

Hälsoekonomisk bedömning
Klinikläkemedel

Arexvy (RSV prefusion-F-protein, rekombinant)

Utvärderad indikation

Aktiv immunisering för att förebygga nedre luftvägssjukdom orsakad av respiratoriskt syncytievirus (RSV) hos:

- Personer 75 år och äldre (som fyller år innevarande år)
- Personer 60–74 år med sjukdomar, diagnoser eller tillstånd som kan leda till en ökad risk för allvarlig RSV-infektion (fullständig beskrivning av gruppen återfinns i avsnitt 1 *Bakgrund*)

GRUNDLÄGGANDE UPPGIFTER

Företag	GlaxoSmithKline Biologicals SA
Produkt	Arexvy (respiratoriskt syncytialvirus prefusion-F-protein, rekombinant), Pulver och suspension till injektionsvätska, suspension. ATC-kod J07BX
Utvärderad patientgrupp	Personer 75 år och äldre och personer 60–74 år och äldre med sjukdomar, diagnoser eller tillstånd som kan leda till en ökad risk för allvarlig RSV-infektion.
Företagets prognostiserade försäljning	Företaget beräknar fullskalig försäljning till cirka [-----] kronor vid vaccination för individer 75 år och äldre. För individer 60 år och äldre med bakomliggande sjukdomar beräknar företaget den fullskaliga försäljningen till cirka [-----] kronor.
Datum för beslut om expediering av underlag	2024-09-05

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Johan Rehnberg (medicinsk utredare), Louise Lindström (hälsoekonom) och Lena Telerud Vaerlien (jurist)

Kliniska experter: Malin Bengnér, smittskyddsläkare, Region Jönköpings Län och Per Hagstam, biträdande smittskyddsläkare, Smittskydd Skåne. De har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av underlaget i materialet. TLV är inte bundet av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm

Besöksadress: Fleminggatan 14, Stockholm

Telefon: 08 568 420 50

www.tlv.se

TLV:S CENTRALA UTGÅNGSPUNKTER OCH BEDÖMNINGAR	
Relevant jämförelsealternativ	TLV bedömer i att ingen preventiv behandling utgör relevant jämförelsealternativ till Arexvy. Detta mot bakgrund av att det saknas andra läkemedel eller vaccin som är tillgängliga och kliniskt relevanta för den utvärderade patientgruppen.
Relativ effekt och säkerhet	TLV bedömer, med stöd av EMA:s utvärderingsrapport, att Arexvy är effektivt när det gäller att förebygga respiratoriskt syncytialvirus (RSV)-bekräftad nedre luftvägssjukdom hos vuxna från 60 års ålder. Den pivotala fas III-studien visar att vaccineffekten efter första RSV-säsongen var 82,6 procent mot nedre luftvägsinfektion och 71,7 procent mot akut respiratorisk luftvägsinfektion jämfört med placebo. TLV bedömer även att vaccineffekten kvarstår efter den andra RSV-säsongen, men då med avtagande effekt. Enligt EMA finns inga allvarliga säkerhetsproblem och de flesta biverkningar som orsakas av Arexvy är lindriga eller måttliga. EMA noterar även att Arexvy kan samadministreras med inaktiverade vacciner mot influensavaccin.
Beskrivning av hälsoekonomisk analys	Företagets hälsoekonomiska modell består av en kostnadsnyttoanalys där vaccination med Arexvy jämförs med ingen preventiv behandling mot RSV. I analysen ingår två separata populationer, individer i den generella populationen som är 75 år och äldre, samt individer som är 60–74 år med bakomliggande sjukdomar.
Modellering av klinisk effekt	De effektmått företaget inkluderar i sin hälsoekonomiska analys är vaccineffekt med avseende på minskad risk för RSV-infektion och sjukhusinläggning, vilket i sin tur påverkar hälsorelaterad livskvalitet och risk för mortalitet.
Hälsorelaterad livskvalitet	I den hälsoekonomiska analysen tillämpas en livskvalitet utifrån den generella befolkningen och därtill appliceras en livskvalitetsförlust, så kallat disutility, vid händelse av RSV-infektion.
Viktigaste kostnaderna	Den största kostnadsposten i företagets analys är priset för vaccinet, men även sjukvårdskostnaderna spelar roll. Det är enbart de som får nedre luftvägsinfektion som antas uppsöka sjukvård, och i vilken utsträckning vårdresurser nyttjas är åldersberoende.
Osäkerheter i hälsoekonomiska analysen	Ett antal osäkerheter har identifierats i företagets analys, däribland skattning av förekomst av RSV och RSV-orsakad nedre luftvägsinfektion som bedöms vara mest betydande. RSV-incidens kan variera både mellan populationer och säsonger, vilket gör det svårt att avgöra vilket punktestimat som bäst speglar verkligheten.
Resultat av TLV:s hälsoekonomiska analyser	I den hälsoekonomiska bedömningen av Arexvy som preventiv behandling mot RSV-infektion och nedre luftvägsinfektion orsakad av RSV presenterar TLV ett grundscenari för respektive population som rekommenderas vaccination. I TLV:s grundscenarier uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 153 100 och 183 700 kronor, för den generella populationen som är 75 år och äldre, respektive individer 60–74 år med bakomliggande sjukdomar.

Innehåll

1	Bakgrund.....	1
2	Infektion med respiratoriskt syncytialvirus	1
3	Läkemedlet.....	2
	3.1 Indikation.....	2
	3.2 Verkningsmekanism	2
	3.3 Dosering/administrering	2
4	Aktuella behandlingsrekommendationer	2
5	Jämförelsealternativ	3
6	Relativ klinisk effekt och säkerhet.....	3
	6.1 Kliniska studier	3
	6.2 Övrigt underlag till stöd för parametrar i den hälsoekonomiska analysen.....	6
7	Hälsoekonomi	8
	7.1 Beskrivning av hälsoekonomisk analys.....	8
	7.2 Population	9
	7.3 Effektmått	10
	7.4 Hälsorelaterad livskvalitet.....	13
	7.5 Kostnader	14
8	Resultat av hälsoekonomisk analys	17
	8.1 Företagets grundscenario.....	17
	8.2 TLV:s grundscenario	20
	8.3 Samlad bedömning av resultaten	25
9	Referenser.....	26

1 Bakgrund

Under sommaren 2023 godkändes två nya vacciner mot humant respiratoriskt syncytialvirus (RSV) för personer 60 år och äldre. Under september 2023 rekommenderade Folkhälsomyndigheten vaccinering mot RSV för personer 75 år och äldre och personer 60 år och äldre med sjukdomar, diagnoser eller tillstånd som kan leda till en ökad risk för allvarlig RSV-infektion. Rekommendationerna från Folkhälsomyndigheten omfattar inte någon hälsoekonomisk utvärdering av Arexvy. Under september 2023 beslutade Rådet för nya terapier (NT-rådet) om nationell samverkan för Arexvy och TLV fick förfrågan om att genomföra en hälsoekonomisk bedömning. I väntan på TLV:s hälsoekonomiska bedömning rekommenderas regionerna att avvakta med att finansiera vaccination med Arexvy.

Nedan beskrivs i sin helhet de grupper för vilka Folkhälsomyndigheten rekommenderar vaccination mot RSV.

- Personer som är 75 år och äldre (som fyller år innevarande år).
- Personer från 60 år med följande sjukdomar, diagnoser eller tillstånd:
 - Kronisk lungsjukdom, såsom kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) och svår eller instabil astma.
 - Kronisk hjärt-kärlsjukdom, inklusive stroke och exklusive personer med hypertoni.
 - Andra diagnoser eller tillstånd som leder till nedsatt lungfunktion eller försämrad hostkraft och sekretstagnation (extrem fetma, neuromuskulära sjukdomar eller en flerfunktionsnedsättning).
 - Kronisk lever- eller njursvikt.
 - Diabetes mellitus typ 1 och 2.
 - Tillstånd som innebär kraftigt nedsatt immunförsvar på grund av sjukdom eller behandling.
 - Personer med skörhet som behöver hjälp med aktiviteter i dagliga livet av hemtjänst, SÄBO¹ eller liknande.

2 Infektion med respiratoriskt syncytialvirus

Delar av nedanstående medicinska sammanfattning är hämtad från Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation ”Handläggning av RSV-infektioner” (2015) [1].

RSV är ett vanligt luftvägsvirus som kan orsaka allvarlig nedre luftvägssjukdom hos spädbarn, immunsupprimerade i alla åldrar och äldre individer. Det finns två subgrupper av viruset, A och B, men det föreligger inga säkra kliniska skillnader mellan dessa. Viruset infekterar celler med hjälp av ett protein som åstadkommer fusion mellan virus och cellmembran. Detta protein är relativt stabilt mellan stammar och utgör därför ett lämpligt mål för terapeutisk intervention.

RSV överförs genom direkt och indirekt kontaktsmitta och genom droppsmitta, medan luftburen smitta inte anses vara av betydelse. Närbkontakt med en sjuk person innebär mycket hög smittrisk. God handhygien kan begränsa smittspridning mellan personer. Behandlingen av sjukdomen är i första hand symtomatisk och understödande. Genomgången infektion ger inte bestående skydd.

RSV uppträder varje år som epidemier, i tempererade områden främst under vintersäsongen. I Sverige startar epidemin vanligen under tidig vinter och pågår i flera månader. Vartannat år har man sett en tidig hög topp (februari) och vartannat år en senare lägre topp (mars). I samband med de åtgärder som vidtogs för att minska smittspridningen av covid-19 har mönstret

¹ Särskilt boende för äldre.

tillfälligt påverkats. Säsongen 2020–2021 nådde aldrig upp till tröskelvärdet för epidemistart medan säsongerna 2021–2022 och 2022–2023 båda omfattade ett högt antal fall och inleddes tidigare än normalt [2-4].

De flesta individer som får RSV har lindriga symtom. Sjukdomsbilden varierar från förkylning till nedre luftvägsinfektioner som obstruktiva andningsbesvär (bronkiolit) och lunginflammation. I hög ålder, särskilt hos individer med samsjuklighet som till exempel KOL, ökar risken för nedre luftvägsinfektion med en sjukdomsbild som kan likna en bakteriell lunginflammation. Dessutom förekommer sekundär bakteriell lunginflammation hos cirka tio procent av RSV-infekterade, sjukhusvårdkrävande äldre personer [1].

3 Läkemedlet

Arexvy är ett vaccin som innehåller ett icke-levande RSV-specifikt antigen, RSVPreF₃ OA², 120 mikrogram. Vaccinet innehåller även adjuvans, ämnen som tillsätts till vacciner för att förstärka kroppens immunsvaret mot ingående antigen, i form av ASO_{1E} innehållande: *Quillaja saponaria Molina*-växtextrakt, fraktion 21 (QS-21) 25 mikrogram, och 3-O-desacyl-4'-monofosforyllipid A (MPL) från *Salmonella minnesota* 25 mikrogram. Arexvy fick marknadsgodkännande genom den centrala proceduren den 6 juni 2023.

3.1 Indikation

Arexvy är avsett för aktiv immunisering för att förebygga nedre luftvägssjukdom orsakad av respiratoriskt syncytievirus (RS-virus) hos vuxna från 60 års ålder.

Populationen som omfattas av den hälsoekonomiska bedömningen i denna rapport är begränsad till personer 75 år och äldre samt personer 60 år och äldre med sjukdomar, diagnoser eller tillstånd som leder till en ökad risk för allvarlig RSV-infektion (se *avsnitt 1*).

3.2 Verkningsmekanism

Arexvy verkar genom att ”lära” immunsystemet (kroppens naturliga försvar) hur det ska skydda sig mot en sjukdom. Arexvy innehåller ett protein från RSV-virusets yta. När en person får vaccinet uppfattar immunsystemet virusproteinerna som främmande och bildar försvar mot dem. Om personen som vaccinerats senare kommer i kontakt med viruset kommer immunsystemet att känna igen virusproteinerna och vara berett att angripa viruset. Detta kommer att bidra till att skydda personen mot nedre luftvägssjukdom som orsakas av viruset. Ovanstående text är hämtad från EMA:s sammanfattning av Arexvy [5].

3.3 Dosering/administrering

Den rekommenderade doseringen till personer från 60 år och äldre är en engångsdos på 0,5 ml som administreras intramuskulärt, vanligen i överarmen.

