

Hälsoekonomisk bedömning av Evusheld (Cilgavimab, Tixagevimab)

Injektionsvätska, lösning (injektion)

Utvärderad indikation

Evusheld är avsett som pre-expositionsprofylax mot covid-19 hos vuxna och ungdomar i åldern 12 år och äldre, som väger minst 40 kg.

Datum för beslut av underlag: 2022-10-31

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.

Rådet för nya terapier (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: Wing Cheng (medicinsk utredare), Andreas Böhlin (hälsoekonom) och Sofia Palmqvist (jurist)

Kliniska experter: Kari Johansen Lundén, överläkare vid Folkhälsomyndigheten 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 kostnadseffektivtetsanalysen bör vila på.

Företag: Astrazeneca

Diarienummer: 1305/2022

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 14, 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

- Covid-19 orsakas av coronaviruset SARS-CoV-2. Sjukdomsbilden vid covid-19 är varierande. De vanligaste symtomen är övre luftvägssymtom, feber, huvudvärk, muskel- och ledvärk, trötthet, hosta och förlust av lukt- och smaksinne. Hög ålder är den viktigaste riskfaktorn för att drabbas av svår sjukdom och död.
- Evusheld, som är en behandling med de två monoklonala antikropparna tixagevimab och cilgavimab, är avsett som pre-expositionsprofylax mot covid-19 hos vuxna och ungdomar i åldern tolv år och äldre, som väger minst 40 kg.
- Den godkända rekommenderade dosen till vuxna och ungdomar tolv år och äldre, som väger minst 40 kg, är 150 mg tixagevimab och 150 mg cilgavimab administrerat som två separata, på varandra följande, intramuskulära injektioner. Enligt företaget kommer en ny dosering användas för Evusheld. Den nya doseringen är 600 mg (300 mg tixagevimab och 300 mg cilgavimab) som ska tas var sjätte månad. Enligt företaget väntas godkännande av den nya doseringen efter årsskiftet mellan 2022 och 2023.
- TLV bedömer att ingen preventiv behandling utgör relevant jämförelsealternativ till Evusheld.
- TLV anser med stöd av Federal Drug Administrations (FDA) bedömning och TLV:s expert, att dubbel dosering av Evusheld med dosintervallet sex månader, ger en riskreduktion i virusvarianterna BA.4 och BA.5 i linje med den riskreduktion som noteras för gruppen "Increased risk for inadequate response to Covid-19 vaccination" i PROVENT och som rekommenderas i enlighet med det Nationella vårdprogrammet för covid-19. Riskreduktionen för gruppen i PROVENT var 80,7 procent.
- I företagets grundscenario resulterar behandling med Evusheld i att inga patienter behöver sjukhusvård, att patienter har en lägre mortalitet och att patienter har en högre hälsorelaterad livskvalitet. Detta resulterar i färre covid-19-relaterade dödsfall, lägre vårdkostnader och fler vunna kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs) jämfört med ingen preventiv behandling. I företagets grundscenario uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 265 000 kronor.
- Företaget har inte inkluderat läkemedelskostnader eller på ett tillförlitligt sätt modellerat återfallsrisk efter det första året i modellen. Företaget har getts möjlighet att korrigera detta eller inkomma med material som stöder avsaknad av läkemedelskostnader efter ett år eller återfallsriskens utformning men har enligt TLV inte inkommit med relevant material. TLV bedömer att modellens tidshorisont ska sättas till ett år baserat

på att företaget inte på ett tillförlitligt sätt modellerat återfallsrisk eller kostnader efter det första året i modellen.

- TLV bedömer att Evushelds effekt avseende riskreduktion för sjukhusinläggning ska antas vara 80,7 procent i TLV:s scenarioanalyser. Andelen varierar i känslighetsanalyser.
- TLV bedömer att en startålder i modellen motsvarande 66 år är ett rimligt utgångsläge men att företagets startålder baserat på PROVENT ska inkluderas i en känslighetsanalys. TLV bedömer även att data från Socialstyrelsen ska ligga till grund för det genomsnittliga antalet dagar patienter behandlas inom slutenvården.
- I TLV:s scenarioanalyser uppgår kostnaden per vunnet QALY för Evusheld till cirka 3,1 miljoner kronor respektive cirka 1,1 miljoner kronor. Scenarioanalyserna skiljer varandra åt avseende doseringen och därmed läkemedelskostnaden.
- Kvarstående osäkerheter i resultaten av TLV:s scenarioanalyser är Evushelds effekt mot kommande varianter av covid-19, att modellen enligt TLV måste utvärderas med ett års tidshorisont samt svårigheten i uppskattningen av infektionsrisken. Givet osäkerheterna i TLV:s scenarioanalyser bör en samlad bedömning av resultaten göras där även de känslighetsanalyser som presenteras beaktas.

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

Innehållsförteckning

2	Bakgrund.....	1
3	Medicinskt underlag Evusheld	1
3.1	Covid-19	1
3.2	Läkemedlet.....	2
3.3	Behandling	3
3.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	6
4	Hälsoekonomi Evusheld.....	11
4.2	Effektmått	16
4.3	Kostnader och resursutnyttjande.....	20
5	Resultat	23
5.2	Företagets grundscenario.....	23
5.3	TLV:s scenarioanalyser.....	25
5.4	Budgetpåverkan.....	29
5.5	Samlad bedömning av resultaten	29
6	Utvärdering från myndigheter i andra länder	30
7	Referenser.....	31

2 Bakgrund

Evusheld är avsett som pre-expositionsprofylax¹ mot covid-19 hos vuxna och ungdomar i åldern 12 år och äldre, som väger minst 40 kg. Denna indikation fick ett centralt godkännande den 25 mars 2022.

Enligt företaget kommer en ny dosering användas för Evusheld. Den nya doseringen är 600 mg (300 mg tixagevimab och 300 mg cilgavimab) som ska tas i intervaller om var sjätte månad. Doseringen är för närvarande under utredning hos European Medicines Agency (EMA) för godkännande. Enligt företaget väntas godkännande för den justerade doseringen efter årsskiftet 2022–2023.

Den här hälsoekonomiska bedömningen kommer fokusera på pre-expositionsprofylax där Evusheld utreds utifrån den nya doseringen på 600 mg med ett dosintervall på var sjätte månad.

Den 16 september 2022 godkändes Evusheld för behandling av covid-19. Denna indikation har inte utvärderats av TLV i den här utredningen.

3 Medicinskt underlag Evusheld

3.1 Covid-19

Nedanstående medicinska sammandrag är hämtat från nationellt vårdprogram för misstänkt och bekräftad covid-19, där rekommendation för profylaxanvändning finns med. TLV har förenklat vissa medicinska termer [1].

Covid-19 orsakas av coronaviruset SARS-CoV-2. SARS-CoV-2 tillhör betacoronavirus som även inkluderar SARS-CoV-1 och MERS-CoV som orsakar sjukdomarna severe acute respiratory syndrome² (SARS respektive middle east respiratory syndrome³ (MERS)). SARS-CoV-2 muterar kontinuerligt precis som andra RNA-virus. Viruset infekterar främst luftvägsceller men kan även infektera celler i njurar, hjärta, kärl och mag-tarmkanalen.

Sjukdomsbilden vid covid-19 är varierande och ger i de flesta fall en lindrig sjukdom där de vanligaste symtomen är övre luftvägssymtom, feber, huvudvärk, muskel- och ledvärk, trötthet, hosta och förlust av lukt- och smaksinne. Inflammation i ögats bindhinna, lätt upphöjda eller knottriga små röda prickar och domningar i huden kan också förekomma, liksom gastrointestinala symtom i form av illamående och diarré. Vid måttlig sjukdom ses ökande andningsbesvär och tilltagande andnöd. I detta skede ses ofta förändringar via röntgen.

Neurologiska och kognitiva komplikationer är vanliga vid sjukhusvårdad covid-19. Vid de svåraste formerna uppstår en allvarlig infektion som inflammerar och skadar lungorna (bilateral interstitiell pneumonit) som kan förvärras till ett kritiskt tillstånd med utveckling av respiratorisk svikt. En mindre andel av de svårast sjuka drabbas även av multipel organsvikt, där njursvikt är vanligast förekommande. 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.

¹ Syftar att ta ett läkemedel till personer med hög risk för att få en smittsam sjukdom i ett förebyggande syfte

² Står för svår akut respiratorisk sjukdom som är en typ av smittsam lunginflammation

³ Är en allvarlig kliniskt bedömd nedre luftvägsinfektion med feber med ursprung från Mellanöstern

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

- Asymtomatisk covid-19: Verifierad akut infektion utan symtom.
- 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 respiratorisk svikt, cirkulatorisk chock alternativt multiorgansvikt. Kräver intensivvård.

Hög ålder är den viktigaste riskfaktorn för att drabbas av svår sjukdom och död. Följande underliggande diagnoser medför högst risk för covid-relaterad död: organtransplantation, njursvikt (GFR<30), neurologisk sjukdom, hematologisk malignitet diagnostiserad inom ett år, övrig immunsuppression, kraftig övervikt (BMI>40) och dåligt reglerad diabetes. Andra viktiga riskfaktorer är: ej genomgången covidvaccination, graviditet efter vecka 20, manligt kön, intellektuell funktionsnedsättning, hjärt-kärlsjukdom och cancersjukdom med pågående eller nyligen avslutad behandling. Risken för ett svårare förlopp eller dödlig utgång ökar vid förekomst av flera riskfaktorer.

Virusvarianter

Olika genetiska varianter av SARS-CoV-2 har klassats som varianter av särskild betydelse, variants of concern (VOC).

Dessa VOC har visat sig kunna samexistera men vanligen avlöser de varandra, vilket anses bero på dels ökad smittsamhet och/eller förmåga att undvika immunitet i befolkningen. Syftet med övervakningen av VOC är att övervaka dessa nya varianter eventuellt ökade eller minskade förmåga att orsaka allvarlig sjukdom.

VOC Alfa dominerade från hösten 2020 smittspridningen globalt och VOC Alfa stod för över 90 procent av alla covid-fall i Sverige under våren 2021. Under sommaren 2021 tog sedan VOC Delta över i Sverige och globalt och dominerade helt fram till slutet av december 2021. De första rapporterna om VOC Omikron, med betydande förändringar i de gener som kodar för Spike-proteinet, kom från Sydafrika i slutet av november 2021.

VOC Omikron har spridit sig över världen. Omikron har i sin tur fem undervarianter, BA.1, BA.2, BA.3, BA.4 och BA.5 som alla bör övervakas enligt Världshälsoorganisationen (WHO) [2]. Sedan februari 2022 utgör virusvarianten omikron 100 procent av de sekvenserade proverna i Sverige. Undervarianten av omikron BA.5 är den variant som för närvarande dominerar smittspridningen i Sverige där 90 procent av de diagnostiserade patienterna utgör av BA.5 [3].

3.2 Läkemedlet

Evusheld innehåller substanserna tixagevimab och cilgavimab som är två monoklonala antikroppar som ges som separata injektioner. Evusheld fick ett centralt godkännande den 25 mars 2022.

3.2.1 Indikation

Evusheld är avsett som pre-expositionsprofylax mot covid-19 hos vuxna och ungdomar i åldern 12 år och äldre, som väger minst 40 kg.

