka redovisas i Tabell 8 nedan.

Tabell 8. TLV:s känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad per vunnet QALY
TLV:s grundscenario		27 641 kr	0,08	361 372 kr
Antagande	Variation till			
Minskad risk för sjukhusinläggning med Xevudy (79 %)	60 %	28 904 kr	0,06	497 542 kr
	Halvering av effekten	30 266 kr	0,04	791 382 kr
Sannolikhet för hospitalisering med endast BSC (8,69 %)	5 %	29 870 kr	0,04	678 720 kr
	15 %	23 829 kr	0,13	180 482 kr

Minskad risk för hospitalisering med Xevudy (79 %), Sannolikhet för hospitalisering med endast BSC (8,69 %)	1 % för Xevudy och 6 % för standardbehandling direkt från COMET-ICE för båda armarna	29 067 kr	0,06	521 775 kr
Sannolikhet att dö inlagd på sjukhus, inte IVA (10 %)	5 %	27 641 kr	0,04	649 778 kr
	15 %	27 641 kr	0,11	250 283 kr
Sannolikhet att dö på IVA (25 %)	20 %	27 641 kr	0,08	370 078 kr
	30 %	27 641 kr	0,08	353 988 kr
Sannolikhet att hamna på IVA (5 %)	3 %	28 399 kr	0,07	388 748 kr
	10 %	25 745 kr	0,09	302 606 kr
Vårdtiden på sjukhus ej senare IVA vårdade är 6 dagar	3 dagar	29 234 kr	0,08	382 202 kr
	9 dagar	26 048 kr	0,08	340 543 kr
Vårdtiden på sjukhus, senare IVA vårdade är 14 dagar	10 dagar	27 753 kr	0,08	362 834 kr
	18 dagar	27 529 kr	0,08	359 911 kr
Vårdtiden på IVA är 8 dagar	5 dagar	28 268 kr	0,08	369 571 kr
	10 dagar	27 223 kr	0,08	355 907 kr
Startåldern är 70 år	60 år	27 641 kr	0,10	271 407 kr
[-----]	Risken att dö är 20 % högre varje år efter Tillfrisknandet och livskvaliteten är [-----]	27 641 kr	0,07	424 894 kr

I TLV:s känslighetsanalyser har alla antaganden som ingår i grundscenariot varierats förutom kostnadsposterna för sjukhusinläggning och IVA. Antagandet som har störst påverkan på resultatet är andelen patienter som i jämförelsearmen antas läggas in på sjukhus och riskminskning av sjukhusinläggning med Xevudy.

Känslighetsanalyserna visar att sannolikheten att dö på sjukhus (inte IVA) har en relativt stor påverkan på resultatet om den minskas från tio procent till fem procent. Det är troligt att sannolikheten för dödsfall snarare är högre för den aktuella patientgruppen eftersom dessa patienter bör ha en svårare sjukdomsbild jämfört med normalpopulationen. Andelen dödsfall på sjukhus (inte IVA) har en större påverkan på resultatet jämfört med andelen patienter som dör på IVA. Detta är rimligt eftersom det är en mindre andel patienter från början som förflyttas till IVA i analysen.