4 Aktuella behandlingsrekommendationer

Behandlingsrekommendationer för handläggning av RSV-infektioner har publicerats av Läke-medelsverket 2015 [1]. Vid svåra luftvägsbesvär ges symptomatisk och understödande behandling. Det kan innebära syrgas och andra andningsstöd, inhalationsläkemedel som underlättar andningsarbetet, samt intravenös vätska och näring. Parallellt med understödande behandling kan man behöva behandla samsjuklighet såsom astma, KOL och hjärtsvikt. Intensivvård med respirator eller i sällsynta fall hjärt-lungmaskin kan behövas om andningsarbetet är alltför svårt.

² RSVPreF₃: Rekombinant glykoprotein F av respiratoriskt syncytievirus stabiliserat i pre-fusionskonformationen.

År 2023 fick även vaccinet Abrysvo marknadsgodkännande av Europeiska kommissionen. Vaccinering med Arexvy eller Abrysvo rekommenderas sedan 2023 av Folkhälsomyndigheten för personer från 75 år och personer från 60 år med vissa bakomliggande sjukdomar och tillstånd (se avsnitt 1).

5 Jämförelsealternativ

Företaget uppger att eftersom det i dagsläget inte finns något nationellt eller regionalt finansierat vaccin mot RSV utgör ingen tidigare vaccinering mot RSV relevant jämförelsealternativ.

TLV:s diskussion

Förutom Arexvy finns även vaccinet Abrysvo som är avsett för den utvärderade patientgruppen. Rådet för nya terapier (NT-rådet) rekommenderade hösten 2023 regionerna att i väntan på TLV:s hälsoekonomiska bedömning avvakta med att finansiera vaccination med Arexvy och Abrysvo. Det finns i dagsläget inga andra läkemedel eller vaccin som förebygger RSV-infektion bland äldre personer. Den faktiska användningen av Abrysvo är begränsad och vaccinet ges endast på privata vaccinnottagningar. TLV anser att Abrysvo därmed inte kan antas vara ett relevant jämförelsealternativ.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att ingen preventiv behandling utgör relevant jämförelsealternativ till Arexvy. Detta mot bakgrund av att det saknas andra läkemedel eller vaccin som är tillgängliga och kliniskt relevanta för den utvärderade patientgruppen.

6 Relativ klinisk effekt och säkerhet

Godkännandet av Arexvy baseras på utvärdering av effekt och säkerhet i flera kliniska studier som sammanfattas nedan.

6.1 Kliniska studier

Effekt och säkerhet för Arexvy har utvärderats i ett flertal studier. Studierna har utförts med syfte att bedöma optimal dos, säkerhet, och vaccineffekt samt för att utvärdera samadministration med influensavaccin. Nedan beskrivs den pivotala fas III studien och efterföljande uppföljningsstudier samt tre studier där samadministrering med influensavaccin utvärderas.

Tabell 1. Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
AReSVi-006, Papi, et al. [6]	Fas III, randomiserad (1:1), dubbelblind, multicenter Behandling: en dos 120 µg RSVPreF3 OA	Placebo	24 966 friska frivilliga, ≥ 60 år	<u>Vaccineffekt efter första RSV säsongen</u> Nedre luftvägsinfektion: 82,6 % (96,95 % KI, 57,9–94,1 %) Allvarlig nedre luftvägsinfektion: 94,1 % (95 % KI, 62,4–99,9 %) Luftvägsinfektion: 71,7 % (95 % KI, 56,2–82,3 %)
AReSVi-006, uppföljningsstudie: vaccineffekt bland patienter med underliggande sjukdomar, Feldman, et al. [7]	Se ovan	Se ovan	24 966 friska frivilliga, ≥ 60 år, varav 9798 deltagare hade en eller flera relevanta underliggande sjukdomar	<u>Vaccineffekt efter första RSV säsongen bland deltagare med underliggande sjukdomar</u> Nedre luftvägsinfektion: 94,6 % (95 % KI, 65,9–99,9 %)

				Luftvägsinfektion: 81,0 % (95 % KI, 58,9–92,3 %)
AReSVi-006, uppföljningsstudie: säsong 2, Ison, et al. [8]	Se ovan Behandling: re-randomisering inför RSV-säsong två till ytterligare en dos 120 µg RSVPreF3 OA eller placebo	Placebo	24 966 friska frivilliga, ≥ 60 år, 1 dos: 6227 2 doser: 6242 Placebo: 12 498	<u>Vaccineffekt för en dos efter andra RSV säsongen (justerat efter RSV-aktivitet under andra säsongen)</u> Nedre luftvägsinfektion: 67,2 % (97,5 % KI, 48,2–80,0 %) Allvarlig nedre luftvägsinfektion: 78,8 % (95 % KI, 52,6–92,0 %) Luftvägsinfektion: 52,7 % (95 % KI, 40,0–63,0 %). <u>Uppföljning av vaccineffekt efter en dos (säsong 1+2, 17,8 månader utan säsong som kovariat):</u> RSV-LRTD, 74,5 (60,0–84,5); RSV-sLRTD, 82,7 (61,6–93,4); RSV-ARI 62,1 (52,1–70,3)

Metod

Studie AReSVi-006 är en randomiserad dubbelblind multicenter, fas III studie vars syfte var att utvärdera vaccineffekt mot RSV-associerad nedre luftvägsinfektion (primärt effektmått). Studien inkluderade 24 966 friska frivilliga i åldrarna 60 år och äldre som randomiserades (1:1) till att få 120 mikrogram RSVPreF3 OA eller placebo. Medianuppföljningsperiod var 6,7 månader. Vaccineffekten definieras som den relativa riskreduktionen mellan gruppen som fick vaccin jämfört med gruppen som fick placebo.

Nedre luftvägssjukdom definierades utifrån följande kriterier: deltagaren måste ha haft minst två symtom/tecken från nedre luftvägarna som omfattade minst ett tecken från nedre luftvägarna under minst 24 timmar eller minst tre nedre luftvägssymtom under minst 24 timmar. Nedre luftvägssymtom inkluderade: nytt eller ökat sputum, ny eller ökad hosta, ny eller ökad dyspné (andfåddhet). Nedre luftvägstecken inkluderade: ny eller ökad väsande andning, rassel/ronki, andningsfrekvens ≥ 20 andetag/min, låg eller minskad syremättnad (O_2 -mättnad < 95 % eller ≤ 90 % om baslinjen är < 95 %) eller behov av syretillförsel. De sekundära effektmåtten inkluderade vaccineffekt mot RSV-associerad luftvägsinfektion, allvarlig RSV-associerad nedre luftvägsinfektion och RSV-associerad nedre luftvägsinfektion för RSV subtyp A och B. RSV-relaterad luftvägsinfektion definierades som minst två luftvägssymtom eller minst ett luftvägssymtom och ett systemiskt symtom som varade i minst 24 timmar. Allvarlig sjukdom fastställdes antingen baserat på en utredares bedömning eller två tecken på nedre luftvägsinfektion. Även säkerhet och immunogenicitet utvärderades.

Resultat

Den pivotala fas III-studien (AReSVi-006) visade att Arexvy gav skyddande effekt mot RSV-associerad nedre luftvägsinfektion jämfört med placebo för personer 60 år och äldre. Utvärderingen utfördes efter slutet av första RSV-säsongen. Femtiosex procent av deltagarna ingick i åldersgruppen 60 till 69 år och 44 procent i åldersgruppen 70 år eller äldre. Fyrtio procent av deltagarna hade minst en underliggande sjukdom som kan leda till ökad risk för allvarlig RSV-sjukdom. Vaccineffekten för att förebygga det primära effektmåttet RSV-associerad nedre luftvägsinfektion var 82,6 procent (96,95 % KI, 57,9–94,1 %), för att förebygga allvarlig nedre

luftvägsinfektion 94,1 procent (95 % KI, 62,4–99,9 %) och för att förebygga RSV-associerad luftvägsinfektion 71,7 procent (95 % KI, 56,2–82,3 %).

I uppföljningsanalyser baserade på ARESVi-006 rapporterades vaccineffekten bland studie-deltagare med minst en underliggande sjukdom som kan leda till ökad risk för allvarlig RSV-sjukdom [7]. Underliggande sjukdomar som inkluderades var kardiovaskulära, respiratoriska (till exempel KOL, astma), endokrina samt metabola tillstånd (till exempel diabetes typ 1 och 2, lever- och njur-sjukdomar). Av de 24 966 deltagare som inkluderades i ARESVi-006 hade 9 798 deltagare en eller flera av dessa sjukdomar. I denna grupp uppgick vaccineffekten till 81,0 procent (95 % KI, 58,9–92,3 %) mot RSV-associerad luftvägsinfektion samt 94,6 procent (95 % KI, 65,9–99,9 %) mot RSV-associerad nedre luftvägsinfektion.

I ytterligare uppföljningsanalyser baserade på ARESVi-006 visades att vaccineffekten kvarstår även under en andra RSV-säsong, men med lägre effekt [8]. Den sammanlagda vaccineffekten under två RSV-säsonger, med hänsyn tagen till RSV-aktiviteten under den andra säsongen, (medianuppföljningsperiod 17,8 månader) efter en dos RSVPreF3 OA för att förebygga RSV-associerad nedre luftvägsinfektion var 67,2 procent (97,5 % KI, 48,2–80,0 %), för att förebygga allvarlig nedre luftvägsinfektion 78,8 procent (95 % KI, 52,6–92,0 %) och för att förebygga RSV-associerad luftvägsinfektion 52,7 procent (95 % KI, 40,0–63,0 %). En *post hoc*-analys genomfördes utan att inkludera säsong som kovariat för säsong två. Vid beräkning av vaccineffekt på nedre luftvägssjukdom utan att ta hänsyn till eventuella skillnader mellan säsongerna blev effekten för säsong två 74,5 procent utan säsong som kovariat (se tabell 1), jämfört med 67,2 procent (97,5% KI:48,2–80,0) med säsong som kovariat.

Företaget inkom under juli 2024 med ett kompletterande underlag med preliminära resultat från den fortsatta uppföljningen i ARESVi-006-studien där vaccineffekten rapporteras efter en genomsnittlig uppföljningsperiod av 23,3 månader (max 28 månader) [23]. Det prespecificerade effektmåttet efter en dos RSVPreF3 OA under en andra RSV-säsong var vaccineffekten justerad för säsong. Denna justering inkluderar för att ta hänsyn till potentiella skillnader mellan RSV-säsonger, som till exempel variationer i smittspridning. Den säsongsjusterade vaccineffekten för att förebygga RSV-associerad nedre luftvägsinfektion efter i genomsnitt 23,3 månader var 74,9 procent (95 % KI, 48,8–89,2 %). Motsvarande ojusterad vaccineffekt var 78,6 procent (95 % KI, 56,3–90,7 %). Företaget uppger att resultaten kan komma att ändras fram till studiens slut, men att dessa ändringar bör vara minimala.

I det kompletterande underlaget rapporteras även immunsvaret från vaccinering i upp till 24 månader efter vaccinering. Immunsvaret är som starkast runt en månad efter vaccinering och avtar därefter.

Arexvy kan samadministreras med influensavaccin. Samadministrering med influensavaccin har studerats i tre publicerade fas III studier [9-11]. Samtliga studier visade likvärdigt immunsvaret (non-inferiority) när Arexvy gavs vid samma tillfälle som influensavaccin. EMA noterade dock att immunsvaret var något reducerat i studien ADJ-007 [12] men att den kliniska betydelsen av fyndet är okänt.

Biverkningar

Säkerheten för administrering av Arexvy till personer 60 år och äldre utvärderades i ARESVi-006. De vanligaste rapporterade biverkningarna var smärta vid injektionsstället (61 %), trötthet/utmattning (34 %), myalgi (29 %), huvudvärk (28 %) och artralgi (18 %). Dessa biverkningar var vanligen av lindrig eller måttlig svårighetsgrad och avklingade inom några dagar efter vaccinationen. De övriga biverkningarna var företrädesvis mindre vanliga och rapporterades i ungefär samma utsträckning i studiegrupperna. EMA:s sammanvägda bedömning av säkerheten är att Arexvy tolereras väl bland personer 60 år och äldre.