3.2.2 Verkningsmekanism

Tixagevimab och cilgavimab är två rekombinanta humana IgG1k monoklonala antikroppar vars utformning ger förlängd halveringstid. De binder till icke-överlappande epitoper på spikeproteinets receptorbindande domän (RBD) hos SARS-CoV-2. Detta förhindrar att spikeproteinet binder till den humana ACE2-receptorn och hindrar viruset att komma in i cellerna.

3.2.3 Dosering/administrering

Den godkända rekommenderade dosen för pre-expositionsprofylax till vuxna och ungdomar tolv år och äldre, som väger minst 40 kg, är 150 mg tixagevimab och 150 mg cilgavimab administrerat som två separata, på varandra följande, intramuskulära injektioner[4].

Enligt företaget kommer en ny dosering användas för Evusheld. Den nya doseringen är 600 mg (300 mg tixagevimab och 300 mg cilgavimab) som ska tas i intervaller om var sjätte månad. Doseringen är för närvarande under utredning hos EMA för godkännande. Enligt företaget väntas godkännande efter årsskiftet 2022–2023. I USA har FDA rekommenderat att Evusheld ska användas utifrån den nya doseringen sedan 29 juli 2022.

3.3 Behandling

3.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Nationella vårdprogrammet för misstänkt och bekräftad covid-19

Ett nationellt vårdprogram för covid-19 har tagits fram gemensamt av Svenska Infektionsläkarföreningen, Svenska Hygienläkarföreningen och Föreningen för Klinisk Mikrobiologi [1]. Den senaste versionen av det aktuella vårdprogrammet publicerades september 2022 och uppdateras minst var sjätte månad. Nedanstående text är hämtad från dessa behandlingsrekommendationer, om inget annat anges. Vissa medicinska termer har förenklats av TLV.

Vid lindrig sjukdomsbild rekommenderas i första hand egenvård i hemmet.

Behov av sjukhusvård uppstår vanligen dag 7–10 eller senare i sjukdomsförloppet till följd av brist av syre (hypoxi). Sjukhusvård bör övervägas vid något av följande: allmänpåverkan, $AF^4 > 24$ /min eller nytillkommen vilostyrning/ansträngningsandnöd, mättnad < 94 % hos icke-kroniskt lungsjuka, eller annan akut organsvikt.

Riskgrupper för svår sjukdom/död: hög ålder, manligt kön, kronisk njursvikt, hjärt-kärlsjukdom, dåligt reglerad diabetes, kraftig övervikt, kronisk lungsjukdom, neurologisk sjukdom, immunsuppression samt individer som inte har vaccinerats mot covid-19.

Syrgasbehandling är aktuellt för patienter med hypoxi på grund av akut respiratorisk svikt och rekommenderas vid mättnadsnivå < 93 %. Målmättnaden är 92–96 % hos lungfriska och 88–92 % hos patienter med underliggande lungsjukdom, exempelvis KOL. Denna målmättnad gäller i frånvaro av pågående ischemi. Syrgasbehandling kan administreras på olika sätt – via näsgrimpa, olika typer av mask, högflödesgrimpa (HFNC) eller med non-invasiv ventilation NIV (CPAP, BIPAP) och invasiv respiratorbehandling.

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

Patienter med svår covid-19-infektion har en förhöjd risk för venös och arteriell tromboembolism. Sjukhusvårdade patienter med covid-19 bör erhålla tromboprofylax, med beaktande av blödningsrisker och andra kontraindikationer. Tromboprofylax kan även övervägas hos icke

⁴ Andningsfrekvens
Dnr 1305/2022

sjukhusvårdade patienter. Förhöjd profylaxdos rekommenderas ej. Behandlingsdos rekommenderas vid misstänkt eller påvisad trombos. Förlängd profylax rekommenderas i 10–14 dagar vid mild/måttlig sjukdom och 30 dagar vid svår sjukdom förutsatt att kontraindikationer saknas.

Rekommendationen för antiviral läkemedelsbehandling är uppdelad utifrån om patienten har mild eller svår covid-19.

Mild covid-19 (ingen hypoxi, behöver ej syrgas)

För patienter som inte har riskfaktorer kopplad till covid-19 rekommenderas ingen specifik läkemedelsbehandling.

För patienter med betydande riskfaktor för att utveckla svår sjukdom, t ex patient med hög ålder, betydande immunsuppression (t ex organtransplantation, stamcellstransplantation, hematologisk malignitet, primär immunbrist eller behandling med läkemedel som orsakar långvarig B-cellspåverkan) eller med multipla riskfaktorer rekommenderas:

- Paxlovid: 5 dagar (Nirmatrelvir 150 mg 2x2 tillsammans med ritonavir 100 mg 1x2)
- Veklury: 3 dagar (200 mg intravenöst dag 1, sedan 100 mg intravenöst dagligen)
- Monoklonala antikroppar:
 - Endast till patienter som ej utvecklat adekvat antikroppssvar. Val av preparat beroende på subtyp: osäker effekt på ett antal av uppkommande varianter. Vid oklar variant i första hand för närvarande Evusheld 300 +300 mg

Svår covid-19 (hypoxi, syrgaskrävande)

För patienter som befinner sig i virusreplikativ fas (inom 7 dagar från symtomdebut, lågt cykeltröskelvärde⁵ vid PCR testning) rekommenderas:

- Paxlovid: 5 dagar (Nirmatrelvir 150 mg 2x2 tillsammans med ritonavir 100 mg 1x2)
- Veklury: 5 dagar (200 mg intravenöst dag 1, sedan 100 mg intravenöst 4 dagar dagligen)
- Monoklonala antikroppar.
 - Endast till patienter som ej utvecklat adekvat antikroppssvar. Val av preparat beroende på subtyp: osäker effekt på ett antal av uppkommande varianter. Vid oklar variant i första hand för närvarande Evusheld 300 +300 mg

Nationella vårdprogrammet skriver vidare att behandling med monoklonala antikroppar vid konstaterad covid-19 kan övervägas till immunsupprimerade patienter med otillräckligt antikroppssvar efter vaccination eller till ovaccinerade, ej tidigare infekterade patienter med hög risk för utveckling av svår sjukdom, som alternativ till övriga antivirala preparat (nirmatrelvir/ritonavir eller remdesivir), exempelvis vid interaktionsproblematik eller njursvikt.

Behandling bör övervägas vid följande tillstånd;

1. Organ- eller benmärgstransplanterade patienter.
2. Patienter med sjukdom / behandlingar som ger upphov till allvarlig B-cellsdefekt, ex vissa patienter med KLL eller primär immunbrist (ex CVID eller XLA).

⁵ Förkortas Ct. Lågt Ct värde indikerar höga viruskoncentrationer
Dnr 1305/2022

3. Övriga seronegativa patienter med en samlad klinisk bild som medför påtagligt ökad risk för allvarlig covid-19 efter individuell bedömning i samråd med infektionsläkare, ex patienter med dialyskrävande njursvikt eller ovaccinerade patienter med riskfaktorer för utveckling av svår sjukdom.

Vid val av behandling rekommenderar nationella vårdprogrammet följande behandling

- Omikron BA.1: Xevudy 500 mg engångsinfusion
- Omikron BA.2: Evusheld 300 +300 mg
- Omikron BA.4/5/12.1 + okänd virusvariant: För närvarande rekommenderas i första hand behandling med Paxlovid eller Veklury 3-5 dagar, alternativt rekommenderas behandling med Evusheld 300 +300 mg.

Nationella vårdprogrammet skriver att behandling med Evusheld 300 + 300 mg i förebyggande syfte (pre-expositionsprofylax) kan övervägas till högriskpatienter med betydande immunosuppression och annan riskfaktor för svår covid-19, vid konstaterat uteblivet antikroppssvar efter genomgången covid-19 vaccination.

Folkhälsomyndigheten

Om aktiv immunisering med covid-19-vaccin inte fungerar kan passiv immunisering vara ett alternativ [5]. Långverkande monoklonala antikroppar kan ge skydd cirka sex månader om cirkulerande virusvarianter matchar monoklonaler som ingår i produkten. Tillgången är dock i dagsläget mycket begränsad, vilket innebär att det troligen är nödvändigt att prioritera mellan patienter.

Vidare anger Folkhälsomyndigheten att Evusheld är godkänt för användning som pre-expositionsprofylax. I vägledningen tar Folkhälsomyndigheten inte ställning till vilka patientgrupper som rekommenderas Evusheld utan myndigheten hänvisar till nationella vårdprogrammet för misstänkt och bekräftad covid-19.

3.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget anger att ingen preventiv behandling ska gälla som relevant jämförelsealternativ.

Företaget anger att EMA har skrivit att pre-exponeringsprofylax med Evusheld inte är en ersättning för vaccination hos individer för vilka covid-19-vaccination rekommenderas.

Enligt företaget har ingen annan produkt både studieresultat och godkännande för profylax före exponering. Företaget nämner att Ronapreve har en indikation för profylax före exponering. Eftersom Ronapreve inte neutraliserar den nyligen uppkomna SARS-CoV-2 VOC Omikron används den för närvarande inte i svensk klinisk praxis och är därför inte ett relevant jämförelsealternativ till Evusheld.

TLV:s bedömning: TLV bedömer, i likhet med företaget, att ingen preventiv behandling utgör relevant jämförelsealternativ till Evusheld.

Både Nationella Vårdprogrammet och Folkhälsomyndigheten anger att Evusheld kan användas som ett alternativ för patienter som inte kan ta covid-19 vaccin. Endast Ronapreve har en indikation för pre-exponeringsprofylax, men används inte längre i svensk sjukvård eftersom den inte är verksamt mot omikron.

3.4 Klinisk effekt och säkerhet

Godkännandet av tixagevimab/cilgavimab (Ti/Ci) baserades på den kliniska effekten och säkerheten som studerades i en randomiserad placebo-kontrollerad klinisk prövning, PROVENT [6, 7], med 5 172 individer som fick Evusheld som pre-expositionsprofylax eller placebo.

Företaget har även kommit in med flera RWE studier som visar Ti/Ci effekt i omikronpatienter, samt det vetenskapliga underlaget som finns kring omikron Ba4 och Ba5 kopplat till Ti/Ci och den uppdaterade doseringen.

3.4.1 Kliniska studier

PROVENT

Metod

PROVENT är en randomiserad (2:1), dubbelblind, placebokontrollerad fas III-studie som studerade Ti/Ci som profylax före covid-19-exponering hos vuxna. Inkluderade deltagare hade ökad risk att få ett otillräckligt svar på aktiv immunisering (p.g.a. ålder \geq 60 år, samtidig sjukdom, befintlig kronisk sjukdom, nedsatt immunförsvar eller intolerans mot vaccin) eller ha ökad risk för att få en SARS-CoV-2-infektion [7]. Patienternas medianålder var 57 år. Av de 5 197 patienterna hade 78 procent komorbiditet eller karakteristika som förknippades med en ökad risk för svår covid-19-sjukdom vid baslinjen, inklusive fetma (42 %), diabetes (14 %), hjärtkärlsjukdom (8 %), cancer, inklusive cancer i anamnesen (7 %), kronisk obstruktiv lungsjukdom (5 %), kronisk njursjukdom (5 %), kronisk leversjukdom (5 %), immunosuppressiv behandling (3 %) och immunosuppressiv sjukdom ($<$ 1 %). Studien gjordes på 87 centra i Belgien, Frankrike, Spanien, Storbritannien och USA.