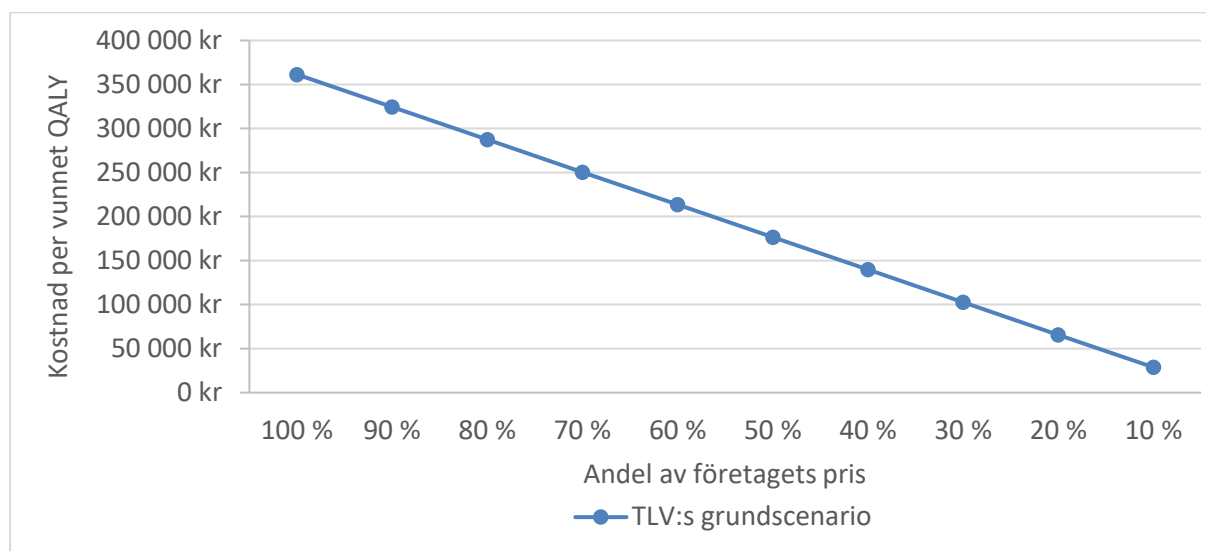
TLV konstaterar att antaganden om vårdtid på sjukhus och IVA har en mindre påverkan på resultatet. I en känslighetsanalys har TLV ökat den årliga sannolikheten att dö med 20 procent och samtidigt minskat livskvaliteten med [---], detta skulle kunna återspegla ett scenario för patienter som är 70 år och äldre och har en bakomliggande sjukdom som påverkar den fortsatta överlevnaden och livskvaliteten. I denna känslighetsanalys uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 425 000 kronor.

TLV har även redovisat ett scenario för att återspegla nyttan med Xevudy om Veklury samtidigt finns tillgängligt för andelen patienter som behöver syrgastillskott eller annan assisterad ventilation. I TLV:s hälsoekonomiska bedömning av Veklury (dnr 931/2021) redovisade TLV en analys där andelen patienter med Veklury som behövde IVA-vård var 13 procent. Motsvarande andel för jämförelsealternativet (standardbehandling var 23 procent). Om antagandet görs att Veklury minskar andelen patienter som behöver IVA-vård med 43 procent och använder detta i båda behandlingsarmarna i TLV:s grundscenario för Xevudy kan detta illustrera ett scenario där samtliga patienter som läggs in på sjukhus även behandlas med Veklury. I detta scenario uppgår kostnaden per vunnet QALY till 402 000 kronor. Analysen bör dock tolkas med försiktighet då endast en besparing av minskad risk för IVA är tillskriven för Veklury i analysen. Det kan

finnas andra fördelar med Veklury som inte inkluderas i detta scenario vilket skulle medföra att den totala nyttan med Xevudy minskar.

4.2.4 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer

För att illustrera hur företagets pris för Xevudy kan påverka kostnaden per vunnet QALY presenteras följande graf för olika prisnivåer utifrån TLV:s grundscenario nedan. I grafen motsvarar 100 procent företagets nuvarande pris för Xevudy och varje punkt i grafen visar kostnaden per vunnet QALY till följd av en tioprocentig sänkning av företagets pris.



Figur 2. Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer för TLV:s grundscenario

4.2.5 Osäkerhet i resultaten

Andelen patienter utan tillägg till standardbehandling som antas läggas in på sjukhus är mycket osäkert. Detta är även det drivande antagandet i analysen, utöver den riskreducerande effekten med Xevudy. I TLV:s grundscenario används data på patienter över 70 år för att skatta risken för sjukhusinläggning, vilket med stöd av uttalande från klinisk expert bedöms vara en representativ riskfaktor i avsaknad av data för den aktuella patientgruppen. Detta antagande är dock osäkert, andelen patienter i den aktuella patientgruppen som behöver sjukhusvård skulle kunna vara både högre och lägre. TLV:s känslighetsanalyser indikerar att om andelen patienter som läggs in på sjukhus minskar från cirka nio procent till fem procent ökar kostnaden per vunnet QALY från 361 000 kronor till 679 000 kronor. Om i stället antagandet görs att fler patienter utan Xevudy läggs på sjukhus minskar kostnaden per vunnet QALY betydligt. I avsaknad av data på risk för sjukhusinläggning för den aktuella patientgruppen är det inte möjligt att bedöma om osäkerheten i skattningen är över eller under 8,69 procent. Dataunderlaget som används i TLV:s grundscenario för skattning av antalet sjukhusinläggningar baseras dock på en tidsperiod i Sverige när en mildare covid-19 variant var närvarande (omikron) jämfört med företagets grundscenario, vilket minskar risken för att andelen patienter som behöver sjukhusvård har överskattats i TLV:s scenario betydligt.