TLV:s bedömning: TLV bedömer, med stöd av EMA:s utvärderingsrapport, att Arexvy är effektivt när det gäller att förebygga RSV-bekräftad nedre luftvägssjukdom hos vuxna från 60 års ålder. Vaccineffekten efter första RSV-säsongen var 82,6 procent mot nedre luftvägsinfektion och 71,7 procent mot luftvägsinfektion jämfört med placebo. TLV bedömer även att vaccineffekten kvarstår, men med lägre effekt, efter en andra RSV-säsong.

TLV bedömer att den pivotala studien AReSVi-006 inkluderar den population som rekommenderas vaccination mot RSV i Sverige (se *avsnitt 1*). Studien inkluderar även personer mellan 60 och 74 år utan sjukdomar eller tillstånd som kan leda till en ökad risk för allvarlig RSV-infektion och denna grupp tillhör inte de som rekommenderas vaccination med Arexvy. TLV anser att det är rimligt att utgå från vaccineffekterna som redovisas i denna studie trots att populationerna skiljer sig något åt och att resultaten är överförbara till den population som avses i denna utvärdering.

6.2 Övrigt underlag till stöd för parametrar i den hälsoekonomiska analysen

Incidens av RSV i den utvärderade populationen

Företaget skattar förekomsten av RSV-infektion i populationen som är aktuell för utvärdering i den hälsoekonomiska analysen. Som underlag för förekomsten av RSV-infektion har företaget kommit in med information om incidensen för RSV-infektioner från studien Korsten, et al. [13], en europeisk prospektiv studie som undersöker sjukdomsbörda och förekomst av RSV hos personer 60 år och äldre. Studiedeltagarna tillfrågades om symtom på akut luftvägsinfektion veckovis via e-post eller telefon under RSV-säsongen (från oktober till maj). Patienter med sjukdomssymtom fick hembesök för virustestning inom 72 timmar. I studien observerades den årliga incidensen av RSV-infektion under två säsonger. Andelen smittade under första säsongen (2017–2018) uppgick till 4,2 procent och 7,2 procent under andra säsongen (2018–2019). Företaget använder ett viktat medelvärde av dessa två skattningar för att beräkna incidensen av RSV-infektion som tillämpas i den hälsoekonomiska modellen. Skattningen stratifieras inte efter åldersgrupp och antas därför vara konstant oavsett ålder.

TLV:s diskussion

Folkhälsomyndigheten genomför varje år säsongsövervakning av RSV. Statistiken baseras på rapportering av prover tagna från patienter i både öppen- och slutenvård där infektion med RSV har bekräftats med ett diagnostiskt test (laboratorieverifiering). Prover sker genom frivillig laboratorierapportering under ett drygt halvår mellan vecka 40 och vecka 20 och täcker därför endast en del av den totala smittspridningen som sker under varje RSV-säsong i Sverige. Det finns ingen annan nationell statistik för RSV-fall. De säkraste skattningarna av RSV incidens återfinns från forskningsstudier och inte från nationella eller internationella övervakningssystem av smittsamma sjukdomar.

Som underlag till den hälsoekonomiska analysen hämtas uppgifter om RSV-incidens i populationen från en europeisk studie som inkluderar personer 60 år och äldre. Populationen som undersöks i studien inkluderar deltagare från Belgien, Nederländerna och Storbritannien, äldre personer från dessa länder representerar sannolikt den populationen som rekommenderas vaccinering i Sverige. Det finns dock osäkerheter kring skattningens precision då studien endast inkluderar data från två RSV-säsonger (2017–2018 och 2018–2019) med betydande variation mellan de båda mätpunkterna. RSV spridning varierar över tid och mellan år, till exempel sågs stor variation i samband med de åtgärder som vidtogs för att minska smittspridningen av covid-19. I Sverige nådde säsongen 2020–2021 aldrig upp till tröskelvärdet för epidemistart medan säsongerna 2021–2022 och 2022–2023 båda omfattade ett högt antal fall och inleddes tidigare än normalt [2-4]. För att med högre säkerhet kunna skatta den

genomsnittliga årliga RSV incidensen i den populationen som rekommenderas vaccinering i Sverige krävs flera mätpunkter.

Båda TLV:s kliniska experter anser att företagets uppskattade RSV-incidens är rimlig under en säsong med betydande RSV-spridning. En av experterna uttalar sig om studiens generaliserbarhet och anser att resultaten sannolikt är generaliserbara till svenska förhållanden, men noterar att RSV-spridningen varierar mellan säsonger.

TLV:s bedömning: TLV bedömer med stöd av expertutlåtanden att studiepopulationen i företagets uppgivna källa för RSV incidens överensstämmer med den population som rekommenderas vaccinering i Sverige. TLV noterar att precisionen i skattningen är osäker eftersom data över smittspridning från Folkhälsomyndigheten visar på betydande variation mellan RSV-säsonger. Detta sågs också i företagets källa över andelen smittade personer som uppvisade betydande variation mellan de två RSV-säsongerna. Trots denna osäkerhet bedömer TLV, med stöd av expertutlåtanden, att punktskattningen för RSV-incidensen är rimlig för en säsong med utbredd smittspridning.

Risk att drabbas av övre och nedre luftvägsinfektion till följd av RSV-infektion

En RSV-infektion leder vanligen till övre eller nedre luftvägssymtom. I den hälsoekonomiska analysen skattar företaget att utav de som får en RSV-infektion drabbas 47,6 procent av nedre luftvägsinfektion och resterande (52,4 %) av övre luftvägsinfektion. Skattningen baseras på företagets interna data över smittspridning bland deltagarna i den kliniska studien ARESVi-006 [6] med uppföljning till efter den andra RSV-säsongen. Nedre luftvägssjukdom definierades i studien utifrån följande kriterier: deltagaren måste ha haft minst två symtom/tecken från nedre luftvägarna som omfattade minst ett tecken från nedre luftvägarna under minst 24 timmar eller minst tre nedre luftvägssymtom under minst 24 timmar (full beskrivning av symtom och tecken ges i avsnitt 6.1.1).

TLV:s diskussion

Båda TLV:s kliniska experter anser att det är svårt att göra en säker uppskattning för andelen av RSV-infekterade personer som får övre respektive nedre luftvägsinfektion då skattningen till stor del beror på hur nedre luftvägsinfektion definieras. En av experterna anser att skattningen är något hög för populationen som rekommenderas vaccinering mot RSV och bedömer att bland äldre får en majoritet av dem som smittas med RSV endast en övre luftvägsinfektion. Samma expert noterar även att relativa frekvenser för allvarlighetsgrad till följd av RSV-infektion presenteras i studien som företaget använder som källa för RSV-incidens [13]. I studien klassificerades 61 procent av RSV-infektionerna som milda. I samma studie presenteras även frekvensen för nedre luftvägsinfektion bland ett urval av patienter med PCR-bekräftad RSV-infektion, frekvensen uppgick där till 0 av 36 patienter. Dessa data tyder på en lägre frekvens av nedre luftvägsinfektion jämfört med företagets skattning. Den andra kliniska experten noterar dock att symtom som kan vara förenliga med nedre luftvägsinfektion så som hosta, sputum och andningssvårigheter uppgick till *över* 50 procent bland RSV-infekterade personer i en nyligen utförd sammanställning av RSV-relaterad luftvägsinfektion bland äldre personer [14].

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det råder betydande osäkerhet kring hur stor den relativa frekvensen av nedre och övre luftvägsinfektion är bland RSV-infekterade individer i populationen som rekommenderas vaccination med Arexvy. Osäkerheten tillskrivs den variation som experterna noterade kring definition av RSV-relaterad nedre luftvägsinfektion och till det begränsade antalet studier som undersöker den relativa frekvensen av nedre och övre luftvägsinfektion i populationen som utvärderas i den hälsoekonomiska analysen. TLV kan därför inte, utifrån nuvarande kunskapsläge, med hög säkerhet bedöma hur stor andel av RSV-infekterade individer som drabbas av nedre luftvägsinfektion.

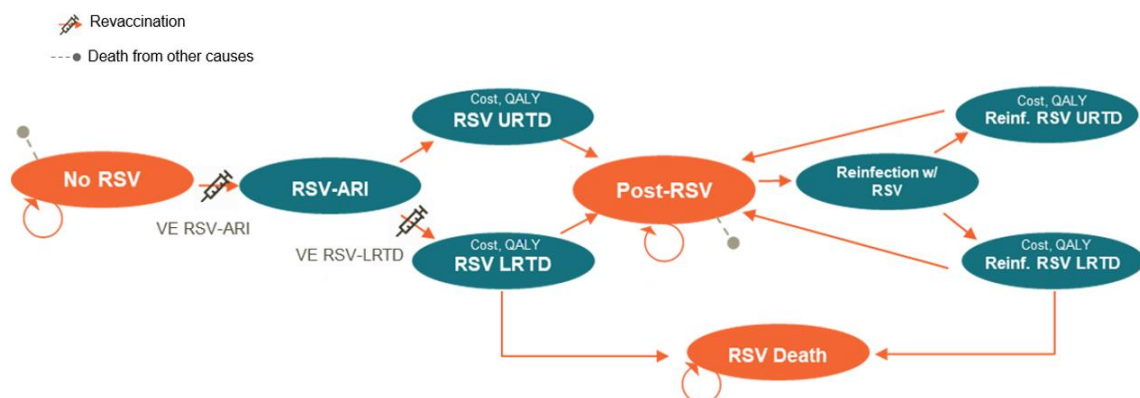
7 Hälsöekonomi

7.1 Beskrivning av hälsoekonomisk analys

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk modell i form av en kostnadsnyttoanalys där vaccination med Arexvy jämförs med ingen preventiv behandling mot RSV. I analysen ingår två patientpopulationer, individer i den generella populationen som är 75 år eller äldre, samt individer som är 60-74 år med samsjuklighet, vilket i detta underlag innebär individer med sjukdomar eller tillstånd som kan leda till en ökad risk för allvarlig RSV-infektion.

Modellen består av tre hälsostadier och flertalet hälsotillstånd för att illustrera övergångshändelser. Hälsostadierna är färgade i orange i figur 1 nedan och utgörs av ingen RSV-infektion (No RSV), genomgången RSV-infektion (Post-RSV) samt RSV-relaterad död (RSV Death). Samtliga individer börjar i hälsostadiet No RSV med ingen RSV-infektion och kan därefter antingen stanna kvar i hälsostadiet (fortsätta undvika en RSV-infektion) eller insjukna i RSV och till följd tillfälligt befinna sig i en övergångshändelse, RSV-ARI (akut RSV-orsakad luftvägsinfektion). Övergångshändelserna är i figur 1 färgade i grönt. Därefter kan individen antingen insjukna i RSV URTD (övre luftvägsinfektion, liknande förkylningssymtom) eller RSV LRTD (nedre luftvägsinfektion, till exempel lunginflammation), vilka också är tillfälliga övergångshändelser som båda leder till antingen hälsostadiet Post-RSV (genomgången RSV-infektion) eller hälsostadiet RSV Death (RSV-relaterad död). Individerna kan därefter stanna kvar som friska individer i hälsostadiet post-RSV eller insjukna i ytterligare en RSV-infektion, vilket leder till samma tillfälliga övergångshändelser som vid första infektionen och slutar återigen i något av hälsostadierna Post-RSV eller RSV Death. Från hälsostadierna där friska individer befinner sig (No RSV och Post-RSV) tillämpas en mortalitetsrisk som för den generella befolkningen.

I modellen antas en livstidshorisont för ackumulerade kostnader och livskvalitetsvinster och förluster, medan vaccineffekten modelleras över [-----]. Varje cykel är en månad. Detta innebär att en individ befinner sig i en övergångshändelse (gröna hälsostadier i figur 1) under en månad innan den förflyttas vidare. Varje hälsostadie och övergångshändelse är förknippade med vissa kostnader och livskvalitetsförluster (disutilities). Företaget antar att kostnader och livskvalitetsförluster vid komplikationer som uppstår i samband med insjuknande i nedre luftvägsinfektion redan inkluderas i de kostnader och livskvalitetsförluster som tillämpas.



Figur 1. Schematisk beskrivning av företagets modellstruktur. VE, vaccine efficacy (vaccineffekt), ARI, acute respiratory infection (akut luftvägsinfektion), URTD, upper respiratory tract disease (övre luftvägsinfektion), LRTD, lower respiratory tract disease (nedre luftvägsinfektion), Reinf., reinfection (återinsjuknande).