Patienterna fick antingen 150 mg tixagevimab och 150 mg cilgavimab eller placebo, administrerat som två separata intramuskulära injektioner. I studien ingick inte patienter som hade bekräftad SARS-CoV-2-infektion eller som var positiva för SARS-CoV-2-antikroppar vid screening.

Resultat

Bestämning av den primära effekten baseras på en analys omfattande 5 172 deltagare som var RT-PCR-negativa för SARS-CoV-2 vid baslinjen, av vilka 3 441 fick Ti/Ci och 1 731 fick placebo. Ti/Ci minskade signifikant (p-värde $<$ 0,001) risken för RT-PCR-positiv symtomatisk SARS-CoV-2-sjukdom (covid-19) jämfört med placebo (Tabell 1). Medianuppföljningstiden efter dosering var 83 dagar.

Tabell 1 Effekt PROVENT hos patienter för pre-exponeringsprofylax

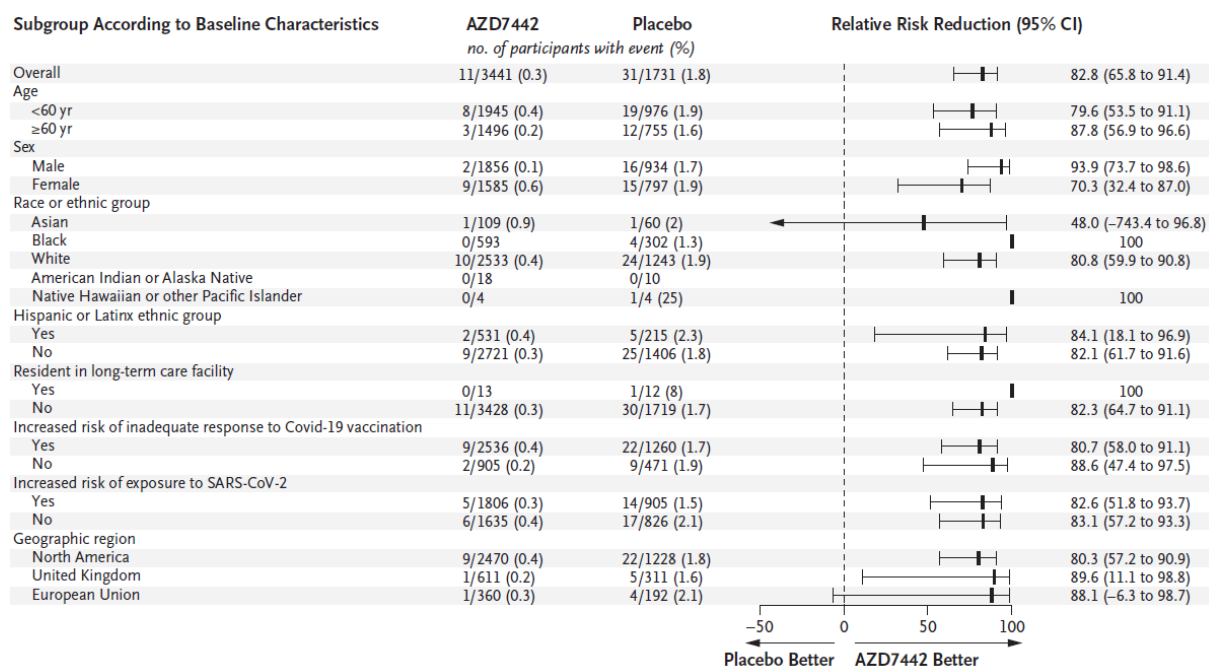
Grupp	Antal patienter	Antal händelser*, n(%)	Relativ riskreduktion % (95% Konfidensintervall)
Evusheld	3 441	8 (0,2 %)	77 % (46-90)
Placebo	1 731	17 (1,0 %)	

*Primärt effektmått, en deltagare definierades som covid-19 fall om deras första fall av RT-PCR positiv symtomatisk SARS COV-2 sjukdom inträffade efter administrering och före dag 83

Under en längre uppföljningsperiod på 6 månader var den relativa riskreduktionen 82,8 procent (95 % KI, 65,8 – 91,4) med 11/3 441 (0,3 %) händelser i Ti/Ci armen och 31/1 731 (1,8 %) i placeboarmen (Figur 1). Fem fall av allvarlig covid-19-infektion och två covid-19-relaterade dödsfall inträffade, alla i placebogruppen.

Resultat av den relativa riskreduktionen från subgruppsanalyserna visade inte på något anorlunda resultat på behandlingseffekten över alla grupper (Figur 1). Riskreduktionen för de

gruppen som nationella vårdprogrammet [1] rekommenderar att använda Evusheld, "Increased risk for inadequate response to Covid-19 vaccination" var 80,7%.



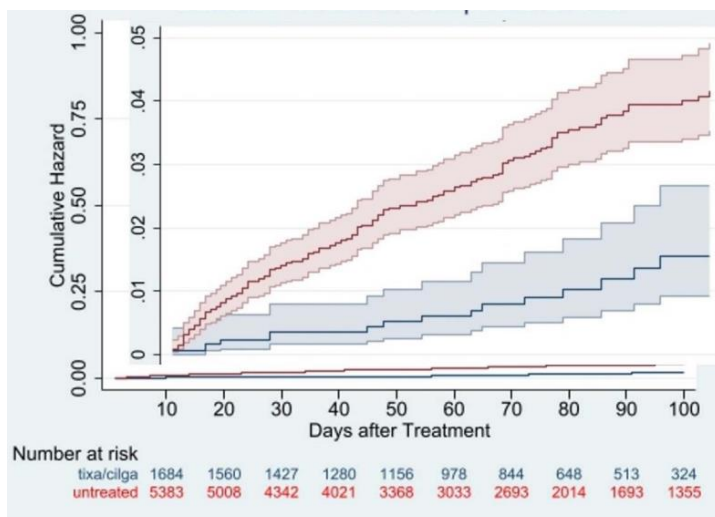
Figur 1 Subgruppsanalys av patienter för pre-exponeringsprofylax av Evusheld vid 6 månaders uppföljning

Young m.fl.

I en RWE⁶ studie utförd i USA fick 1 848 patienter Ti/Ci som pre-expositionsprofylax med en kontrollgrupp på 251 756 patienter som var immunsupprimerade eller hade en hög risk för covid-19 [8]. Efter en propensity score-matchning där hänsyn togs till olikheterna, jämfördes 1 733 patienter i behandlingsarmen och 6 354 i kontrollgruppen. Majoriteten var 65 år och äldre med immunbrist och hade fått mellan 2–3 doser covid-19 vaccin.

Effekten mättes med ett sammanslaget kompositmått bestående av covidinfektion, sjukhusinläggning på grund av covid-19 samt mortalitet. Incidensen av kompositmålet var lägre hos totalpopulationen hos de behandlade jämfört med kontroller (riskkvot 0,31; 95 % KI 0,13–0,53) (Figur 2).

⁶ RWE= Real World Evidence



Figur 2 Young m.fl. visar reduktion i risk hos omikronpatienter att drabbas av allvarlig covid 19 (covid-19 biverkningar, sjukhusinläggning och död)

En lägre risk sågs även hos immunsupprimerade (riskkvot 0,32; 95 % KI 0,18-0,62), allvarligt immunsupprimerade (riskkvot 0,44; 95 % KI 0,21-0,93) och patienter med hög risk för allvarlig covid-19 (riskkvot 0,27; 95 % KI 0,13-0,56).

Denna studie genomfördes när främst omikron BA.1 cirkulerade men också BA.2 och BA.2.12.1.

Kertes m.fl.

Kertes m.fl. [9] utvärderade sambandet mellan patienter som fått Ti/Ci covid-19 infektion och allvarlig sjukdom (sjukhusinläggning och död oavsett orsak) bland israeliska patienter som är immunsupprimerade.

Av alla 825 patienter som administrerades Ti/Ci, infekterades 29 (3,5%) med covid jämfört med 308 (7,2 %) av 4 299 patienter som inte fick Ti/Ci ($p < 0,001$). Efter justering hade Ti/Ci gruppen hälften så stor risk att bli infekterad med SARS-Cov-2 än den icke-administrerade gruppen (Riskkvot: 0,51, 95 % KI: 0,30-0,84). En person i Ti/Ci gruppen (0,1 %) lades in på sjukhus för covid-19 jämfört med 27 (0,6 %) som inte fick Ti/Ci ($p = 0,07$). Inga dödsfall registrerades bland Ti/Ci, jämfört med 40 dödsfall (0,9 %) som inte fick Ti/Ci ($p = 0,005$). Efter justering påfanns den relativa riskreduceringen vara 92 procent för att läggas in på sjukhus eller dö för de patienter som fick Ti/Ci.

Studien gjordes mellan december 2021 och april 2022 under en omikronvåg.

Nguyen m.fl.

Detta var en observerande kohortstudie av immunsupprimerade patienter som fick Ti/Ci som pre-exponeringsprofylax [10]. Patienter fick tixagevimab/cilgavimab 150/150 mg intramuskulärt om de hade nedsatt vaccinsvar och hög risk för allvarlig form av covid-19.

Ti/Ci administrerades till 1 112 immunsupprimerade patienter. Medeltiden för uppföljning var 63 dagar. Av de 1 112 patienterna bekräftades 49/1 112 (4,4%) fem dagar efter behandling. Av dessa 49 patienter hade 43/49 (88 %) hade mild till måttlig form och 6/49 (12 %) hade måttlig till svår form av covid-19.

Under studieperioden hade Frankrike en incidens på 1669 per 100 000 invånare och incidensen var 530 av 100 000 patienter som fått tixagevimab/cilgavimab profylax.

Studien pågick mellan 28 december 2021 och 31 mars 2022. Under studieperioden var BA.1 dominerande i januari medan BA.2 blev dominant från mars 2022.

Data för omikron BA.4 och BA.5

In vitro-studier av de två verksamma substanserna tixagevimab och cilgavimab i Evusheld har visat en något lägre neutraliserande effekt särskilt mot omikron BA.1, men även BA.2 jämfört med tidigare SARS-CoV-2-virusvarianter.

Sedan BA.2.12.1, BA.4 och BA.5 börjat cirkulera visar nyare studier fortsatt neutraliserande kapacitet även om den är något lägre än för tidigare SARS-CoV-2 virusvarianter [11, 12].

FDA rekommenderar sedan den 24 februari 2022 dubbel dos av Ti/Ci som skydd mot de nya SARS-CoV-2-varianterna eftersom ett lägre skydd noterats mot omikron BA.1 gentemot de VOC stammar som hittills hade dominerat [13].

Den 29 juni 2022 uppdaterade FDA produktresumén [13, 14] för Ti/Ci till en dosering av 300 mg av tixagevimab och 300 mg av cilgavimab med ett dosintervall på sex månader. Enligt FDA är detta baserat på en sammanvägd vetenskaplig bedömning baserad på en kombination av klinisk farmakologiska data, antivirala data och data från de kliniska försöken. Vidare anger FDA att Ti/Ci aktivitet återfås om man följer den nya doseringen för de nuvarande varianterna som BA.4 och BA.5.