En kvarstående stor osäkerhet är hur effektiv Xevudy är mot undervarianten Ba.2. TLV:s analys baseras på ett antagande om att Xevudy är lika effektivt mot den aktuella virusvarianten som mot tidigare varianter, det vill säga alla varianter utom omikron Ba.2.

Antaganden gällande vårdtid, andelen dödsfall och överlevnaden efter sjukhustiden är förknippade med osäkerheter. TLV:s känslighetsanalyser indikerar däremot att dessa antaganden har en mindre betydelse för resultatet.

4.3 Budgetpåverkan

Företaget har uppskattat att antalet patienter som kommer behandlas med Xevudy är mellan cirka [-----] patienter per år. För att skatta patientantalet har företaget utgått från [-----].

Företaget antar att mellan [-----] av antalet högriskpatienter som drabbas av covid-19 kommer att behandlas med Xevudy [-----]. Detta resulterar, enligt företaget, i en förväntad försäljning på mellan [-----].

TLV:s diskussion

Det är mycket osäkert hur många patienter som kommer att behandlas med Xevudy. Antalet patienter kommer troligtvis variera betydande beroende på hur stor smittspridningen i samhället är och hur effektivt Xevudy är mot kommande virusvarianter.

TLV konstaterar att företaget har [-----]. Användningen av Xevudy kommer påverkas av den aktuella smittspridningen i samhället och tillgängligheten till andra covid-19 behandlingar.

4.4 Samlad bedömning

Xevudy (sotrovimab) är avsett för behandling av vuxna och ungdomar (från 12 års ålder som väger minst 40 kg) med covid-19 som inte behöver syrgastillförsel och som har förhöjd risk för sjukdomsprogression till svår covid-19. Sotrovimab är en monoklonal antikropp som binder till det så kallade ”spikproteinet” på SARS-CoV2:s yta, vilket hindrar viruset från att infektera celler.

TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ är inget tillägg till standardbehandling, eftersom det saknas andra läkemedel med samma användningsområde som Xevudy (det vill säga icke sjukhusvårdade patienter som insjuknat i covid-19) som har en etablerad användning i klinisk praxis.

I Sverige är endast patienter som inte har antikroppar mot covid-19, samt har ett kraftigt nedsatt immunförsvar, aktuella för behandling med Xevudy i dagsläget. Patienter med kraftigt nedsatt immunförsvar ingick inte i den pivotala kliniska studien. TLV bedömer dock med stöd av klinisk expert att det är rimligt att anta att en större andel av patienterna i klinisk praxis kommer att ha nytta av behandlingen, jämfört med patienterna som ingick i studien, eftersom patienterna i klinisk praxis är svårare sjuka i sin bakgrundssjukdom.

Det är osäkert om Xevudy har effekt mot undervarianten av omikron, Ba.2, som för närvarande är den som sprids i Sverige. TLV:s analyser baseras på ett antagande om att Xevudy är lika effektivt mot den aktuella virusvarianten som mot tidigare varianter, det vill säga alla varianter utom omikron Ba.2.

Att det är andra virusvarianter som sprids nu, med mindre risk för allvarlig sjukdom, gör att det även finns en stor osäkerhet kring hur stor den absoluta minskningen av antalet sjukhusinläggningar vid behandling med Xevudy kommer att vara, även vid ett antagande om samma relativa riskreduktion som i den pivotala kliniska studien. TLV:s grundscenariot har beaktat detta genom att använda data från en senare tidsperiod (december 2021 till januari 2022) i skattning av antalet sjukhusinläggningar för patienter som endast behandlas med standardbehandling.