7.2 Population

De två patientpopulationer som definieras i företagets underlag baseras på Folkhälsomyndighetens rekommendationer för RSV-vaccination (se avsnitt 1). Vid modellens start antas samtliga individer vara ovaccinerade mot RSV sedan tidigare och kohorten som vaccineras med Arexvy erhåller en dos vid start. Antalet individer som ingår i respektive population redovisas i tabell 2 nedan.

Tabell 2. Populationsstorlek för de två riskgrupperna aktuella för vaccination

Åldersgrupp	Populationsstorlek	
	Generella befolkningen (75+ år)	Individer med samsjuklighet (60-74 år)**
60-64 år	587 810*	387 955
65-69 år	544 674*	359 485
70-74 år	516 140*	340 652
75-79 år	507 468	-
80-84 år	332 446	-
85-89 år	183 002	-
90-109 år	107 292	-

*Används inte för den generella befolkningen som är 75 år och äldre, utan bara för att räkna ut andelen med samsjuklighet

**Utgör 66% av den generella populationen

Antalet individer som är aktuella för vaccination hämtas från Statistikmyndigheten SCB:s databas från 2023 för åldersgrupperna 75-109 år vilket motsvarar den generella populationen i Sverige. För populationen i åldersgrupperna 60-74 år hämtas uppgiften från en publikation som visar att 66 procent av svenska befolkningen som är 65 år och äldre har två eller fler bakomliggande sjukdomar [15].

7.2.1 Vaccintäckning

I modellen antas att Arexvy administreras i samma utsträckning som influensavaccin för populationen som är 75 år och äldre vilket motsvarar en vaccintäckning om 74 procent för individer som är 75-84 år och 75 procent för individer som är 85-109 år. För populationen som är 60-74 år med någon typ av samsjuklighet antas en mycket lägre vaccintäckning om 20 procent, med motiveringen att denna grupp aktivt behöver söka sig till vården och påtala att de rekommenderas RSV-vaccin på grund av bakomliggande sjukdomar. Företaget varierar antagandena om vaccintäckning i känslighetsanalyser.

TLV:s diskussion

Företagets modellering av risken för nedre luftvägsinfektion innebär att alla komplikationer antas fångas på gruppnivå i samma hälsostadie. TLV anser att detta kan påverka modellens känslighet och att det är oklart i vilken utsträckning resultaten skulle påverkas ifall särskilda komplikationer skulle modelleras. TLV:s kliniska experter menar att komplikationer såsom bakteriell sekundärinfektion är relativt vanligt, och att detta innebär ytterligare kostnader för vården, samt en minskad livskvalitet för patienten. Företagets modell tillåter att komplikationer med särskilda kostnader och effekter inkluderas, men företaget har valt att inte inkludera några sådana risker i sina analyser, med hänvisning till risk för dubbelräkning. TLV anser att företagets antagande är förknippat med osäkerhet, men konstaterar samtidigt att det skulle behöva mer detaljerade data för att kunna modellera komplikationer separat. Därutöver är komplikationer inte det som främst driver resultatet, utan snarare dödsfall vid RSV-infektion.

Företaget antar även att både övre och nedre luftvägsinfektion pågår under en modellcykel, det vill säga en månad. Antagandet kan medföra en överskattning av kostnader och livskvalitetsförluster eftersom övre luftvägsinfektion kan handla om milda symtom under en kortare tid än en månad. Samtidigt kan nedre luftvägsinfektion behandlas under en längre tid än en månad

vid svårare fall. Sannolikt finns det större variationer än en månad inom populationerna, men på en genomsnittlig nivå anses antagandet vara rimligt.

Företaget skattar att antalet individer som utgör populationen 60-74 år med samsjuklighet är 66 procent av motsvarande åldersgrupp för hela den svenska populationen. Den källa företaget hänvisar till inkluderar individer som är 65 år och äldre. TLV anser att företags skattning sannolikt är överskattad eftersom samsjuklighet ökar med stigande ålder, och därför borde andelen som tillhör en riskgrupp mellan 60-74 år vara lägre än genomsnittet för hela gruppen som är 65 år och äldre. Med anledning av detta varierar TLV populationsstorleken för gruppen som är 60-74 år i känslighetsanalyser, men poängterar att antagandet om andel med samsjuklighet inte påverkar resultaten på individnivå, men har däremot en stor påverkan på de totala vaccinkostnaderna på populationsnivå.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att kostnadsnyttoanalysen återspeglar sjukdomsförloppet på ett relevant sätt och att den är rimlig att använda som grund för den hälsoekonomiska bedömningen.

TLV bedömer att de identifierade populationerna är relevanta för att utvärdera effekten av vaccination mot RSV för de två riskgrupper som rekommenderas vaccination av Folkhälsomyndigheten; individer med samsjuklighet som är mellan 60 och 74 år och individer som är 75 år och äldre.

TLV bedömer dock att andelen individer som är 60-74 år med samsjuklighet i företags analys sannolikt kan vara överskattad. Detta eftersom den källa som företaget hänvisar till inkluderar en äldre population, 65 år och äldre, i vilken samsjuklighet sannolikt är högre i genomsnitt, än vad den är i genomsnitt hos den yngre populationen 60-74 år.

7.3 Effektmått

De effektmått företaget inkluderar i sin hälsoekonomiska analys är vaccineffekt med avseende på minskad risk för RSV-infektion och sjukhusinläggning, vilket i sin tur påverkar hälsorelaterad livskvalitet och risk för mortalitet.

7.3.1 Klinisk effekt

Vaccineffekten av Arexvy modelleras dels med avseende på minskad risk för RSV-infektion, dels med avseende på minskad risk för nedre luftvägsinfektion vid RSV-infektion. I den kliniska studien ARESVi-006 [6] utvärderades vaccineffekten för att förebygga RSV-associerad nedre luftvägsinfektion (primärt effektmått) samt vaccineffekten för att förebygga RSV-associerad luftvägsinfektion och allvarlig nedre luftvägsinfektion (sekundära effektmått). De vaccineffekter som utvärderas i ARESVi-006 är effekten efter första RSV-säsongen samt efter den första och andra RSV-säsongen.

I den hälsoekonomiska analysen modelleras vaccineffekten varje månad (cykellängd i modellen) efter vaccinering. Företagets interna data visar att vaccineffekten är som högst nära efter vaccinationstillfället, för att därefter avta. Företaget tillämpar därför vaccineffekten i modellen baserat på den högsta vaccineffekt som uppstår 15 dagar efter vaccination, (*peak vaccine efficacy*), för RSV-infektion respektive nedre luftvägsinfektion. I modellen tillämpas vaccineffekten [-----] där skyddseffekten antas ha försvunnit helt. För det första och andra året efter vaccination används data från ARESVi-006, men eftersom det ännu inte finns tillgängliga data för det tredje året [-----]. För nedre luftvägsinfektion har företaget inkluderat två olika typer av vaccineffekt, dels för nedre luftvägsinfektion (LRTD), dels för mer allvarlig nedre luftvägsinfektion (sLRTD). Företaget använder sig av vaccineffekten för sLRTD i sitt grundscenario för

all nedre luftvägsinfektion och anger att detta effektmått är ett surrogatmått för förebyggande av RSV-infektion som kräver sjukhusinläggning. Att vaccineffekten för sLRTD är [-----] beror enligt företaget på att det finns färre datapunkter tillgängliga för detta effektmått. För effektmåttet LRTD finns det fler datapunkter [-----]. Den modellerade vaccineffekten för samtliga effektmått redovisas i tabell 3 och figur 2 nedan.

Tabell 3. Vaccineffekt på RSV-infektion och nedre luftvägsinfektion vid RSV för samtliga åldersgrupper

Effektparameter	År 1	År 2	[-----]
Vaccineffekt mot RSV ARI	71,7%	40,6%	[-----]
Vaccineffekt mot RSV LRTD	82,6%	56,1%	[-----]
Vaccineffekt mot RSV sLRTD	94,1%	64,2%	[-----]

ARI, acute respiratory infection (akut luftvägsinfektion), LRTD, lower respiratory tract disease (nedre luftvägsinfektion), sLRTD, severe lower respiratory tract disease (allvarlig nedre luftvägsinfektion).

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

Figur 2. Företagets modellering av vaccineffekten under [-----] efter vaccination. VE ARI, vaccineffekt mot akut luftvägsinfektion, VE LRTD, vaccineffekt mot nedre luftvägsinfektion, VE sLRTD, vaccineffekt mot allvarigare nedre luftvägsinfektion.

Den riskreduktion (vaccineffekt) som Arexvy har för att förebygga RSV-relaterad luftvägsinfektion antas i den hälsoekonomiska analysen reducera incidensen för RSV-infektion med motsvarande effekt. Vaccineffekten tillämpas på en incidens av RSV som företaget hämtat ur en publikation av Korsten et al. från 2021. Det är en europeisk prospektiv studie som studerar individer över 60 år under två RSV-säsonger, 2017-2018 (22 fall av RSV-infektion av totalt 527 individer) och 2018-2019 (37 fall av RSV-infektion av totalt 513 individer). Företaget använder sedan ett viktat medelvärde för incidensen under dessa två säsonger, vilket ger en incidens om 5,67 procent per år.

Eftersom samma incidens används för hela året tillämpar företaget en så kallad säsongsfaktor, där incidensen viktas utifrån hur utbredd RSV-spridningen är för varje månad under året. Säsongsfaktorn baseras på en studie från Broberg et al. från 2018, där spridningen av RSV studerats utifrån månad och geografiskt område i 15 europeiska länder (inklusive Sverige) under åren 2010-2016. Säsongsfaktorn och påverkan på incidens per månad redovisas i tabell 4. Läs mer om RSV-incidens under avsnitt 6.2.

Företagets analys utgår från att samtliga individer vaccineras i november, så att skyddseffekten ska vara som störst under de månader där incidensen är som högst.

Tabell 4. Säsongsb beroende RSV-incidens, årlig respektive månatlig

Månad	Säsongsfaktor	Incidens (årlig)	Incidens (månatlig)
Januari	89%	5,05%	0,42%
Februari	288%	16,34%	1,63%
Mars	363%	20,59%	1,72%
April	280%	15,88%	1,32%
Maj	108%	6,13%	0,51%
Juni	0%	0%	0%
Juli	0%	0%	0%
Augusti	0%	0%	0%
September	0%	0%	0%
Oktober	0%	0%	0%
November	14%	0,79%	0,07%
December	58%	3,29%	0,74%

För att tillämpa vaccineffekten på risk för nedre luftvägssjukdom hos de som får en RSV-infektion använder företaget data från den kliniska studien som rapporterar andelen som får övre respektive nedre luftvägsinfektion i Papi et al. från 2023 [6]. Efter två RSV-säsonger hade 292 individer sökt vård för RSV-infektion, varav 139 av dessa konstaterades ha nedre luftvägsinfektion enligt definitionen i den kliniska studien. Därav tillämpar företaget en fördelning om 52,4 procent respektive 47,6 procent för övre respektive nedre luftvägsinfektion. Läs mer om förekomsten av nedre luftvägsinfektion och TLV:s bedömning under avsnitt 6.2.

Mortalitet

Företaget tillämpar en bakgrundsmortalitet utifrån den svenska befolkningen enligt Statistikmyndigheten 2023. Eftersom risken för död antas öka i takt med en ökande svårighetsgrad av RSV-infektion antar företaget en förhöjd sjukdomsspecifik mortalitet förknippat med nedre luftvägsinfektion orsakad av RSV, se tabell 5. För övre luftvägsinfektion antas ingen sjukdomsspecifik mortalitet.

För att skatta mortalitetsrisken som är förknippad med nedre luftvägsinfektion använder företaget en studie av Hedberg et al. från 2022 [16], som rapporterar mortalitet för sjukhusinlagda patienter med RSV. Företaget multiplicerar den rapporterade risken för 90-dagarsmortalitet³ med andelen patienter som antas läggas in på sjukhus till följd av nedre luftvägsinfektion orsakad av RSV för att skatta mortaliteten bland alla de som får nedre luftvägsinfektion (se mer om risk för sjukhusinläggning under avsnitt 7.5.2 och tabell 8).