Biverkningar

Totalt har 4 210 vuxna försökspersoner fått 150 mg tixagevimab och 150 mg cilgavimab, via intramuskulär injektion, i profylaktiska fas III-studier. Den totala frekvensen av behandlingsrelaterade biverkningar var likvärdig mellan de som behandlades av Ti/Ci jämfört med placebogrupperna (39,1 % för patienter behandlade med Ti/Ci mot 40,2 % för placebogrupperna). De vanligaste biverkningarna (≥ 1 %) var reaktioner vid injektionsstället (1,3 %) och överkänslighet (1,0 %).

I produktresumén för Evusheld nämns även 452 vuxna patienter, som inte var inlagda på sjukhus, med lindrig till måttlig covid-19-sjukdom och som fått 300 mg tixagevimab och 300 mg cilgavimab, via intramuskulär injektion, i en fas III behandlingsstudie. Den totala säkerhetsprofilen liknade den som rapporterades hos deltagare som fick 150 mg tixagevimab och 150 mg cilgavimab i profylaxstudierna. Den vanligaste biverkningen (≥ 1 %) var reaktion vid injektionsstället (2,4 %).

Enligt FDA har inga ytterligare biverkningar tillkommit med den nya doseringen med dubbel dos och ett dosintervall om sex månader.

TLV:s diskussion

EMA anser att pre-expositionsprofylax med Evusheld minskar risken för covid-19-infektion under de första sex månaderna efter behandling. Effekten är statistisk signifikant. Säkerhetsprofilen för Evusheld är gynnsam och biverkningarna är i allmänhet lindriga.

Nationella vårdprogrammet skriver att behandling med Evusheld som pre-expositionsprofylax kan övervägas till högriskpatienter med betydande immunsuppression och annan riskfaktor för svår covid-19 vid konstaterat uteblivet antikroppssvar efter genomgången covid-19 vaccination. TLV anser att gruppen "Increased risk for inadequate response to Covid-19 vaccination" i PROVENT är den grupp som bäst motsvarar den rekommenderade patientgruppen i Nationella Vårdprogrammet. Riskreduktionen för gruppen i PROVENT var 80,7%.

Dock finns det kvarstående faktorer som kan medföra osäkerhet i tolkning av resultaten. Dessa faktorer inkluderar 1) de kliniska försöken har övervägande ovaccinerade patienter och har sinsemellan olika andelar patienter med riskfaktorer; 2) utvecklingen av virusvarianter med

behandlingsresistens och med olika effekter på sjuklighet och dödlighet och 3) hur generaliserbara data är med avseende på sjukhusvistelser från studier utförda före tillkomsten av omikron-varianterna. Enligt TLV:s experter är immunsupprimerade patienter underrepresenterade i PROVENT, vilket är den patientgrupp som är aktuell för pre-profylax i Sverige eftersom de inte kan få ett tillräckligt immunsvår från covid-19 vaccination.

TLV anser också att de RWE studier som studerar Evusheld för patienter som drabbats av omikron är svårtolkade och har mycket stor osäkerhet, då de inte har samma bevisgrad som direkt jämförande randomiserande studier. Studierna som jämförts är heterogena med avseende på vilken patientpopulation som studerats och även små skillnader i bakgrundsdata är ingen garanti för att det inte föreligger snedvridning/bias som kan påverka resultatet. TLV anser att resultaten i de beskrivna RWE studierna visar att behandling med Evusheld ger en riskreduktion även i omikronpatienter. I Young m.fl. noteras även att de allvarligaste immunsupprimerade ger en lägre riskreduktion än resten av patientpopulationen.

Vid dosering 600 mg (300 mg tixagevimab och 300 mg cilgavimab) med dosintervall sex månader, anser FDA att Evushelds aktivitet återfås för de nuvarande varianterna som BA.4 och BA.5. Enligt TLV:s experter kommer den högre doseringen med intervall användas vid en pre-exposition profylax då Evusheld bevisligen har lägre aktivitet i virusvarianter med omikron. En av TLV:s experter anger vidare att hittills har Evusheld visats neutralisera cirkulerande virusvarianter sedan godkännandet och en god effekt i paritet med PROVENT är att förvänta.

Sammantaget anser därför TLV, med stöd av ovan, att dubbel dosering med Evusheld med dosintervall sex månader ger en riskreduktion i BA.4 och BA.5 i linje med den riskreduktion som noteras för subgruppen "Increased risk for inadequate response to Covid-19 vaccination" i PROVENT och som rekommenderas i enlighet med det nationella vårdprogrammet. Riskreduktionen för gruppen i PROVENT var 80,7 procent.

TLV:s bedömning:

EMA anser att pre-expositionsprofylax med Evusheld minskar risken för covid-19-infektion under de första sex månaderna efter behandling. Enligt TLV:s experter är immunsupprimerade patienter underrepresenterad i PROVENT (mindre än 1 procent i studien), vilket är den patientgrupp som är aktuell för pre-profylax i Sverige då de inte kan få ett tillräckligt immunsvår från covid-19 vaccination. TLV noterar att dessa grupper har en lägre riskreduktion i PROVENT i subgruppsanalyserna än i den totala populationen.

Vid dosering 600 mg (300 mg tixagevimab och 300 mg cilgavimab) med dosintervall sex månader anser FDA att Evushelds aktivitet återfås om för de nuvarande varianterna som BA.4 och BA.5. En av TLV:s experter anger vidare att Evusheld sedan godkännandet hittills har visats neutralisera cirkulerande virusvarianter och att en god effekt i paritet med PROVENT är att förvänta.

Sammantaget anser därför TLV, med stöd ovan, att dubbel dosering med Evusheld med dosintervall om sex månader ger en riskreduktion i BA.4 och BA.5 i linje med den riskreduktion som noteras för subgruppen "Increased risk for inadequate response to Covid-19 vaccination" i PROVENT och som rekommenderas i enlighet med det nationella vårdprogrammet. Riskreduktionen för gruppen i PROVENT var 80,7 procent.

4 Hälsoekonomi Evusheld

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk kostnadsnyttoanalys som jämför preventiv behandling med Evusheld mot ingen preventiv behandling för vuxna patienter med kraftigt nedsatt immunförsvar.

I analysen skattas kostnader och hälsoeffekter i form av kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs) för en genomsnittlig patient över ett livstidsperspektiv. Analysen är uppdelad i tre tidsperioder; en inledande fas (infektionsperiod) under ett års tid som utvärderar andelen patienter som drabbas av en covid-19 infektion, en akut fas (29 dagar) som utvärderar andelen patienter som läggs in på sjukhus, dör och tillfrisknar från covid-19 och en längre fas som motsvarar den post-akuta fasen efter en akut covid-19 infektion. Den inledande fasen består av ett beslutsträd som genererar inputvärden för en efterföljande Markovmodell över ett livstidsperspektiv. För en schematisk bild över företagets hälsoekonomiska modell se Figur 3.

I företagets grundscenario resulterar behandling med Evusheld i att en lägre andel patienter drabbas av covid-19. Detta resulterar i att färre patienter läggs in på sjukhus, färre covid-19-relaterade dödsfall på sjukhus, lägre vårdkostnader och högre hälsorelaterad livskvalitet jämfört med ingen preventiv behandling. Kostnader och QALYs har diskonterats med tre procent. Patientkaraktäristika hämtas från PROVENT – studien där den genomsnittliga åldern var 53,5 år.

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

Figur 3 Översikt över företagets hälsoekonomiska modellstruktur

Den inledande fasen (infektionsperioden ett år)

Företaget har antagit en relativ effektfördel under 1 år som ett inputvärde i analysen. Företaget antar att [-----] av alla patienter kommer att drabbas av symtomatisk covid-19 baserat på antalet bekräftade fall i Sverige av covid-19 under perioden 2021-02-10 till 2022-02-09. Data över antal nya bekräftade fall ställs i förhållande till Sveriges befolkning år 2020. Företaget antar att det är rimligt att utvärdera andelen patienter som drabbas av covid-19 över ett års tid med följande motivering:

- En infektion av covid-19 och/eller vaccinering medför inte ett långvarigt skydd mot att på nytt drabbas av covid-19.
- Det uppkommer ständigt nya virusvarianter vilket gör det problematiskt att uppskatta infektionsrisken över en längre tid.
- Covid-19 kommer troligtvis övergå till att likna en ett säsongsdrevet influensavirus.

Den akuta fasen (upp till 29 dagar om drabbad av covid-19)

I den akuta fasen kan patienter som drabbats av covid-19 antingen ha så milda symtom att de kan behandlas utanför sjukhus (öppenvård) eller ha symtom som kräver sjukhusvård. Företaget antar inte att hälsostadiet öppenvård är förenat med extra kostnader jämfört med patienter som inte drabbas av covid-19.

Företaget antar att patienter som läggs in på sjukhus får olika mycket vård. Om patienten är inlagd på sjukhus kan patienten befinna sig i [-----]. Varje hälsotillstånd associeras med separata vårdkostnader, antal vårddygn, risk att utveckla långtidscovid, hälsorelaterad livskvalitet och mortalitet. Sannolikheter att hamna i respektive hälsotillstånd baserar företaget på en rapport från Institute for Clinical and Economic Review (ICER). ICER baserar i sin tur sannolikheterna på en studie [15] vilken studerar effekten av Xevudy i en immunsupprimerad population. För en överblick över andelen patienter som hamnar i respektive hälsotillstånd, se Tabell 2.

Tabell 2 Fördelning mellan hälsotillstånd under akut fas

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

Uppföljningstid efter utskrivning från sjukhus

I den hälsoekonomiska modellen antas en överlevande patient som skrivs ut från sjukhus förflyttas till hälsotillstånden [-----]. [-----] har separata vårdkostnader, hälsorelaterad livskvalitet och mortalitet. Efter fem år antas samtliga patienter ha tillfrisknat från långtidscovid. Den genomsnittliga patienten lever i cirka [-----] i behandlingsarmen respektive [-----] i armen utan preventiv behandling.

Efter den akuta fasen i modellen övergår patienter i Markovmodellen med de tre hälsostadierna tillfrisknad, långtidscovid och död. Andelen patienter som övergår till stadiet långtidscovid baserar företaget på en större uppföljningsstudie från Storbritannien [16]. I studien uppmäts bland annat hur stor andel av patienter som ännu ej tillfrisknat från covid-19 beroende på WHO-stadie av covid-19. Företaget antar att dessa [-----]. För en översikt av företagets fördelning av patienter från akut fas till långtidscovid baserat på studien, se Tabell 3. För en översikt av företagets fördelning av patienter från akut fas till långtidscovid med hänsyn tagen till mortalitet i akut fas, se Tabell 4.

Tabell 3 Sannolikhet för långtidscovid efter akut fas

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

Tabell 4 Fördelning av patienter efter akuta fas

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

Patienter är kvar i hälsostadiet långtidscovid tills de förflyttar sig till stadiet tillfrisknad eller död. Sannolikheten att var sjätte månad flyttas från långtidscovid beror på vilket hälsostadie patienten kommer ifrån och baseras på en uppföljande kohortstudie av covid-patienter efter första pandemivågen i Wuhan [17]. Företaget antar att öppenvård har samma övergångssannolikhet som ingen syrgasbehandling.