I företagets grundscenario utvärderas en patientgrupp som är i genomsnitt 53 år och som antas ha en överlevnad efter tillfrisknandet från covid-19 som är densamma som normalbefolkningen. Eftersom den aktuella patientgruppen har allvarligare bakgrundsjukdomar är det rimligt att anta att de har en kortare livslängd jämfört med normalbefolkningen. Mot bakgrund av detta, samt att data för risk för sjukhusinläggning baseras på patientgruppen över 70 år i TLV:s grundscenario, justeras startåldern i analysen till 70 år. I TLV:s grundscenario uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 361 000 kronor. Mot bakgrund av osäkerheten kring om Xevudy har effekt mot undervarianten av omikron, Ba.2, bör TLV:s grundscenario bör tolkas med försiktighet.

Standardbehandlingen utvecklas ständigt och flera antivirala och immunhämmande läkemedel har fått marknadsgodkännande sedan studierna gjordes. Detta medför sannolikt att färre patienter riskerar att utveckla svår sjukdom, och har större möjlighet att tillfriskna från en sådan, i framtiden än vad som var fallet i den kliniska studien. I dagsläget är tillgången till dessa läkemedel enligt TLV:s kliniska expert dock begränsad.

5 Utvärdering från myndigheter och hälsoekonomiska institutioner i andra länder

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) i Storbritannien och motsvarande myndighet i Frankrike har en pågående utvärdering av Xevudy.

Institute for Clinical and Economic Review (ICER) i USA har utvärderat Xevudy i en rapport år 2021 och där kostnaden per vunnet QALY skattades till cirka 69 000 dollar i jämförelse med inget tillägg till standardbehandling.

6 Referenser

- [1] S. H. Svenska Infektionsläkarföreningen and o. F. f. K. Mikrobiologi, "Nationellt vårdprogram för misstänkt och bekräftad covid-19," *Infektion.net*, 2021, vol. 3. Accessed: 2021-08-16. [Online]. Available: <https://infektion.net/nationellt-varldprogram-covid19/>
- [2] W. H. Organisation. "Tracking SARS-CoV-2 variants." <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/> (accessed 2022-04-22, 2022).
- [3] Folkhälsomyndigheten. "Statistik om SARS-CoV-2 virusvarianter av särskild betydelse." <https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittskydd-beredskap/utbrott/aktuella-utbrott/covid-19/statistik-och-analyser/sars-cov-2-virusvarianter-av-sarskild-betydelse/> (accessed 2022-04-22, 2022).
- [4] E. C. f. D. P. a. Control. "SARS-CoV-2 variants of concern as of 21 April 2022." <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern> (accessed 2022-04-25, 2022).
- [5] Folkhälsomyndigheten. "Aktuell veckorapport om covid-19 publicerad 22 april 2022." <https://www.folkhalsomyndigheten.se/folkhalsorapportering-statistik/statistik-a-o/sjukdomsstatistik/covid-19-veckorapporter/senaste-covidrapporten/> (accessed 2022-04-25, 2022).
- [6] A. Gupta *et al.*, "Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab," *N Engl J Med*, vol. 385, no. 21, pp. 1941-1950, Nov 18 2021, doi: 10.1056/NEJMoa2107934.
- [7] E. M. Agency, "Xevudy Public Assessment Report," 2022-01-07 2022. [Online]. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xevudy>
- [8] K. Strålin *et al.*, "Mortality trends among hospitalised COVID-19 patients in Sweden: A nationwide observational cohort study," (in eng), *Lancet Reg Health Eur*, vol. 4, p. 100054, May 2021, doi: 10.1016/j.lanpe.2021.100054.
- [9] Folkhälsomyndigheten, "Analyser och prognoser om covid-19," 2021. [Online]. Available: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittskydd-beredskap/utbrott/aktuella-utbrott/covid-19/statistik-och-analyser/analys-och-prognoser/>.
- [10] Socialstyrelsen, "Statistik om covid-19," 2022. [Online]. Available: <https://www.socialstyrelsen.se/statistik-och-data/statistik/statistik-om-covid-19/>.
- [11] S. I. SIR, "Covid-19 på svenska intensivvårdsavdelningar," 2022. [Online]. Available: <https://www.icuregswe.org/for-professionen/covid-19/detaljerade-veckosammanfattningar/>.
- [12] [-----]
- [13] [-----]
- [14] S. regionvårdsnämnden, "Södra sjukvårdsregionens prislista," p. 123, 2019. [Online]. Available: <https://sodrasjukvardsregionen.se/verksamhet/avtal-priser/>.