Tabell 5. Företagets skattning av sjukhusinläggning och sjukhusrelaterad mortalitet vid nedre luftvägsinfektion

Ålder	Sjukhusmortalitet (totalt)	Sjukhusinläggningar orsakade av RSV LRTD	Sjukhusrelaterad mortalitet vid RSV LRTD
60-74 år	11%	[-----]	[-----]
75-84 år	11%	[-----]	[-----]
85-109 år	11%	[-----]	[-----]

RSV LRTD, nedre luftvägsinfektion orsakad av RSV

³ 90-dagarsmortalitet innebär att samtliga dödsfall som rapporteras inom 90 dagar efter konstaterad RSV-infektion tillskrivs RSV-infektionen.

TLV:s diskussion

Den vaccineffekt som används i modellen hämtas från den kliniska studien AReSVi-006 och har publicerats i Papi et al. [6] för det första året och Ison et al. [8] i för det andra året. Därefter har den avtagande vaccineffekten [-----], där skyddseffekten antas ha avtagit helt. Eftersom det endast finns observerade data för de två första åren, innebär det en osäkerhet kring vaccinets effekt för åren därefter. Trots denna osäkerhet anser TLV att det är rimligt att vaccineffekten kvarstår [-----]. [-----] vaccineffekten bedöms därför vara rimlig, om än förknippad med viss osäkerhet. TLV redovisar därför känslighetsanalyser där vaccineffektens varaktighet varierar.

Företaget använder den något högre vaccineffekten (94,1% år 1) för allvarigare nedre luftvägsinfektion i sitt grundscenario, snarare än vaccineffekten för den bredare definitionen av nedre luftvägsinfektion (82,6% år 1). TLV noterar att företaget inte har uppdaterat förekomsten av nedre luftvägsinfektion till att endast omfatta allvarigare infektioner i modellen vid detta antagande, vilket innebär en risk att vaccineffekten överskattas. [-----] vaccineffekt mot allvarigare infektioner är också mer osäker eftersom färre datapunkter finns tillgängliga. Med anledning av detta använder TLV vaccineffekten för (all) nedre luftvägsinfektion i sitt grundscenario.

Se avsnitt 6.2 för TLV:s diskussion om företagets skattade incidens för RSV-infektion och fördelning mellan övre och nedre luftvägsinfektion.

Vad gäller den skattade mortalitetsrisken har företaget använt 90-dagarsmortaliteten från Hedberg et al., men i samma publikation rapporterar författarna även 30-dagarsmortalitet, vilken uppgår till sju procent i stället för elva procent. Det är osäkert vilket av dessa två estimat som är mest lämpligt att använda, eftersom det finns för- och nackdelar med båda. En 30-dagarsmortalitet är förmodligen mer specifik men kan missa fall som sker längre fram i tiden än 30 dagar. TLV använder mortalitetsrisken beräknad med 30-dagarsmortalitet i känslighetsanalyser.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det är rimligt att anta att vaccineffekten kvarstår även efter de två år som data finns tillgängligt. Det är däremot osäkert hur väl företagets extrapolering motsvarar den faktiska skyddseffekten och hur länge den kvarstår.

TLV bedömer likaså att vaccineffekten för allvarlig nedre luftvägsinfektion endast bör tillämpas på en subpopulation av individer där särskild förekomst av allvarlig sjukdom föreligger. Eftersom detta inte justerats i modellen bedömer TLV att det är mest rimligt att använda vaccineffekten för den bredare definitionen av nedre luftvägsinfektion.

TLV bedömer även att den skattade mortalitetsrisken vid sjukhusinläggning är osäker eftersom den i sin tur bygger på flera antaganden om sjukhusmortalitet och sjukhusinläggning vid RSV-infektion.

7.4 Hälsorelaterad livskvalitet

I den hälsoekonomiska analysen tillämpas en livskvalitet från den generella befolkningen och därtill appliceras en livskvalitetsförlust, så kallat disutility, vid händelse av RSV-infektion. För övre luftvägsinfektion sker en mindre förlust, medan för nedre luftvägsinfektion sker en större, för att ta höjd för de händelser som antas följa en nedre luftvägsinfektion, till exempel sjukhusvistelse. Företaget antar ingen skillnad i livskvalitetsförlust vid en första RSV-infektion jämfört med en andra (återinsjuknande). Den antagna livskvalitetsförlusten vid övre respektive nedre luftvägsinfektion hämtas från en studie av Mao et al. från 2022, som rapporterar RSV-relaterad livskvalitet mätt med EQ-5D-5L [17].

Företaget tillämpar livskvalitetsvikter för den generella befolkningen från Burström et al. 2006 [18] i sitt grundscenario och livskvalitetsvikter från en studie av Teni et al. från 2022 [19] i scenarioanalyser (se tabell 6).

Tabell 6. Livskvalitetsvikter för den generella befolkningen och avdrag vid RSV-infektion i företagens analys

Ålder	Livskvalitetsvikt		Livskvalitetsförlust (disutility)	
	Generella befolkningen		RSV URTD	RSV LRTD
	Burström et al. 2006	Teni et al. 2022		
60-64 år	0,808	0,910	0,00583	0,01250
65-69 år	0,808	0,915		
70-74 år	0,794	0,909		
75-79 år	0,794	0,892		
80-84 år	0,733	0,865		
85-89 år	0,733	0,831		
90-109 år	0,733	0,795*		

*Viktat medelvärde av åldersgrupperna 90-94 och 95-104. URTD, upper respiratory tract disease (övre luftvägsinfektion), LRTD, lower respiratory tract disease (nedre luftvägsinfektion).

TLV:s diskussion

TLV:s rådande praxis är att använda Burström et al. när det gäller vilka livskvalitetsvikter som är mest relevanta att inkludera i ett grundscenario (dnr 3686/2023 Abrysv0). Mot bakgrund av detta utgår TLV från livskvalitetsvikterna i Burström et al. men inkluderar livskvalitetsvikterna från Teni et al. i känslighetsanalyser. TLV understryker att vikterna för generella befolkningen spelar en stor roll i analysen eftersom dessa vikter tillämpas för den andel individer som undviker RSV-infektion genom vaccination, och som annars hade avlidit på grund av RSV-infektion. Den totala vinsten av kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs) blir därför högre ju högre vikter som den friska, generella befolkningen antas ha.

Vidare antas den livskvalitetsförlust som uppstår i samband med nedre luftvägsinfektion även inkludera eventuella komplikationer. TLV:s kliniska experter stödjer TLV:s bedömning om att komplikationer sannolikt innebär ytterligare förluster i livskvalitet utöver de som uppstår vid insjuknande i nedre luftvägsinfektion. Huruvida denna förlust kan antas inkluderas i den totala livskvalitetsförlust företaget tillämpar i modellen är osäkert. TLV redovisar därför variationer av parametern i känslighetsanalyser.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det är rimligt att använda de livskvalitetsvikter företaget använder för den generella befolkningen som hämtas från Burström et al. (2006), eftersom detta är i enlighet med rådande praxis (dnr 3686/2023). Livskvalitetsvikter från Teni et al. 2022 tillämpas dock i känslighetsanalyser.

7.5 Kostnader

7.5.1 Vaccinkostnad

Arexvy administreras som en engångsdos intramuskulärt. Företaget anger ett pris om 2 311 kronor per dos och endast en dos ges under hela tidshorisonten.

Administreringskostnad

Administreringskostnaden för Arexvy uppskattas av företaget till 242 kronor per administreringstillfälle. Kostnaden är hämtad ur en publikation av Wolff et al. från 2020 [20]. Företaget har konverterat kostnaden från euro till svenska kronor och omvandlat den till 2023 års prisnivå. Kostnaden för administrering av vaccin utgör totala kostnaden per patient och företaget antar inte att någon samvaccination med andra vaccin sker.

7.5.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

I företagets analys är det endast de patienter som får nedre luftvägsinfektion orsakad av RSV som antas uppsöka sjukvård, eftersom nedre luftvägsinfektion ger allvarligare symtom än övre luftvägsinfektion. I analysen inkluderas följande vårdresursutnyttjande: öppenvårdsbesök, akutvårdsbesök, antibiotikabehandling, slutenvårdsinläggning och intensivvårdsinläggning. Sannolikheten för att nyttja de olika vårdresurserna är åldersberoende och sammanställs i tabell 7.

Företaget estimerar andelen som vårdas inom öppenvården i modellen genom att vikta andelen av alla patienter med RSV-infektion som rapporteras i Korsten et al. [13] som får någon slags sjukvård [-----], och samtliga med övre luftvägsinfektion antas inte uppsöka sjukvård. Till varje besök inom öppenvården adderas även en kostnad för laboratorietestning av RSV om 450 kronor.

Av de med nedre luftvägsinfektion antas en andel ha så pass allvarlig sjukdom att det krävs sjukhusinläggning. För den generella populationen som är 75 år och äldre har företaget tagit fram en andel baserat på en studie av Osei-Yeboah et al. från 2023 [21] som rapporterar det genomsnittliga antalet sjukhusinläggningar orsakade av RSV-infektion under tidsperioden 2006-2017 i 28 europeiska länder (inklusive Sverige). Företaget menar dock att rutiner för RSV-testning har förändrats under denna tid och att en underrapportering av RSV-orsakade sjukhusinläggningar i Sverige talar för att den data Osei-Yeboah et al. redovisar behöver justeras upp. Med hjälp av teststatistik från Statens Serum Institut i Danmark använder företaget den ökning i antal RSV-fall som observerats och multiplicerar upp de svenska siffrorna med samma faktor. Detta resulterar i en åldersberoende risk för sjukhusinläggning vid nedre luftvägsinfektion som appliceras i modellen, se tabell 7.

För populationen 60-74 år med samsjuklighet antar företaget en ökad risk för sjukhusinläggning, med hänvisning till den ökade risken för allvarlig sjukdom gentemot den generella populationen i samma åldersgrupp. Därför använder företaget data från Fleming et al. från 2015 [22] för att skatta andelen sjukhusinläggningar för populationen 60-74 år. Enligt Fleming et al. är risken för sjukhusinläggning för individer med samsjuklighet 2,093 gånger så hög som den för den generella populationen, se tabell 7.

En sjukhusinläggning är i modellen förknippad med en kostnad för ett laboratorietest om 450 kronor, en särskild inläggningskostnad om 2 191 kronor, samt ett återbesök om 3 642 kronor, utöver kostnaden för sjukhusinläggningen.

Akutsjukvård, intensivvård och antibiotikaanvändning påverkas i sin tur av andelen sjukhusinlagda, vilket företaget hämtat uppgift om från Hedberg et al. [16]. Av andelen sjukhusinläggningar utgör akutsjukvård, intensivvård och antibiotikaanvändning 41 procent, elva procent respektive 88 procent.

Kostnaderna som redovisas i tabell 8 utgör både en enhetskostnad per sjukvårdsresurs och den faktiska kostnaden som används i modellen, för att beakta att enbart [-----] antas uppsöka sjukvården vid en nedre luftvägsinfektion. De resterande [-----] som inte gör det innebär därför inga sjukvårdskostnader. För sjukhusinläggningar gör företaget en ytterligare justering, där den totala kostnaden uppgår till 42 597 kronor, men denna summa multipliceras sedan med en faktor på 1,48 för att enligt företaget ta höjd för de långsiktiga kostnader som uppstår i samband med sjukhusinläggningar, exempelvis att underliggande tillstånd förvärrats. Företaget hänvisar till en publikation av Averin et al. från 2024 [23] för att motivera antagandet.