Tabell 5 Övergångssannolikheter till frisk efter akut fas

Hälsostadie	Sannolikhet att övergå till friskt stadie (var sjätte månad)	Källa
[-----]	[-----]	Antagen samma som ingen syrgasbehandling
[-----]	[-----]	Huang m.fl. [17]
[-----]	[-----]	
[-----]	[-----]	

Patienter förväntas endast kunna gå från långtidscovid. Endera till stadiet tillfrisknad enligt tabellens sannolikheter eller till stadiet död via mortalitetsmodelleringen med pålagda hasardkvoter.

TLV:s diskussion

TLV anser att en modellering av ett beslutsträd följt av en Markovmodell är en rimlig metod för att utvärdera Evusheld och dess långsiktiga effekter. Vidare anser TLV att relevanta hälsostadier har identifierats och uppdelningen har stöd inom den hänvisade litteraturen.

TLV har under utredningen hämtat in data från Socialstyrelsen över patienter som har behandlats för covid-19. Patienterna är uppdelade på immunsupprimerade patienter och övriga patienter. TLV noterar att data från Socialstyrelsen visar att den genomsnittliga åldern för patienter som har behandlats inom slutenvården i Sverige är cirka 66 år. Den genomsnittliga åldern vid behandling är därmed betydligt högre än den genomsnittliga åldern som anges i PROVENT-studien (53,5 år).

Företaget invänder att det i datauttaget från Socialstyrelsen endast ingår patienter som har blivit inlagda på sjukhus till följd av covid-19. I företagets analys inkluderas alla individer i behov av pre-expositionsprofylax, utav vilka det enbart är en liten andel som kommer behöva sjukhusvård till följd av covid-19. Ålder är en riskfaktor för att behöva sjukhusvård till följd av covid-19, då covid-patienter som behöver sjukhusvård i genomsnitt är äldre än de covid-patienter som inte behöver sjukhusvård. Mot denna bakgrund är det enligt företaget inte lämpligt att justera åldern i analysen baserat på data över patienter som har behövt sjukhusvård på

grund av covid-19. Företaget menar att det finns stora osäkerheter i en sådan metod då man enbart tar hänsyn till en subgrupp utav den totala populationen som är aktuell vid profylaktisk behandling och därför sannolikt överskattar genomsnittsåldern.

TLV instämmer med företaget i att det är skillnad mellan patienter i behov av pre-expositionsprofylax och patienter som läggs in på sjukhus. Vårdprogrammet skriver att Evusheld ska ges till patienter med betydande immunsuppression och annan riskfaktor för svår covid-19 vid konstaterat uteblivet antikroppssvar efter genomgången covid-19 vaccination, se avsnitt 3.3.1. TLV anser att det urval av patienter som utgör dataunderlaget från Socialstyrelsen är mer likt det urval av patienter som kommer att behandlas med pre-expositionsprofylax i svensk klinisk praxis, än vad patientpopulationen i studien PROVENT är. En genomsnittsålder baserad på data från Socialstyrelsen utgör därför utgångspunkten i TLV:s scenarioanalyser. TLV använder genomsnittsåldern i PROVENT i en känslighetsanalys för att visa hur kostnaden per vunnet QALY påverkas om genomsnittsåldern på de behandlade patienterna sjunker.

TLV instämmer i företagets beskrivning att det föreligger mycket hög osäkerhet i den framtida infektionsrisken för covid-19. Företaget har inkluderat känslighetsanalyser i vilka infektionsrisken varierar. TLV anser att följande punkter utgör de främsta osäkerhetsfaktorerna:

- Populationen inom Evushelds indikation är sjukare än den svenska populationen är överlag, se avsnitt 3.2.1, och det är således svårt att veta om patienterna som är aktuella för behandling med Evusheld kommer ha en högre risk för att insjukna i covid-19 eller lägre eftersom de skyddas av samhället. Notera att detta är initial infektionsrisk och inte risk för att utveckla svår covid-19 vid infektion.
- Den 9 februari infördes en ny provtagningsindikation så att testning och smittspårning syftar till att skydda personer i hälso- och sjukvården och äldreomsorgen som har ökad risk för allvarlig sjukdom i covid-19. Enligt Folkhälsomyndigheten medför förändringen den 9 februari 2022 att statistiken över antalet bekräftade fall av covid-19 inte är jämförbar med tidigare under pandemin [18].
- Risken för infektion varierar över tid och är bland annat beroende av immuniteten i befolkningen och egenskaper hos den cirkulerande varianten av viruset. Med samma beräkningsmetod uppgår infektionsrisken under perioden första januari 2021 till första januari 2022 (innan omikron) till cirka 8,6 procent.
- Antal bekräftade fall av covid-19 tar inte hänsyn till återinfektion i befolkningen. Antalet nya patienter som har smittats under ett år är lägre än antalet bekräftade infektioner under ett år.
- Bekräftade fall tar inte hänsyn till mörkertalet av populationen som varit smittade men inte har testat sig.

TLV instämmer i svårigheten att uppskatta en trolig framtida infektionsrisk och anser att uppskattningen är behäftad med mycket hög osäkerhet. TLV varierar därför företagets infektionsrisk med 50 procent i vardera riktning i känslighetsanalyser.

Vidare anser TLV att en livstidshorisont endast är rimlig om relevanta nyttor och kostnader finns representerade under hela tidshorisonten. Företaget har endast inkluderat läkemedelskostnader under det första året i modellen. Företaget antar att en genomsnittlig patient kommer att få behandlingen under det första året och sedan antas ackumulera behandlingsnytta under hela sin livstid. Detta förutsätter dock att den genomsnittliga patienten inte återinsjuknar i covid-19, vilket TLV finner högst osannolikt utan ytterligare behandling under patientens resterande tid i modellen [-----]. Om den genomsnittliga patienten skulle återinsjukna i covid efter ett antal år i båda behandlingsarmarna, sjunker antalet genomsnittliga levnadsår och QALYs och därmed den ackumulerade behandlingseffekten. Som företaget anger medför inte infektion av covid-19 och/eller vaccinering ett långvarigt skydd mot att på nytt drabbas av covid-19.

Företaget har getts tillfälle att styrka avsaknaden av risk för återinfektion och Evushelds effekter efter behandlingsavbrott. Företaget har även getts tillfälle att komma in med en modell där återfallsrisk och kostnader finns representerade under hela modellens tidshorisont. Företaget har kommit in med en modell som inkluderar en årlig risk för återinfektion efter den akuta fasen. Efter år ett antas patienter i båda behandlingsarmarna ha identiskt risk för återinfektion. Återinfektion antas ge upphov till tillfälliga vårdkostnader, sänkt hälsorelaterad livskvalitet samt en moralitet vid återinfektion. Företaget baserar antagandena på en genomsnittlig patient med standardbehandling med infektion under den akuta fasen i modellen och risken appliceras efter ett halvt år i markovmodellen.

TLV anser inte att denna modell adresserar läkemedelskostnaderna efter modellens första år. Vidare anser TLV att modelleringen saknar argumentation kring varför denna modellering skulle vara representativ efter år ett. TLV använder företagets modellering som utgångspunkt i scenarioanalyser. Detta ska inte ses som att TLV anser att modelleringen är säker eller underbyggd med argumentation utan endast ett sätt att inkludera någon form av återfallsrisk.

TLV är medvetna om problematiken med att applicera en tidshorisont på ett år, under stycke 2.4.1 i rapporten "Beräkning och betalning - Fortsatt utredning om utvärderingsmetoder och betalningsmodeller för nya läkemedel som ATMP och precisionsmedicin" skriver TLV följande angående kortad tidshorisont [19]:

"Ibland används metoden (att korta tidshorisonten) trots att det kan finnas kvarvarande långsiktiga hälsovinster av en behandling. Det kan vara för att den hälsoekonomiska modellen inte tillåter andra sätt att justera för att det finns osäkerheter om de långsiktiga hälsovinsterna. Det blir ett grövre tillvägagångssätt, men ibland det enda möjliga. Det kan också handla om att TLV anser att det inte finns evidens för de långsiktiga hälsovinster som företaget modellerat – att det blir alltför spekulativt att anta det."

TLV kan endast utvärdera den delen av modellens överlevnad- och QALY-vinst där effekten inklusive årlig infektionsrisk, återinfektionsrisk samt kostnader finns representerade på ett, enligt TLV, rimligt modellerat sätt. Ett sådant exempel att modellera detta hade enligt TLV varit att modellera kostnader för läkemedlet genom hela modellen och att inkomma med stöd och argumentation för modelleringen av återinfektion i modellen. I företagets modell görs detta enbart under det första året i modellen och därmed appliceras en tidshorisont på ett år i TLV:s scenarioanalyser.

TLV anser att sannolikheten att drabbas av långtidscovid är osäker men att den hänvisade källan av Evans m.fl. kan utgöra en utgångspunkt. WHO-stadierna kan i stora drag översättas till de stadier uppdelade på vårdavdelning som företaget har modellerat. Skillnader i definitioner av stadierna är en osäkerhet. Att företaget antar att de [-----], anser TLV är ett konservativt antagande.

TLV anser att det finns osäkerheter med uppskattningar av övergångssannolikhet från långtidscovid baserade på [----]. Företaget antar att patienter förflyttar sig enligt dessa sannolikheter under resterande tid i modellens livstidshorisont. Detta innebär att efter cirka [----] är andelen patienter i stadiet långtidscovid och därmed den ökade mortaliteten av långtidscovid nära obefintlig. TLV anser att det endast går att spekulera i hur lång tid långtidscovid kan fortgå. Det finns däremot belegg för att långtidscovid kan pågå i upp till två år enligt en studie från 2022 av Huang m.fl. [20]. Därför anser TLV att hasardkvoten på mortaliteten till följd av långtidscovid ska appliceras under två år i TLV scenarioanalyser.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företaget har använt en rimlig metod som utgångspunkt för att utvärdera Evusheld.

TLV bedömer att fördelningen av patienter över hälsotillstånden under akut fas är rimlig utifrån att den hänvisade ICER-rapporten bedöms vara en rimlig utgångspunkt.

TLV bedömer att en genomsnittlig startålder i modellen motsvarande 66 år är ett rimligt utgångsläge men att den genomsnittliga startåldern baserat på PROVENT ska inkluderas i en känslighetsanalys.

TLV bedömer att infektionsrisken är en mycket osäker parameter och varierar den därför i känslighetsanalyser.

TLV bedömer att modellens tidshorisont ska sättas till ett år baserat på att företaget inte på ett tillförlitligt sätt modellerat återfallsrisk eller kostnader efter det första året i modellen.

4.2 Effektmått

I stycke 4.2.1 presenteras den kliniska effekten företaget antar att Evusheld medför. I stycke 4.2.2 presenteras företagets antagna moralitet i den akuta fasen. I stycke 4.2.3 presenteras företagets antagna hälsorelaterade livskvalitet i den akuta fasen av modellen. Slutligen i stycke 4.2.4 presenteras den efterföljande Markovdelen av modellen och antaganden kring långsiktig mortalitet och hälsorelaterad livskvalitet.