7 Bilaga 1. Företagets känslighetsanalyser

Tabell 9. Företagets känslighetsanalyser

Risk för hospitalisering endast standardbehandling	Totala kostnader	Totala QALYs	Kostnad per vunnet QALY
0,119	21 633 kr	0,31	70 228 kr
0,139	19 741 kr	0,36	54 865 kr
0,159	17 848 kr	0,41	43 366 kr
0,179	15 956 kr	0,46	34 437 kr
0,199	14 064 kr	0,52	27 303 kr

0,219	12 172 kr	0,57	21 472 kr
0,239	10 280 kr	0,62	16 616 kr
0,259	8 388 kr	0,67	12 511 kr
0,279	6 496 kr	0,72	8 994 kr
0,299	4 603 kr	0,77	5 948 kr
<i>Risk för död efter hospitalisering</i>	<i>Totala kostnader</i>	<i>Totala QALYs</i>	<i>Kostnad per vunnet QALY</i>
0,009	15 989 kr	0,08	195 712 kr
0,059	15 978 kr	0,21	76 482 kr
0,109	15 967 kr	0,34	47 503 kr
0,159	15 956 kr	0,46	34 437 kr
0,209	15 945 kr	0,59	27 000 kr
0,259	15 934 kr	0,72	22 200 kr
<i>Risk för död (IVA och hospitalisering) % från grundscenariot</i>	<i>Totala kostnader</i>	<i>Totala QALYs</i>	<i>Kostnad per vunnet QALY</i>
Grundscenariot	15 956 kr	0,46	34 437 kr
-0,1	15 960 kr	0,42	38 258 kr
-0,2	15 963 kr	0,37	43 030 kr
-0,3	15 967 kr	0,32	49 160 kr
-0,4	15 970 kr	0,28	57 321 kr
-0,5	15 974 kr	0,23	68 726 kr
-0,6	15 977 kr	0,19	85 787 kr
-0,7	15 981 kr	0,14	114 099 kr
-0,8	15 984 kr	0,09	170 270 kr
-0,9	15 988 kr	0,05	335 228 kr
-1	15 991 kr	0,00	10 602 773 kr

Tabell 10. Företagets känslighetsanalyser (fortsättning)

Startålder	Totala kostnader	Totala QALYs	Kostnad per vunnet QALY
43	15 956 kr	0,54	29 535 kr
53	15 956 kr	0,46	34 437 kr
63	15 956 kr	0,37	43 150 kr
73	15 956 kr	0,26	60 265 kr
83	15 956 kr	0,16	99 710 kr
93	15 956 kr	0,09	183 051 kr
<i>Behandlingseffekt</i>	<i>Totala kostnader</i>	<i>Totala QALYs</i>	<i>Kostnad per vunnet QALY</i>
Grundscenariot (79% riskreduktion)	15 956 kr	0,46	34 437 kr
Lower 95% CI bound (50% risk reduction)	22 233 kr	0,29	75 815 kr
Upper 95% CI bound (91% risk reduction)	13 359 kr	0,53	25 029 kr
<i>Vårdtid (dagar)</i>	<i>Totala kostnader</i>	<i>Totala QALYs</i>	<i>Kostnad per vunnet QALY</i>
5	21 860 kr	0,46	47 255 kr
8	19 097 kr	0,46	41 251 kr
11,41	15 956 kr	0,46	34 437 kr
15	12 650 kr	0,46	27 277 kr

18,5	9 426 kr	0,46	20 308 kr
<i>Vårdtid på IVA (dagar)</i>	<i>Totala kostnader</i>	<i>Totala QALYs</i>	<i>Kostnad per vunnet QALY</i>
4,6	19 022 kr	0,46	41 061 kr
6,6	17 489 kr	0,46	37 749 kr
8,6	15 956 kr	0,46	34 437 kr
10,6	14 423 kr	0,46	31 126 kr
12,6	12 891 kr	0,46	27 816 kr
14,6	11 358 kr	0,46	24 506 kr