Tabell 7. Åldersberoende vårdresursutnyttjande vid nedre luftvägssjukdom

Sjukvårdsresurs	Enhetskostnad*	Kostnad per LRTD-fall i modellen	Frekvens av vårdresursnyttjande		
			60-74 år	75-84 år	85-109 år
Öppenvårdsbesök	1 987 kr + 450 kr	1 587 kr	[-----]	[-----]	[-----]
Akutsjukvårdsbesök	5 995 kr	3 906 kr	[-----]	[-----]	[-----]
Sjukhusinläggning	(59 120 kr + 450 kr + 2 191 kr + 3 642 kr) * 1,48	63 205,39 kr	[-----]	[-----]	[-----]
Intensivvård	53 520 kr	34 855 kr	[-----]	[-----]	[-----]
Antibiotikaanvändning	63,10 kr**	41,03 kr	[-----]	[-----]	[-----]

*Kostnad per åtgärd är hämtad från Södra sjukvårdsregionens prislista för 2024

**Genomsnittlig kostnad av Moxifloxacin och Amoxicillin, periodens vara februari 2024

TLV:s diskussion

Företagets antagande om administreringskostnad bygger på en publikation från 2020 (som i sin tur hämtat kostnaden från en publikation från 2016), och som företaget sedan räknat upp för att få aktuella priser (2023). TLV anser att resonemanget är förknippat med osäkerhet, men noterar samtidigt att företaget inte antar någon samvaccination med andra vaccin, exempelvis influensavaccin, vilket skulle minska den genomsnittliga administreringskostnaden per patient. I TLV:s hälsoekonomiska utvärdering för RSV-vaccinet Abrysvo antas en administreringskostnad om 450 kronor⁴, däremot antas samvaccination ske i 50 procent av fallen, vilket minskar kostnaden till 225 kronor per vaccinationstillfälle. TLV ser därför ingen anledning att justera administreringskostnaden för Arexvy i sitt grundscenario men varierar kostnaden i känslighetsanalyser.

Företaget har i ett sent skede av utredningen inkommit med uppdaterade kostnader som uppstår i samband med sjukvårdsbesök, exempelvis kostnad för laborietest, inläggningskostnad och återbesök, samt de långsiktiga kostnader som uppstår. TLV har därför inte haft möjlighet att bekräfta dessa ytterligare kostnader med en klinisk expert inom området, men konstaterar att kostnaderna inte är orimliga att inkludera i ett grundscenario. TLV redovisar alternativa kostnader i känslighetsanalyser.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att administreringskostnaden för vaccination kan vara underskattad, men att antagandet i sin helhet är rimligt, eftersom ingen samadministrering med andra vaccin antas. TLV bedömer att de kostnader och det resursutnyttjande som företaget har använt i sin analys rimliga att använda i ett grundscenario, men är förknippade med osäkerheter.

⁴ Kostnad för provtagning, Södra sjukvårdsregionens prislista för 2024

8 Resultat av hälsoekonomisk analys

I företagets grundscenario uppgår kostnaden per vunnet QALY för individer som är 75 år och äldre till cirka 139 000 kronor, och för individer 60-74 år med samsjuklighet till cirka 171 300 kronor. Den kombinerade kostnaden per vunnet QALY för båda åldersgrupper uppgår till cirka 146 200 kronor.

Enligt TLV:s grundscenario skattas kostnaden per vunnet QALY är cirka 153 100 kronor för populationen som är 75 år och äldre och cirka 183 700 kronor för populationen som är 60-74 år med samsjuklighet.

Företagets grundscenario presenteras i avsnitt 8.1.2 och företagets känslighetsanalyser i avsnitt 8.1.3.

TLV:s grundscenario presenteras i avsnitt 8.2.2 och TLV:s känslighetsanalyser presenteras i avsnitt 8.2.3.

8.1 Företagets grundscenario

8.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

De viktigaste antagandena i företagets grundscenario listas nedan.

- Vaccineffekten för allvarigare nedre luftvägsinfektioner tillämpas (sLRTD).
- Vaccintäckningen är den densamma som för influensavaccinet för alla individer som är 75 år och äldre, 74-75 procent. För individer 60-74 år är täckningen 20 procent.
- Samtliga individer vaccineras i november (vid start av RSV-säsongen).
- Ingen ny vaccination utöver den första dosen sker under tidshorizonten.
- Cirka hälften av alla som får RSV-infektion får en nedre luftvägsinfektion.
- Risken för återinsjuknande i en andra RSV-infektion är lika stor som den första.

8.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

Företagets resultat redovisas separat för den generella populationen som är 75 år och äldre (tabell 8 och 9) och för populationen som är 60-74 år med någon samsjuklighet (tabell 10 och 11). Resultatet för respektive åldersgrupp redovisas på individnivå (genomsnitt) respektive populationsnivå (samtliga individer).

För den generella populationen som är 75 år och äldre blir den ökade kostnaden för vaccination med Arexvy i genomsnitt 1 000 kronor per patient. Anledningen till att vaccin- och administreringskostnaden är lägre än företagets angivna pris är på grund av den antagna vaccintäckningen mellan 74 och 75 procent. Det är kostnaden för själva vaccinet som gör att den totala kostnaden blir större, även om sjukvårdskostnaderna utan vaccination blir högre. Till följd av att färre personer drabbas av RSV-infektioner med vaccination blir livskvalitetsförlusten lägre än utan vaccination, och en patient förlorar i genomsnitt 0,008 färre QALYs om vaccination erbjuds. Detta innebär att strategin att vaccinera populationen mot RSV med Arexvy ger en större nytta, men till en högre kostnad, vilket resulterar i en kostnad per vunnet QALY om cirka 139 000 kronor. [-----].

För den andra populationen som består av individer som är 60-74 år med samsjuklighet ses liknande resultat. Däremot är skillnader i både kostnader och livskvalitetsförluster lägre i denna population jämfört med den andra med individer som är 75 år och äldre. Detta eftersom vaccintäckningen antas vara 20 procent, vilket leder till att det sker fler RSV-fall även vid implementering av en vaccinationsstrategi trots att vaccineffekten är något högre i denna grupp, och skillnaden mot att inte vaccinera alls blir inte lika stor. Resultatet visar dock att strategin att vaccinera populationen mot RSV med Arexvy ger en större nytta, men till en högre kostnad,

vilket resulterar i en kostnad per vunnet QALY om cirka 171 300 kronor. [-----
-----].

Tabell 8. Företagets resultat för den generella populationen som är 75 år och äldre, individnivå, diskonterat där inte annat uppges

	Arexvy	Ingen preventiv behandling	Skillnad
Vaccinkostnad + administrering	[-----] kr	[-----] kr	1 896 kr
Övriga sjukvårdskostnader	[-----] kr	[-----] kr	-850 kr
Kostnader, totalt	[-----] kr	[-----] kr	1 046 kr
Förlorade levnadsår (odiskonterade)	[-----]	[-----]	-0,011
Livskvalitetsförluster	[-----]	[-----]	-0,008
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			139 017 kr

Tabell 9. Företagets resultat för den generella populationen som är 75 år och äldre, populationsnivå, diskonterat där inte annat uppges

	Arexvy	Ingen preventiv behandling	Skillnad
Vaccinkostnad + administrering	[-----] kr	[-----] kr	2 142 622 764 kr
Övriga sjukvårdskostnader	[-----] kr	[-----] kr	-960 276 332 kr
Kostnader, totalt	[-----] kr	[-----] kr	1 182 346 432 kr
Förlorade levnadsår (odiskonterade)	[-----]	[-----]	-12 722
Livskvalitetsförluster	[-----]	[-----]	-8 505
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			139 017 kr

Tabell 10. Företagets resultat för populationen 60-74 år med samsjuklighet, individnivå, diskonterat där inte annat uppges

	Arexvy	Ingen preventiv behandling	Skillnad
Vaccinkostnad + administrering	[-----] kr	[-----] kr	510 kr
Övriga sjukvårdskostnader	[-----] kr	[-----] kr	-126 kr
Kostnader, totalt	[-----] kr	[-----] kr	384 kr
Förlorade levnadsår (odiskonterade)	[-----]	[-----]	-0,004
Livskvalitetsförluster	[-----]	[-----]	-0,002
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			171 287 kr

Tabell 11. Företagets resultat för populationen 60-74 år med samsjuklighet, populationsnivå, diskonterat där inte annat uppges

	Arexvy	Ingen preventiv behandling	Skillnad
Vaccinkostnad + administrering	[-----] kr	[-----] kr	555 579 775 kr
Övriga sjukvårdskostnader	[-----] kr	[-----] kr	-137 670 113 kr
Kostnader, totalt	[-----] kr	[-----] kr	417 909 662 kr
Förlorade levnadsår (odiskonterade)	[-----]	[-----]	-4 052
Livskvalitetsförluster	[-----]	[-----]	-2 440
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			171 287 kr

8.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Företaget redovisar inga deterministiska känslighetsanalyser i analysen efter den senaste uppdateringen av modellen.

Företaget redovisar dock resultatet av utvalda scenarioanalyser för respektive population, se tabell 12 för den generella populationen 75 år och äldre, samt tabell 13 för individer 60-74 år med samsjuklighet.

Tabell 12. Företagets scenarioanalyser för den generella populationen 75 år och äldre

Scenarioanalyser (grundantagande inom parentes)		Kostnad/QALY
Grundscenario		139 017 kr
Diskonteringsränta (3%)	0% kostnader och effekter	111 556 kr
	3% kostnader, 0% effekter	115 063 kr
	5% kostnader och effekter	158 420 kr
	5% kostnader, 3% effekter	117 212 kr
Vaccinationsmånad (november)	September	147 796 kr
	Oktober	143 334 kr
Vaccintäckning (74-75%)	30%	139 076 kr
Vaccineffektens varaktighet ([-----])	[-----]	192 241 kr
	[-----]	120 856 kr
	[-----]	105 318 kr
Administreringskostnad (242 kr)	Ingen administreringskostnad	115 137 kr
Livskvalitetsförlust för övre luftvägsinfektion (0,0058)	Ingen livskvalitetsförlust	140 883 kr
Livskvalitet generella befolkningen (Burström et al.)	Teni et al.	124 090 kr
PCR-testning för RSV (normal säsong)	Högsäsong	38 909 kr
Vaccineffekt för nedre luftvägsinfektion (vaccineffekt baserad på allvarigare infektioner, sLRTD)	Vaccineffekt baserad på all nedre luftvägsinfektion (LRTD)	153 050 kr
Multiplikator för sjukvårdskostnader vid inläggning (1,48)	1,24	155 068 kr
	1,75	121 274 kr

Tabell 13. Företagets scenarioanalyser för individer 60-74 år med samsjuklighet

Scenarioanalyser (grundantagande inom parentes)		Kostnad/QALY
Grundscenario		171 287 kr
Diskonteringsränta (3%)	0% kostnader och effekter	122 975 kr
	3% kostnader, 0% effekter	124 516 kr
	5% kostnader och effekter	206 592 kr
	5% kostnader, 3% effekter	172 585 kr
Vaccinationsmånad (november)	September	179 261 kr
	Oktober	175 215 kr
Vaccintäckning (20%)	61-75%	171 287 kr
Vaccineffektens varaktighet ([-----])	[-----]	220 506 kr
	[-----]	153 751 kr
	[-----]	138 462 kr
Administreringskostnad (242 kr)	Ingen administreringskostnad	149 702 kr
Livskvalitetsförlust för övre luftvägsinfektion (0,0058)	Ingen livskvalitetsförlust	173 371 kr
Livskvalitet generella befolkningen (Burström et al.)	Teni et al.	152 139 kr
PCR-testning för RSV (normal säsong)	Högsäsong	88 064 kr
Vaccineffekt för nedre luftvägsinfektion (vaccineffekt baserad på allvarigare infektioner, sLRTD)	Vaccineffekt baserad på all nedre luftvägsinfektion (LRTD)	183 697 kr
Multiplikator för sjukvårdskostnader vid inläggning (1,48)	1,24	179 120 kr
	1,75	162 629 kr

8.2 TLV:s grundscenari

I TLV:s grundscenari uppgår kostnaden per vunnet QALY för den generella populationen som är 75 år och äldre till cirka 153 100 kronor. För populationen som är 60-74 år med samsjuklighet uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 183 700 kronor.

8.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenari

TLV:s grundscenari utgår från företagets grundscenari med undantag för vaccineffekten för nedre luftvägsinfektion. TLV:s analyser baseras på den vaccineffekt som tillämpas för all nedre luftvägsinfektion (LRTD) och inte enbart allvarligare nedre luftvägsinfektioner (sLRTD).

8.2.2 Resultatet i TLV:s grundscenari

Resultatet i TLV:s grundscenari visar en något högre kostnad per vunnet QALY än i företagets grundscenari, för båda populationer (se tabell 14-17). Detta beror på att den vaccineffekt som tillämpas i TLV:s grundscenari för nedre luftvägsinfektion är lägre än den som företaget tillämpar som gäller för allvarligare nedre luftvägsinfektioner. Detta innebär att färre fall av nedre luftvägsinfektion antas undvikas i TLV:s grundscenari, vilket i sin tur innebär att livskvalitetsvinsten blir lägre och sjukvårdskostnaden högre, jämfört med företagets grundscenari.