4.2.1 Klinisk effekt

De två effektmåtten som driver modellen är andelen patienter som förväntas få covid-19 och andelen patienter som förväntas läggas in på sjukhus. Behandling med Evusheld påverkar enbart dessa två övergångssannolikheter, vilka indirekt påverkar nästan alla nyttor och kostnader i modellen.

Företaget antar att patienter som behandlas med Evusheld har 82,8 procent lägre risk att insjukna i covid-19 vilket baseras på PROVENT-studien, se avsnitt 3.4.1. Detta innebär att patienter som ges Evusheld har cirka [-----] risk att drabbas av covid-19 jämfört med [-----] risk om de inte ges preventiv behandling.

Företaget antar att [---] procent av patienterna kommer att drabbas av milda symtom som inte kräver behandling på sjukhus (öppenvård) medan resterande [---] procent kommer att läggas in på sjukhus. Denna fördelning baserar företaget på en artikel från världshälsoorganisationen [21].

Vidare antar företaget att behandling med Evusheld förhindrar [-----]
-----] Detta baserar företaget på att inga patienter lades in på sjukhus av de som fick Evusheld i studien PROVENT, se avsnitt 3.4.1.

TLV:s diskussion

TLV anser att det finns rimligt stöd för företagets uppskattade 82,8 procent reduktion i risk för att insjukna i covid-19 även om det är få observationer i studien, se stycke 3.4.1.

TLV anser inte att PROVENT styrker att Evusheld helt förebygger sjukhusinläggningar för patienter som drabbats av covid-19. TLV anser, baserat på variabeln "Increased risk for inadequate response to Covid-19 vaccination" i PROVENT, att Evushelds effekt avseende minskad risk för sjukhusinläggning uppgår till 80,7 procent som utgångsläge i scenarioanalyser, se avsnitt 3.4.1. Detta är inte en säker utgångspunkt då variabeln är en proxy vilket inte direkt mäter riskreduktion i sjukhusinläggning. Därför varierar uppskattningen i känslighetsanalyser. Notera att detta är en 80,7 procent reduktion av grundrisken [-----] risk att läggas in på sjukhus.

TLV anser att studien av Shields m.fl. är en rimlig utgångspunkt för andelen immunsupprimerade patienter som läggs in på sjukhus när de har smittats av covid-19. Studien har influerats både av National Institute for Health and Care Excellence (NICE) och Världshälsoorganisationen (WHO) och är utförd på ett urval av patienter i Storbritannien. Siffran för andel sjukhusinlagda motsvarande [-----] avser patienter med primär eller sekundär immunsuppression i studien vilket enligt TLV överensstämmer väl med populationen Evusheld är avsedd för. TLV anser dock att en mindre osäkerhet finns i resultatens överförbarhet på svenska förhållanden, Sverige och Storbritannien har olika sjukvårdssystem och inte samma regler för när patienter kan behandlas på sjukhus och i hemmet. Denna osäkerhet anses dock av TLV vara försumbar eftersom båda sjukvårdssystemen har relativt lika behandlings sätt inom slutenvården vid snabbt progredierade sjukdomar och kritiska tillstånd.

TLV anser att det är rimligt av företaget att inte inkludera kostnader för öppenvård. Evusheld är avsett för immunsupprimerade patienter vilka redan innan behandling är under bevakning. Därmed kan kostnaden för öppenvård antas vara konstant för dessa patienter.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets antagande om Evushelds effekt i form av riskreduktion att drabbas av covid-19 är rimligt.

TLV bedömer att Evushelds effekt avseende riskreduktion för sjukhusinläggning ska antas vara 80,7 procent i TLV:s scenarioanalyser. Andelen varierar i känslighetsanalyser.

TLV bedömer att företagets uppskattning av andelen immunsupprimerade som läggs in på sjukhus när de har smittats av covid-19 är rimlig.

4.2.2 Mortalitet i akut fas

Företaget antar att patienter i hälsostadierna utan syrgas, lågflödessyrgas och högflödessyrgas har en [-----]

risk att dö efter den akuta fasen. Andelen [-----] baseras på Socialstyrelsens data över hur många patienter som har slutenvårdats och hur många av dessa som har avlidit under sektionen statistik om covid-19 på Socialstyrelsens hemsida [22]. I företagets hälsoekonomiska modell förväntas andelen av patienter som dör gör det efter den akuta fasen (29 dagar).

Företaget antar att patienter som behandlas med invasiv ventilering eller ECMO har en mortalitet motsvarande [-----]. Andelen baseras på SIR:s veckosammanfattning från 29 mars 2022 i vilken det framgår att cirka [-----] överlevde behandling med invasiv ventilering [23]. TLV noterar att förekomsten av åtgärden ECMO i rapporten är 113 vilket är relativt få jämfört med 7 867 förekomster av invasiv ventilatorbehandling.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att mortalitetsriskerna för patienter med lågflödessyrgas, behandling med non-invasiv ventilering eller högflödessyrgas, behandling invasiv ventilation eller ECMO i den akuta fasen är rimligt uppskattade av företaget.

4.2.3 Hälsorelaterad livskvalitet i akut fas

Företaget antar att hälsotillstånden förknippas med olika minskningar i hälsorelaterad livskvalitet för patienten. Dessa baseras också på en rapport från ICER som i sin tur hänvisar till siffrorna till [-----] [24, 25], se Tabell 6. Dessa minskningar i hälsorelaterad livskvalitet appliceras enbart i den akuta fasen. Livskvalitetsvikterna är åldersjusterade i enlighet med Burström m.fl. [26]. Företaget har även inkluderat en minskning i hälsorelaterad livskvalitet [-----] för att få covid baserat på samma rapport från ICER.

Tabell 6 Hälsorelaterad livskvalitet i akut fas

Hälsotillstånd	Minskning i hälsorelaterad livskvalitet i akut fas (standardavvikelse)	Källa
[-----]	[----]	[-----]
[-----]	[----]	
[-----]	[----]	
[-----]	[----]	
[-----]	[----]	

Patienter antas ha försämrad hälsorelaterad livskvalitet under den tid de har symtom.

**Även om inte själva hälsostadier är associerat med en minskning i hälsorelaterad livskvalitet tillkommer minskningen för infektion.*

Företaget applicerar sedan minskningen i hälsorelaterad livskvalitet på antalet dagar en patient förväntas befinna sig i ett stadie tills de är symtomfria. Det genomsnittliga antalet dagar baserar företaget på en rapport från ICER [27], se Tabell 7. Se Tabell 8 för en sammanställning av hur mycket en patient förlorar årligen i hälsorelaterad livskvalitet (QALY) när de har behandlats i respektive stadie.

Tabell 7 Tid i hälsotillstånd med minskad hälsorelaterad livskvalitet

Hälsotillstånd	Antal antagna dagar spenderade i hälsostadiet	Källa
[-----]	[--]	[-----]
[-----]	[--]	
[-----]	[--]	
[-----]	[--]	
[-----]	[--]	

Patienters tid med symtom och därmed sämre hälsorelaterad livskvalitet är i modellen längre än tiden patienter behöver behandlas på en avdelning. Detta kan utläsas som att patienter inte behöver vård alla dagar patienten har covid-19 men antas lida under hela infektionsperioden med symtom.

Tabell 8 Total förlust av QALY beroende på hälsostadie

Hälsotillstånd	Total förlust av QALY under akut fas
[-----]	[-----]
[-----]	[-----]
[-----]	[-----]
[-----]	[-----]
[-----]	[-----]
[-----]	[-----]

Den totala förlusten av QALY motsvarar den minskade hälsorelaterade livskvaliteten viktat med hur stor del av ett år (vilket är tidsenheten i QALY) patienten befinner sig på sjukhus.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att hälsorelaterad livskvalitet i den akuta fasen är rimligt uppskattad av företaget.

4.2.4 Mortalitet och hälsorelaterad livskvalitet efter akut fas

I företagets hänvisade litteratur ingår en retrospektiv studie av Odnoletkova m.fl.[28] i vilken långsiktiga konsekvenser av sjukdomar mäts för immunsupprimerade patienter. Företaget applicerar en hasardkvot för samsjuklighet motsvarande [---] på alla patienter under modellens livstidshorisont baserad på studien.

Företaget antar att patienter har en ökad risk att dö jämfört med den generella populationen upp till och med fem år efter att de har behandlats med högflödessyrgas eller invasiv ventilering/ECMO. Detta representeras med en hasardkvot motsvarande [----] för dessa patienter. Hasardkvoten baseras på en matchad kohortstudie av [-----] från USA i vilken patienter som överlevt intensivvårdsbehandling följd upp fem år senare och jämförs med matchade patienter som inte har intensivvårdsbehandlats [29]. Företaget antar att alla patienter i modellen som har fått högflödessyrgas eller intensiv ventilering/ECMO motsvarar populationen i

studien som behandlades på intensivvårdsavdelning. Denna hasardkvot appliceras både i stadiet långtidscovid och tillfrisknad under fem år i företagets grundscenario.

Tabell 9 Hasardkvoter efter akut fas

Hälsotillstånd	Hasardkvot efter akut fas i hälsostadiet	Källa
[-----]	[---]	Antagande
[-----]	[---]	Antagande
[-----]	[---]	Antagande
[-----]	[---]	[-----]
[-----]	[---]	[-----]

Företaget antar vidare att patienter under ett år efter den akuta fasen har minskad hälsorelaterad livskvalitet beroende på vilket hälsostadie de kommer ifrån i den akuta fasen. Detta baseras på samma studie av Evans m.fl. som ligger till grund för fördelningen av patienter efter akuta fasen [16]. För en översikt över företagets antaganden om hur behandling på respektive vårdavdelning påverkar antalet QALY under efterföljande år, se Tabell 10. Livskvalitetsvikterna är åldersjusterade i enlighet med Burström m.fl. [26]. Vidare applicerar företaget en standardminskning i hälsorelaterad livskvalitet för alla patienter i modellen för samsjuklighet associerad med riskfaktorer för covid-19. Denna minskning baseras på uppskattningar i Rafia m.fl. och Ara m.fl. [31, 32]. Rafia m.fl. utvärderar effekten av Veklury och använder i modellen metoder från Ara m.fl. för att uppskatta hur mycket mindre hälsorelaterad livskvalitet patienter har när de går in i modellen med samsjuklighet.

Tabell 10 Minskning i hälsorelaterad livskvalitet upp till ett år efter akut fas

Hälsotillstånd	Årlig minskning i hälsorelaterad livskvalitet	WHO-stadie minskningen baseras på	Källa
[-----]	[---]	[---]	Evans m.fl. [16]
[-----]	[---]	[---]	
[-----]	[---]	[---]	
[-----]	[---]	[---]	
[-----]	[---]	[---]	

TLV:s diskussion

TLV anser att det endast går att spekulera i hur lång tid långtidscovid kan fortgå. Det finns däremot belegg för att långtidscovid kan pågå i upp till två år enligt en studie från 2022 av Huang m.fl. [20]. Därför anser TLV att hasardkvoten på mortaliteten till följd av långtidscovid ska appliceras under två år i TLV:s scenarioanalyser.

Företaget använder samma källa för minskningen i hälsorelaterad livskvalitet ett år efter avslutad akut fas och de nämnda osäkerheterna i användandet av underlaget gäller därmed även för denna minskning i modellen.

Underlag för att uppskatta hälsorelaterad livskvalitet för generell samsjuklighet är enligt TLV ovanligt. Den hänvisade litteraturen baseras på data från två stora studier som båda rör covid-19 (studierna ACTT-1 och SOLIDARITY). TLV anser att företagets användning av Rafia m.fl. och Ara m.fl. är tillräckligt rimlig för att användas i TLV:s scenarioanalyser då den uppskattar samsjuklighet på patienter med covid-19. Osäkerheter kvarstår i att exakta definitioner av samsjuklighet skiljer sig mellan Rafia m.fl. och svenska behandlingsrekommendationer.

TLV anser att studien av Odnoletkova är förknippad med osäkerheter för att uppskatta långsiktig mortalitet. Även om det i nuläget inte går att veta vad covid-19 ger för långtidseffekter för dessa patienter går det att utläsa ur studien att samsjuklighet överlag (däribland lungsjukdomar) kan associeras med förhöjd mortalitet även efter ett år. Därmed anser TLV att studien kan vara en utgångspunkt för långsiktig mortalitet hos patienter med samsjuklighet.

TLV anser att uppskattningar av långsiktig mortalitet från källan av [-----] som mäter uppföljningen på intensivvårdsavdelning är mycket osäker. TLV anser att det finns en risk för att patienter som behandlas för covid-19 på intensivvårdsavdelning inte har samma genomsnittliga långsiktiga mortalitet som alla intensivvårdade patienter. TLV anser vidare att antagandet om att denna förhöjda mortalitet skulle hålla i sig i fem år efter infektion också är ett mycket osäkert antagande av samma anledning. Slutligen är kohortdesignen på studien förknippad med osäkerheter då den förhöjda mortaliteten kan vara förknippad med mått på sjukdomsprogression som inte fångats upp de kontrollerade variablerna. Med andra ord har kohortstudier alltid nackdelen att de saknar randomisering.

TLV anser dock att metoden, att använda den generella långtidmortaliteten på IVA som en skattning för covidpatienternas mortalitet under långtidscovid, är tillräckligt bra för att kunna användas i en situation utan realistiska möjligheter till bättre underlag. TLV anser därmed att den förhöjda mortaliteten i stadiet tillfrisknad ska sättas till fem år då patienter förväntas ha försvårad samsjuklighet även efter utskrivning och långtidscovid.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att sannolikheten för att utveckla långtidscovid och minskningen i hälsorelaterad livskvalitet för immunsupprimerade patienter är rimligt modellerad av företaget.

TLV bedömer, med stöd i litteraturen att det är rimligt att anta att patienter som drabbas av långtidscovid har en förhöjd mortalitetsrisk under två år.

4.3 Kostnader och resursutnyttjande

I stycke 4.3.1 presenteras de kostnader företaget uppgett för läkemedlet. I stycke 4.3.2 presenteras de administrativa kostnader företaget antar för läkemedlet. I stycke 4.3.3 presenteras de vårdkostnader och resursutnyttjande företaget antar i modellen.

4.3.1 Läkemedelskostnader

Priset företaget uppger för Evusheld är enligt den doseringsregim som är godkänd motsvarande 150 + 150 mg 13 000 kronor (AUP).

Priset företaget uppger för Evusheld är enligt den nya doseringsregimen motsvarande 300 + 300 mg 26 000 kronor (AUP). Evusheld ges i två injektioner intramuskulärt av vårdpersonal. Enligt de aktuella behandlingsrekommendationerna, se avsnitt 3.3.1, ska Evusheld ges med dosregimen 300 + 300 mg.

Företaget antar att två doser ges under det första året. Läkemedelskostnaderna i modellen uppgår därmed till 52 000 kronor, se Tabell 11.

Tabell 11 Pris för läkemedel uppdelat på doseringsregim

Läkemedel	Pris per förpackning	Styrka per förpackning	Initial Dos	Efterföljande dos	Årlig läkemedelskostnad
Evusheld	13 000 kr	150 + 150 mg	150 + 150 mg	150 + 150 mg	26 000 kr
	26 000 kr	150 + 150 mg	300 + 300 mg	300 + 300 mg	52 000 kr

4.3.2 Administreringskostnader

Företaget antar att varje administrering av Evusheld kostar 1 532 kronor, den totala administreringskostnaden för två administreringar under det första året uppgår därmed till 3 064 kronor. Priset baseras på priset för vaccination i öppenvården från Södra regionsjukvårdens prislista [33].

TLV:s diskussion

TLV anser inte att det finns stöd för att endast två administreringar med sex månaders mellanrum skulle behövas för att upprätthålla den riskreduktion Evusheld ger under hela modellens tidshorisont. Det är vidare osäkert hur många av gångerna läkemedlet sätts in som det kommer att vara lika effektivt mot kommande varianter av covid-19. Företaget har getts tillfälle att komma in med en modell i vilken kostnader finns representerade under hela modellens livstidshorisont, vilket företaget inte har gjort.

TLV anser att det kan vara rimligt att inkludera en känslighetsanalys i vilken effekten av Evusheld håller i sig under hela modellens livstidshorisont samt givet att behandlingarkostnader för Evusheld inkluderas genom hela modellen. Notera att känslighetsanalysen antar att riskreduktionen för sjukdom och sjukhusinläggning håller i sig under resterande tid i modellen. Notera även att känslighetsanalysen antar att andelen av populationen som blir smittad och går genom den akuta fasen inte kan återinsjukna senare i livet. Det finns inget kliniskt stöd för något av dessa antaganden utan känslighetsanalysen ska endast utläsas som en uppskattning av företagets antagna hälsovinster ställt mot kostnader genom hela modellens tidshorisont. I denna känslighetsanalys inkluderar TLV manuellt diskonterade halvcykelsjusterade läkemedelskostnader och administreringskostnader. Halvcykelsjusteringen görs halvårsvis och alla kostnader diskonteras med tre procent diskonteringsränta. Dessa kostnader inkluderas var sjätte månad under alla de levnadsår (LY) en patient i behandlingsarmen i genomsnitt förväntas leva.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att modellens tidshorisont ska sättas till ett år eftersom företaget inte på ett tillförlitligt sätt modellerat återfallsrisk eller kostnader efter det första året i modellen.

TLV bedömer att kostnaden för administrering är rimlig.

4.3.3 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Företaget inkluderar vårdkostnader och resursutnyttjande i både den inledande delen av den hälsoekonomiska analysen utformad som ett beslutsträd (akut fas) och den efterföljande delen av den hälsoekonomiska analysen utformad som en Markmodell (efter akut fas).

Akut fas

Företaget antar att patienter i genomsnitt behandlas aktivt ett antal dagar beroende på vilket hälsotillstånd de befinner sig i. De baserar antalet dagar på uppgifter från Socialstyrelsen och Svenska Intensivvårdsregistrets (SIR) om medianantal dagar patienter stannade på sjukhus och IVA under covid-19, se Tabell 12.

Tabell 12 Antal dagar med vårdkostnader i respektive hälsostadie

Hälsostadie	Antal antagna dagar spenderade med behandling	Källa
[-----]	[---]	Socialstyrelsen (hämtad 2022-04-04). Medianantal dagar patienter behandlas i slutenvård
[-----]	[---]	Företagets expert instämmer med företagets antagande.
[-----]	[---]	Socialstyrelsen (hämtad 2022-04-04) Medianantal dagar patienter behandlas i slutenvård för patienter som behandlats på IVA

Företaget antar att patienter ges olika sorters behandling beroende på vilket hälsotillstånd de befinner sig i. Företaget antar att patienter som ges minst höglödessyrgas har ett intermediärvårdtillägg och att patienterna som behandlas på IVA i genomsnitt gör det [----] dagar av de totala [---]. Resterande dagar [----] antar företaget att patienter behandlas på allmän

slutenvårdavdelning. Priserna för respektive sorts vård dag baserar företaget på Södra region-sjukvårdens prislista [33]. För en överblick av vad respektive hälsotillstånd associeras med för vårdkostnader i modellen, se Tabell 13.

Tabell 13 Kostnader för respektive hälsostadie

Hälsostadie	Antal antagna dagar spenderade med respektive behandling	Total behandlingsskostnad i akut fas	Kommentarer
[-----]	[---]	[-----]	9 300 kronor per vård-dygn
[-----]	[---]	[-----]	9 300 kronor per vård-dygn
[-----]	[---]	[-----]	9 300 kronor per vård-dygn + 7 162 kronor i intermedieärvårdstillägg
[-----]	[---]	[-----]	9 300 kronor per dag + 7 162 kronor i intermedieärvårdstillägg + 62 540 kronor per intensivvård dygn

TLV:s diskussion

TLV anser att antaganden om antalet dagar spenderade på sjukhus bygger på källor som är av mycket hög relevans. Om något kan användandet av medianer för att uppskatta patienters tid på respektive vårdavdelning vara konservativt i och med att det finns extremvärden uppåt som medför ett högre medelvärde.

TLV har inhämtat data från Socialstyrelsen och använder denna som utgångspunkt för sina scenarioanalyser. Företagets uppskattning för tid på intensivvårdsavdelning och allmän slutenvård stämmer mycket väl överens med data för immunsupprimerade patienter under 2020 och 2021. TLV behåller därmed företagets genomsnitt motsvarande [---] dagar på IVA som utgångspunkt i scenarioanalyser. TLV höjer antalet genomsnittliga dagar patienter befinner sig på allmän vårdavdelning till 11 dagar vilket är ett genomsnitt av 2020 och 2021 enligt Socialstyrelsens data. TLV inkluderar även en känslighetsanalys där genomsnittliga antal dagar på intensivvårdsavdelning uppgår till 9,2 och antalet dagar på allmän vårdavdelning uppgår till 9,0. Detta baseras på att det genomsnittliga antal dagar (11) har sjunkit till 9,0 år 2022.

TLV anser att de kostnader som företaget har identifierat är relevanta och i linje med TLV:s tidigare utredningar av läkemedel för covid-19.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att inhämtat data från Socialstyrelsen ska ligga till grund för antalet dagar patienter befinner sig på respektive vårdavdelning. TLV använder som utgångsläge genomsnitt för år 2020 och 2021 i TLV:s scenarioanalyser.

Vårdkostnader efter akut fas

Företaget antar att patienter som har långtidscovid har vårdkostnader i och med att de förväntas få behandling även efter den akuta fasen, se Tabell 14. Patienter med långtidscovid kan i modellen behandlas med patientbesök utanför sjukhus, återinläggning och vårdkontakter inom öppen vård. Andelen av långtidscovid-patienter som ges respektive behandling baserar företaget på Huang m.fl. [17]. Kostnaderna baserar företaget på Södra regionsjukvårdens prislista.

Tabell 14 Fördelning av vårdinsatser för patienter med långtidscovid

Behandling	Enhetskostnad	Andel patienter som behöver behandlingen	Källa
[-----]	5 350 kr	[----]	Öppen vård, besöks-sättning läkare i enlighet med prislista 1.5.4.2 pkt 7

[-----]	55 800 kr	[----]	Antagen samma som den genomsnittliga kostnaden för slutenvård utan syrgasbehandling
[-----]	4 162 kr	[----]	Vårdkontakter inom öppenvård. BLÅK10. Läkarsbesök, akutmottagning.
[-----]	0 kr	[----]	Inget antaget program utan kostnad vilket bör vara en konservativ utgångspunkt.