Tabell 14. TLV:s resultat för den generella populationen som är 75 år och äldre, individnivå, diskonterat där inte annat uppges

	Arexvy	Ingen preventiv behandling	Skillnad
Vaccinkostnad + administrering	[-----] kr	[-----] kr	1 896 kr
Övriga sjukvårdskostnader	[-----] kr	[-----] kr	-806 kr
Kostnader, totalt	[-----] kr	[-----] kr	1 090 kr
Förlorade levnadsår (odiskonterade)	[-----]	[-----]	-0,011
Livskvalitetsförluster	[-----]	[-----]	-0,007
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			153 050 kr

Tabell 15. TLV:s resultat för den generella populationen som är 75 år och äldre, populationsnivå, diskonterat där inte annat uppges

	Arexvy	Ingen preventiv behandling	Skillnad
Vaccinkostnad + administrering	[-----] kr	[-----] kr	2 142 622 764 kr
Övriga sjukvårdskostnader	[-----] kr	[-----] kr	-911 184 796 kr
Kostnader, totalt	[-----] kr	[-----] kr	1 231 437 967 kr
Förlorade levnadsår (odiskonterade)	[-----]	[-----]	-12 025
Livskvalitetsförluster	[-----]	[-----]	-8 046
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			153 050 kr

Tabell 16. TLV:s resultat för populationen 60-74 år med samsjuklighet, individnivå, diskonterat där inte annat uppges

	Arexvy	Ingen preventiv behandling	Skillnad
Vaccinkostnad + administrering	[-----] kr	[-----] kr	510 kr
Övriga sjukvårdskostnader	[-----] kr	[-----] kr	-120 kr
Kostnader, totalt	[-----] kr	[-----] kr	391 kr
Förlorade levnadsår (odiskonterade)	[-----]	[-----]	-0,004
Livskvalitetsförluster	[-----]	[-----]	-0,002
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			183 697 kr

Tabell 17. TLV:s resultat för populationen 60-74 år med samsjuklighet, populationsnivå, diskonterat där inte annat uppges

	Arexvy	Ingen preventiv behandling	Skillnad
Vaccinkostnad + administrering	[-----] kr	[-----] kr	555 579 775 kr
Övriga sjukvårdskostnader	[-----] kr	[-----] kr	-130 641 060 kr
Kostnader, totalt	[-----] kr	[-----] kr	424 938 716 kr
Förlorade levnadsår (odiskonterade)	[-----]	[-----]	-3 840
Livskvalitetsförluster	[-----]	[-----]	-2 313
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			183 697 kr

8.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

Resultatet av TLV:s känslighetsanalyser för den generella populationen 75 år och äldre redovisas i tabell 18, och resultatet av känslighetsanalyserna för populationen 60-74 år med samsjuklighet redovisas i tabell 19 nedan.

Resultatet i TLV:s känslighetsanalyser visar att analysen är relativt robust och att kostnaden per vunnet QALY inte påverkas nämnvärt av majoriteten av känslighetsanalyserna. Undantaget är dock RSV-incidens, vilket har en stor påverkan på resultatet. Vid en låg förekomst av RSV i samhället ger vaccinets förebyggande effekt inte samma utslag på kostnadsbesparingar och livskvalitetsvinster, och de höga kostnaderna förknippade med vaccination resulterar i en hög kostnad per vunnet QALY, uppemot 1,3-1,4 miljoner kronor. RSV-incidens kan variera både mellan populationer och säsonger, vilket gör det svårt att avgöra vilket punktestimat som bäst speglar verkligheten, däremot kan det vara värdefullt att veta att variationen finns och hur den påverkar resultatet i den hälsoekonomiska analysen.

Risken för sjukhusinläggning vid nedre luftvägsinfektion har också en märkbar påverkan på resultatet. Andelen sjukhusinlagda patienter påverkar i sin tur andelen som får akutsjukvård, som behandlas med antibiotika, som läggs in på intensivvårdsavdelning och sjukhusmortalitet. Detta gör att sjukvårdskostnader ökar respektive minskar när risken för sjukhusinläggning varierar, men även antalet förlorade QALYs, vilket beror på skillnader i mortalitetsrisk. Om företagets antagande om andelen som läggs in på sjukhus till följd av nedre luftvägsinfektion halveras, uppgår kostnaden per vunnet QALY till strax under cirka 400 000 kronor.

I resultaten av känslighetsanalyserna synliggörs också hur kostnaderna varierar med vaccintäckningen, det vill säga hur många individer som vaccineras i en population och till följd får ett skydd mot RSV-infektion och nedre luftvägsinfektion. Däremot förändrar variationer i vaccintäckningen inte kostnaden per vunnet QALY eftersom relationen mellan kostnader förknippade med vaccination och effekterna på hälsorelaterad livskvalitet förblir konstant.

Vaccineffektens varaktighet är både osäker och har en inverkan på resultatet. Ju kortare tid effekten antas vara, desto högre blir kostnaden per vunnet QALY. TLV konstaterar att det är svårt att avgöra hur länge vaccineffekten håller i sig och hur stor den kvarvarande effekten är, men anser att det är rimligt att anta att effekten är ihållande åtminstone några år efter vaccinationstillfället, baserat på de uppföljningsdata som företaget redovisat för de första åren.

Tabell 18. TLV:s känslighetsanalyser för den generella populationen 75 år och äldre

Känslighetsanalyser (grundantagande inom parentes)		Skillnad kostnader (+/-)	Skillnad QALYs (+/-)	Kostnad/QALY
Grundscenariot		1 231 437 967 kr	-8 046	153 050 kr
Vaccintäckning (74-75%)	50%	829 850 009 kr	[-----]	153 103 kr
	95%	1 576 715 018 kr	[-----]	153 103 kr
Vaccineffektens varaktighet ([----])	[----]	[-----] kr	[-----]	218 310 kr
	[----]	[-----] kr	[-----]	178 845 kr
	[----]	[-----] kr	[-----]	131 570 kr
Vaccineffekt nedre luftvägsinfektion (LRTD)	sLRTD	1 182 346 432 kr	[-----]	139 017 kr
RSV incidens (5,67%)	1%	1 981 692 065 kr	[-----]	1 394 523 kr
	3%	1 660 232 715 kr	[-----]	389 762 kr
	5%	1 339 308 685 kr	[-----]	188 809 kr
	7%	1 018 919 082 kr	[-----]	102 687 kr
URTD/LRTD split (52,4%/47,6%)	80%/20%	1 759 772 009 kr	[-----]	484 265 kr
	65%/35%	1 472 633 943 kr	[-----]	244 146 kr
Mortalitet (90-dagarsmortalitet, 11%)	30-dagarsmortalitet (7%)	1 231 437 967 kr	[-----]	227 752 kr
Livskvalitetsvikter (Burström et al. 2006)	Teni et al. 2022	1 231 437 967 kr	[-----]	136 679 kr
Disutility (livskvalitetsförlust) vid URTD (0,00583)	+25% (0,00729)	1 231 437 967 kr	[-----]	152 437 kr
	-25% (0,00437)	1 231 437 967 kr	[-----]	153 668 kr
Disutility (livskvalitetsförlust) vid LRTD (0,01250)	+25% (0,01563)	1 231 437 967 kr	[-----]	149 973 kr
	-25% (0,00938)	1 231 437 967 kr	[-----]	156 247 kr
Administreringskostnad (242 kr)	+25% (303 kr)	1 282 632 636 kr	[-----]	159 413 kr
	-25% (182 kr)	1 181 082 556 kr	[-----]	146 792 kr
Andel som får sjukhusvård ([-----])	+25% ([-----])	1 003 666 533 kr	[-----]	124 742 kr
	-25% ([-----])	1 459 193 109 kr	[-----]	181 357 kr
Andel som läggs in på sjukhus vid nedre luftvägsinfektion ([-----])	+25% ([-----])	1 017 588 569 kr	[-----]	103 226 kr
	-25% ([-----])	1 445 791 316 kr	[-----]	232 063 kr
	+50% ([-----])	803 487 196 kr	[-----]	68 840 kr
	-50% ([-----])	1 659 892 689 kr	[-----]	375 853 kr
Långsiktiga sjukvårdskostnader (multiplikator 1,48)	Inga långsiktiga kostnader inkluderas	1 488 485 844 kr	[-----]	184 998 kr
Kostnader för laboratorietest, inläggningskostnad och återbesök adderas till kostnaden för sjukhusinläggning (42 597 kr)	Inga tilläggskostnader vid sjukhusinläggning (38 505 kr)	1 307 169 628 kr	[-----]	162 463 kr

Tabell 19. TLV:s känslighetsanalyser för populationen 60-74 år med samsjuklighet

Känslighetsanalyser (grundantagande inom parentes)		Skillnad kostnader (+/-)	Skillnad QALYs (+/-)	Kostnad/QALY
Grundscenariot		424 938 716 kr	-2 313	183 697 kr
Populationsstorlek 60-74 år (66%)	+25% (83%)	531 173 395 kr	[-----]	183 697 kr
	-25% (50%)	318 704 037 kr	[-----]	183 697 kr
Vaccintäckning (20%)	50%	1 062 346 789 kr	[-----]	183 697 kr
	75%	1 593 520 184 kr	[-----]	183 697 kr
Vaccineffektens varaktighet ([-----])	[----]	452 832 127 kr	[-----]	244 019 kr
	[----]	437 527 513 kr	[-----]	207 438 kr
	[----]	412 595 378 kr	[-----]	162 985 kr

Vaccineffekt nedre luftvägsinfektion (LRTD)	sLRTD	417 909 662 kr	[-----]	171 287 kr
RSV incidens (5,67%)	1%	532 506 347 kr	[-----]	1 303 374 kr
	3%	486 417 134 kr	[-----]	397 186 kr
	5%	440 404 673 kr	[-----]	215 948 kr
	7%	394 468 835 kr	[-----]	138 275 kr
URTD/LRTD split (52,4%/47,6%)	80%/20%	500 688 574 kr	[-----]	482 407 kr
	65%/35%	459 520 173 kr	[-----]	265 461 kr
Mortalitet (90-dagarsmortalitet, 11%)	30-dagarsmortalitet (7%)	424 938 716 kr	[-----]	274 731 kr
Livskvalitetsvikter (Burström et al. 2006)	Teni et al. 2022	424 938 716 kr	[-----]	163 210 kr
Disutility (livskvalitetsförlust) vid URTD (0,00583)	+25% (0,00729)	424 938 716 kr	[-----]	183 031 kr
	-25% (0,00437)	424 938 716 kr	[-----]	184 369 kr
Disutility (livskvalitetsförlust) vid LRTD (0,01250)	+25% (0,01563)	424 938 716 kr	[-----]	180 345 kr
	-25% (0,00938)	424 938 716 kr	[-----]	187 165 kr
Administreringskostnad (242 kr)	+25% (303 kr)	438 213 438 kr	[-----]	189 436 kr
	-25% (182 kr)	411 881 612 kr	[-----]	178 053 kr
Andel som får sjukhusvård ([-----])	+25% ([-----])	392 281 800 kr	[-----]	169 580 kr
	-25% ([-----])	455 592 988 kr	[-----]	197 814 kr
Andel som läggs in på sjukhus vid nedre luftvägsinfektion ([-----])	+25% ([-----])	396 614 071 kr	[-----]	139 628 kr
	-25% ([-----])	453 274 454 kr	[-----]	253 823 kr
	+50% ([-----])	368 283 880 kr	[-----]	109 352 kr
	-50% ([-----])	481 515 556 kr	[-----]	382 130 kr
Långsiktiga sjukvårdskostnader (multiplikator 1,48)	Inga långsiktiga kostnader inkluderas	460 925 525 kr	[-----]	199 254 kr
Tilläggskostnader vid sjukhusinläggning (totalt 42 597 kr)	Inga tilläggskostnader vid sjukhusinläggning (totalt 38 505 kr)	435 541 546 kr	[-----]	188 281 kr

8.2.4 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer

Figur 3 nedan visar kostnaden per vunnet QALY vid olika prisnivåer för respektive population. För den generella populationen som är 75 år och äldre (blå) minskar kostnaden per vunnet QALY i snabbare takt vid en minskning av företagets angivna pris, jämfört med populationen som är 60-74 år med samsjuklighet (grön). Med varje steg neråt med tio procent minskar kostnaden per QALY med cirka [-----] kronor för den generella populationen 75 år och äldre, och med cirka [-----] kronor för populationen 60-74 år.

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

Figur 3. Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer, för respektive population.

8.2.5 Osäkerhet i resultaten

Osäkerhet kring	Bedömning av osäkerhet	Kommentar
1. Den hälsoekonomiska analysens återspeglning av förväntad användning i klinisk praxis	Låg	Företagets modellstruktur återspeglar sjukdomsförloppet och vaccinets påverkan på ett relevant sätt. Genom att använda sig av tillfälliga övergångshändelser begränsas tiden för både övre och nedre luftvägssjukdom till en månad. Sannolikt finns det större variationer än så inom populationerna, men på en genomsnittlig nivå anses antagandet vara rimligt.
2. Antaganden/faktorer med stor påverkan på resultat		Nedan listade parametrar är sådana som bedöms både vara osäkra och ha en relativt stor påverkan på resultatet.
i) Incidens	Hög	Den parametern med störst påverkan på resultatet är RSV-incidens. Hur många fall det finns att förebygga i samhället påverkar nyttan av vaccinet, och därför blir kostnaderna i relation till nyttan högre ju lägre RSV-incidens som antas. RSV-incidens kan variera både mellan populationer och säsonger, vilket gör det svårt att avgöra vilket punktestimat som bäst speglar verkligheten, vilket leder till att antagande om RSV-incidens är en osäkerhet i analysen.
ii) Nedre luftvägsinfektion	Hög	Risken att vid en RSV-infektion drabbas av nedre luftvägsinfektion har företaget hämtat från den kliniska studien av Arexvy. TLV:s kliniska experter anser att det är svårt att göra en säker skattning av detta eftersom det beror på hur nedre luftvägsinfektion definieras. TLV bedömer att det finns betydande osäkerheter kring hur stor den relativa förekomsten av övre och nedre luftvägsinfektion är bland RSV-infekterade individer som rekommenderas vaccination. Variationer i av denna parameter påverkar resultatet eftersom det är enbart nedre luftvägsinfektion som förknippas med vårdkostnader (och högre livskvalitetsförslut än övre luftvägsinfektion), vilket innebär att ju högre frekvens av nedre luftvägsinfektion, desto högre nytta av vaccination.
3. Precision i skattad kostnad per vunnet QALY: samlad bedömning av 1. och 2.	Medelhög	Precisionen i TLV:s grundscenario för respektive population bedöms vara medelhög. De två ovan nämnda parameterosäkerheterna har en inverkan på resultatet, men företagets antaganden bedöms trots allt vara rimliga att inkludera i ett grundscenario.

8.3 Samlad bedömning av resultaten

I den hälsoekonomiska bedömningen av Arexvy som preventiv behandling mot RSV-infektion och nedre luftvägsinfektion orsakad av RSV presenterar TLV ett grundscenari för respektive population som rekommenderas vaccination. I TLV:s grundscenarier uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 153 100 och 183 700 kronor, för den generella populationen som är 75 år och äldre, respektive individer 60-74 år med bakomliggande sjukdomar.

Ett antal osäkerheter har identifierats i företagets underlag, däribland skattning av förekomst av RSV och RSV-orsakad nedre luftvägsinfektion. Ju fler RSV-infektioner som finns att förebygga, desto högre nytta med vaccinering – å andra sidan blir kostnaden för vaccination av ett stort antal individer hög i relation till nyttan om förekomst av RSV skulle minska i samhället. Likaså blir nyttan med att förebygga allvarlig sjukdom (RSV-orsakad nedre luftvägsinfektion) lägre om förekomsten av nedre luftvägsinfektion minskar.

Sammantaget visar TLV:s känslighetsanalyser att analysen är robust och resultatet varierar relativt lite vid variation av de flesta parametrar. Den parameterjustering med störst påverkan på resultatet är RSV-incidens. Vid antagande om en incidens på en procent, vilket i dagsläget dock inte bedöms vara en sannolik skattning, ökar kostnaden per vunnet QALY markant.

Företaget har angett ett pris per dos om 2 311 kronor för Arexvy. I dagsläget finns inga rekommendationer om påfyllnadsdos och därför antas individer endast få en dos i analysen. Vid upprepade vaccinationer med Arexvy skulle kostnaden för vaccination öka, och om flera doser ges utan att det tidigare skyddet försvunnit helt blir marginalnyttan av ytterligare doser lägre. Resultatet i den hälsoekonomiska analysen påverkas av kostnaden för Arexvy, och för varje tioprocentig minskning av företagets angivna pris sjunker kostnaden per vunnet QALY med cirka [-----] kronor, i genomsnitt för båda populationer.

Bedömningar om vilka individer som är aktuella för vaccination har i detta underlag gjorts i relation till de rådande rekommendationer som Folkhälsomyndigheten utfärdat vad gäller förebyggande av RSV-infektion och allvarlig sjukdom orsakad av RSV-infektion. Populationen som antas få vaccination är en stor, heterogen grupp där bakomliggande sjukdomar och andra faktorer sannolikt bidrar till stora individvariationer vad gäller både nytta av vaccin och kostnader som uppstår eller undviks. Resultatet i de hälsoekonomiska analyserna för dels den generella populationen som är 75 år och äldre, och dels för individer som är 60-74 år med samsjuklighet bör därför tolkas som två separata genomsnitt av de respektive populationer som idag rekommenderas vaccination mot RSV.

9 Referenser

- [1] Läkemedelsverket, "Handläggning av RSV-infektioner – behandlingsrekommendation," 2015. [Online]. Available: <https://www.lakemedelsverket.se/48d88b/globalassets/dokument/behandling-och-forskrivning/behandlingsrekommendationer/behandlingsrekommendation/behandlingsrekommendation-handlaggning-av-rsv-infektioner.pdf>
- [2] Folkhälsomyndigheten, "RSV-säsongen 2020-2021," 2021. [Online]. Available: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/globalassets/statistik-uppfoljning/smittsamma-sjukdomar/veckorapporter-rsv/rsv-sasongen-2020-2021-uppdaterad-210617.pdf>
- [3] Folkhälsomyndigheten, "RSV-säsongen 2021-2022," 2022. [Online]. Available: https://www.folkhalsomyndigheten.se/globalassets/statistik-uppfoljning/smittsamma-sjukdomar/veckorapporter-rsv/rsv-sasongen-2021-2022_final_uppdaterat-12-aug.pdf
- [4] Folkhälsomyndigheten, "Säsongssammanfattning RS-virus 2022-2023," 2023. [Online]. Available: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/globalassets/statistik-uppfoljning/smittsamma-sjukdomar/veckorapporter-rsv/rsv-sasongen-2022-2023.pdf>
- [5] EMA, "Arexvy (vaccin mot respiratoriskt syncytialvirus [RSV] [rekombinant, adjuvanterat]): Sammanfattning av Arexvy och varför det är godkänt inom EU," 2023, vol. 212786.
- [6] A. Papi *et al.*, "Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine in Older Adults," *N Engl J Med*, vol. 388, no. 7, pp. 595-608, Feb 16 2023, doi: 10.1056/NEJMoa2209604.
- [7] R. G. Feldman *et al.*, "Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine Is Efficacious in Older Adults With Underlying Medical Conditions," *Clin Infect Dis*, vol. 78, no. 1, pp. 202-209, Jan 25 2024, doi: 10.1093/cid/ciad471.
- [8] M. G. Ison *et al.*, "Efficacy and safety of respiratory syncytial virus prefusion F protein vaccine (RSVPreF3 OA) in older adults over 2 RSV seasons," *Clin Infect Dis*, Jan 22 2024, doi: 10.1093/cid/ciae010.
- [9] R. Chandler *et al.*, "Immunogenicity, Reactogenicity, and Safety of AS01E-adjuvanted RSV Prefusion F Protein-based Candidate Vaccine (RSVPreF3 OA) When Co-administered With a Seasonal Quadrivalent Influenza Vaccine in Older Adults: Results of a Phase 3, Open-Label, Randomized Controlled Trial," *Clin Infect Dis*, Jan 8 2024, doi: 10.1093/cid/ciad786.
- [10] R. Buynak *et al.*, "Randomized, Open-Label Phase 3 Study Evaluating Immunogenicity, Safety, and Reactogenicity of RSVPreF3 OA Coadministered with FLU-QIV-HD in Adults Aged ≥ 65," *Infect Dis Ther*, vol. 13, no. 8, pp. 1789-1805, Aug 2024, doi: 10.1007/s40121-024-00985-4.
- [11] R. Clark *et al.*, "Safety and Immunogenicity of Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine when Co-administered with Adjuvanted Seasonal Quadrivalent Influenza Vaccine in Older Adults: A Phase 3 Randomized Trial," *Clin Infect Dis*, Aug 5 2024, doi: 10.1093/cid/ciae365.
- [12] GSK, "data on file, Clinical study report (integrated, end-of-study) amendment 1. A phase 3, open-label, randomized, controlled, multi-country study to evaluate the immune response, safety and reactogenicity of RSVPreF3 OA investigational vaccine when co-administered with FLU-QIV vaccine in adults aged 60 years and above. 214488 (RSV OA=ADJ-007).", 2022.
- [13] K. Korsten *et al.*, "Burden of respiratory syncytial virus infection in community-dwelling older adults in Europe (RESCEU): an international prospective cohort study," *Eur Respir J*, vol. 57, no. 4, Apr 2021, doi: 10.1183/13993003.02688-2020.
- [14] S. Kenmoe and H. Nair, "The disease burden of respiratory syncytial virus in older adults," *Current Opinion in Infectious Diseases*, vol. 37, no. 2, pp. 129-136, 2024, doi: 10.1097/qco.0000000000001000.

- [15] Vårdanalys, "VIP i vården? - Om utmaningar i vården av personer med kronisk sjukdom," 2014:2. [Online]. Available: <https://www.vardanalys.se/wp-content/uploads/2014/03/Rapport-2014-2-VIP-i-v%C3%A5rden.pdf>.
- [16] P. Hedberg *et al.*, "Clinical phenotypes and outcomes of SARS-CoV-2, influenza, RSV and seven other respiratory viruses: a retrospective study using complete hospital data," *Thorax*, vol. 77, no. 2, pp. 154-163, 2022, doi: 10.1136/thoraxjnl-2021-216949.
- [17] Z. Mao *et al.*, "Economic Burden and Health-Related Quality of Life of Respiratory Syncytial Virus and Influenza Infection in European Community-Dwelling Older Adults," *J Infect Dis*, vol. 12, no. 226, Suppl 1, pp. S87-S94, 2022, doi: 10.1093/infdis/jiac069.
- [18] K. Burström, M. Johannesson, and F. Diderichsen, "A comparison of individual and social time trade-off values for health states in the general population," *Health Policy*, vol. 76, pp. 359-370, 2006.
- [19] F. S. Teni *et al.*, "Inequality and heterogeneity in health-related quality of life: findings based on a large sample of cross-sectional EQ-5D-5L data from the Swedish general population," *Qual Life Res*, vol. 31, no. 3, pp. 697-712, 2022, doi: 10.1007/s11136-021-02982-3.
- [20] E. Wolff *et al.*, "Cost-effectiveness of pneumococcal vaccination for elderly in Sweden," *Vaccine*, vol. 38, no. 32, pp. 4988-4995, 2020, doi: 10.1016/j.vaccine.2020.05.072.
- [21] R. Osei-Yeboah *et al.*, "Respiratory Syncytial Virus Consortium in Europe (RESCEU) Investigators. Estimation of the Number of Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospitalizations in Adults in the European Union," *J Infect Dis*, vol. 228, no. 11, pp. 1539-1548, 2023, doi: 10.1093/infdis/jiad189.
- [22] D. M. Fleming *et al.*, "Modelling estimates of the burden of Respiratory Syncytial virus infection in adults and the elderly in the United Kingdom," *BMC Infect Dis*, vol. 15, no. 443, 2015, doi: 10.1186/s12879-015-1218-z.
- [23] A. Averin *et al.*, "Attributable Cost of Adult Respiratory Syncytial Virus Illness Beyond the Acute Phase," *Open Forum Infect Dis*, vol. 11, no. 3, p. ofae097, 2024, doi: 10.1093/ofid/ofae097.