TLV:s diskussion

TLV anser att det är osäker hur stor andel av patienterna som kommer att behöva respektive behandling under kommande varianter av viruset. TLV noterar dock att studien av Huang m.fl. är utförd på en generell covid-population. Immunsupprimerade patienter förväntas ha svårare långtidseffekter av covid-19 och kan därmed antas kräva en högre resursanvändning. Vidare appliceras vårdkostnader endast ett år efter den akuta fasen i modellen. TLV anser dock trots samtliga osäkerheter att företagets uppskattning av vårdkostnader till följd av långtidscovid för immunsupprimerade patienter är konservativ.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets fördelning av vårdinsatser är konservativ och kan användas i TLV:s scenarioanalyser.

5 Resultat

Viktiga antaganden i företagets grundscenario redovisas i stycke 5.2.1. Företagets grundscenario redovisas i stycke 5.2.2 och företagets känslighetsanalyser finns i stycke 5.2.3. I företagets grundscenario uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 265 000 kronor.

TLV presenterar inte något grundscenario men genomför två scenarioanalyser där Evusheld jämförs mot ingen preventiv behandling. I TLV:s scenarioanalyser uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 3,1 miljoner respektive 1,1 miljoner kronor.

TLV:s scenarioanalys 1 redovisas i stycke 5.3.1 och viktiga antaganden som skiljer sig från antagandena i företagets grundscenario redovisas i stycke 5.3.2. Scenarioanalysens resultat redovisas i stycke 5.3.3 och känslighetsanalyser redovisas i stycke 5.3.4.

TLV:s scenarioanalys 2 redovisas i stycke 5.3.5. TLV:s andra scenarioanalys är identiskt utformad som den första med undantaget att den bygger på nuvarande godkänd dosering med associerat pris. Scenarioanalysens resultat redovisas i stycke 5.3.6 och känslighetsanalyser redovisas i stycke 5.3.7.

Slutligen presenterar TLV en uppskattning av kostnaden per vunnet QALY vid olika prisnivåer utifrån scenariosanalyserna i stycke 5.3.8 och diskuterar osäkerheter i resultaten i stycke 5.3.9.

5.2 Företagets grundscenario

I företagets grundscenario uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till 265 000 kronor.

5.2.1 Antaganden i företagets grundscenario

De viktigaste antaganden som företaget gör i sitt grundscenario är följande:

- Läkemedelskostnader inkluderas endast under det första året i modellen.
- Genomsnittlig ålder uppgår till 53,5 år vid behandlingsstart.

- [-----]

5.2.2 Resultatet i företagets grundscenario

I företagets grundscenario uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 265 000 kronor, se Tabell 15. Resultatet drivs framför allt av den långsiktiga effekten på mortalitet och kostnadsbesparingar under den akuta fasen i modellen. Relativt små kostnader besparas i modellen genom långtidscovid.

Tabell 15 Resultat i företagets grundscenario.

	Evusheld	Ingen preventiv behandling	Skillnad
Läkemedelskostnader	52 000 kr	-	52 000 kr
Administreringskostnader	3 064 kr	-	3 064 kr
Vårdkostnader akut fas	[-----]	[-----]	[-----]
Vårdkostnader långtidscovid	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnader, totalt	[-----]	[-----]	38 072 kr
Levnadsår	[-----]	[-----]	0,20
QALYs	[-----]	[-----]	0,14
Kostnad per vunnet QALY			265 241 kr

5.2.3 Företagets känslighetsanalyser

Företagets deterministiska känslighetsanalyser presenteras nedan i Tabell 16. De av företagets känslighetsanalyser som påverkar resultaten mest är tidshorisont, infektionsrisk och risk för sjukhusinläggningar.

Tabell 16 Företagets känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad per vunnet QALY
Företagets grundscenario		38 072 kr	0,14	265 241 kr
Antagande	Variation till			
Tidshorisonten	10 år	[-----]	[-----]	492 773 kr
	20 år	[-----]	[-----]	314 120 kr
Diskonteringsränta	0 %	[-----]	[-----]	190 192 kr
	5 %	[-----]	[-----]	319 363 kr
	Endast kostnader diskonteras (3 %)	[-----]	[-----]	190 201 kr
Hälsorelaterad livskvalitet	Samsjuklig-hets exkluderas	[-----]	[-----]	228 877 kr
Infektionsrisk år 1	-25 %	[-----]	[-----]	393 115 kr
	+25 %	[-----]	[-----]	188 517 kr
	22,5 %	[-----]	[-----]	175 559 kr
	40,7 %	[-----]	[-----]	44 117 kr
Risk för sjukhusinläggning	25,6%	[-----]	[-----]	550 873 kr
Infektionsrisk och risk för sjukhusinläggning	Infektionsrisk 40,7% Risk för sjukhusinläggning 25,6%	[-----]	[-----]	167 158 kr
Mortalitet	Baserad på Ohsfeldt m.fl. 2021	[-----]	[-----]	198 296 kr
	Ingen ökad mortalitetsrisk för patienter behandlade	[-----]	[-----]	270 269 kr

	med ventilering.			
Sannolikhet för långtidsco-vid	0%	[-----]	[-----]	276 484 kr

5.3 TLV:s scenarioanalyser

TLV presenterar två scenarioanalyser i vilka doseringen och priset skiljer analyserna åt. Dessa scenarioanalyser är gjorda utifrån de delar av modellen TLV anser går att utvärdera och ska därmed läsas med försiktighet. TLV bedömer att scenarioanalyserna ger en bättre bild än företagets grundscenario om hur Evushelds effekt står i relation till kostnaderna. Detta innebär dock inte att de ska ses som en lika säker utgångspunkt som ett grundscenario.

5.3.1 TLV:s scenarioanalys 1

TLV:s första scenarioanalys baseras på den kommande doseringen för Evusheld med nuvarande pris vilken TLV anser kommer att vara den mest relevanta analysen. Doseringen som ligger till grund för analysen är ännu inte godkänd av EMA men den har godkänts av FDA vid EUA användning.

5.3.2 Viktiga antaganden i TLV:s scenarioanalys 1

De viktigaste antaganden i TLV:s scenarioanalys som skiljer sig från företagets antaganden är:

- TLV antar att genomsnittlig ålder vid behandlingsstart uppgår till 66 år.
- Modellens tidshorisont ska sättas till ett år baserat på att företaget inte på ett tillförlitligt sätt modellerat återfallsrisk eller kostnader efter det första året i modellen.
- Evushelds effekt avseende riskreduktion för sjukhusinläggning uppgår till 80,7 procent.

5.3.3 Resultatet i TLV:s scenarioanalys 1

I TLV:s scenarioanalys 1 uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 3,1 miljoner kronor, se Tabell 17. Den största skillnaden jämfört med företagets grundscenario är att TLV enbart tar hänsyn till kostnader och effekter under det första året. TLV sänker även Evushelds effekt på sjukhusinläggning vilket gör att även patienter som behandlas med Evusheld har sjukvårdskostnader i TLV:s scenarioanalys.

Tabell 17 Resultat i TLV:s scenarioanalys 1.

	Evusheld	Ingen preventiv behandling	Skillnad
Läkemedelskostnader	52 000 kr	-	52 000 kr
Administreringskostnader	3 064 kr	-	3 064 kr
Vårdkostnader akut fas	[-----]	[-----]	[-----]
Vårdkostnader långtidsco-vid	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnader, totalt	[-----]	[-----]	41 017 kr
Levnadsår	[-----]	[-----]	0,0091
QALYs	[-----]	[-----]	0,0132
Kostnad per vunnet QALY			3 118 884 kr

5.3.4 TLV:s känslighetsanalyser utifrån scenarioanalys 1

TLV varierar ett antal parametrar TLV anser att det finns olika osäkerheter kring, se Tabell 18. De känslighetsanalyserna TLV presenterar som har störst påverkan på resultatet är tidshorisont med inkluderade kostnader och infektionsrisk.

Tabell 18 Känslighetsanalyser utifrån TLV:s scenarioanalys 1

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad per vunnet QALY
TLV:s scenarioanalys 1		41 017 kr	0,0132	3 118 884 kr
Antagande	Variation till			
Startålder i modellen	Startålder enligt PROVENT (53,5 år)	[-----]	[-----]	3 048 677 kr
Infektionsrisk år 1	+ 50 %	[-----]	[-----]	1 723 222 kr
	- 50 %	[-----]	[-----]	7 305 869 kr
Riskreduktion av Evusheld för sjukhusinläggning	+ 20 %	[-----]	[-----]	2 582 833 kr
	- 20%	[-----]	[-----]	3 807 862 kr
Tidshorisont med inkluderade kostnader	Livstidshorisont med läkemedelskostnader och administreringskostnader var 6:e månad under hela livstiden.	[-----]	[-----]	6 250 234 kr
Tidshorisont med inkluderade kostnader + Startålder i modellen	Livstidshorisont med läkemedelskostnader och administreringskostnader var 6:e månad under hela livstiden. + Startålder enligt PROVENT (53,5 år)	[-----]	[-----]	6 260 407 kr
Genomsnittlig tid på sjukhus	Baseras på patientgenomsnitt år 2022 från Socialstyrelsen	[-----]	[-----]	3 319 165 kr

TLV:s känslighetsanalys avseende infektionsrisken visar hur osäkert resultatet är beroende på hur stor andel av behandlade patienter som antas bli smittade av covid-19. Detta beror på att infektionsrisken ligger först i sjukdomsförloppet och därmed tidigt i beslutsträdet. Nyttan med läkemedlet ökar desto fler patienter som har behandlats med Evusheld som smittas av covid-19 och därmed nyttjar skyddet läkemedlet ger. TLV:s känslighetsanalyser visar hur viktig smittspridningen i samhället är för Evushelds kostnadseffektivitet. Därmed bör resultaten i denna hälsoekonomiska utvärdering utläsas med beaktande av svårigheten att uppskatta både nuvarande och kommande infektionsrisker.

TLV:s känslighetsanalys med en livstidshorisont med inkluderade kostnader under hela tidshorisonten visar att ICER ökar markant. Åren efter det första året antas likt företagens grundscenario inte patienter återfalla och ackumulerar då endast behandlingskostnader för Evusheld och behandlingsnytta behandlingen för med sig. Notera även att analysen använder den ålder TLV har inhämtat från Socialstyrelsens data motsvarande 66 år, detta innebär att livstidshorisonten i TLV:s scenarioanalys är cirka 12,5 år kortare än i företagens grundscenario. Stora osäkerheter kvarstår i analysen eftersom risk för återinfektion inte inkluderas och Evushelds effekt antas hålla i sig över tid givet att läkemedlet fortsätter att ges i modellen. I nuläget saknas vetenskapligt stöd för att så skulle vara fallet.

TLV varierar startåldern i modellen till företagens antagna startålder. Detta påverkar inte modellen nämnvärt då modellen är satt till ett års tidshorisont. Känslighetsanalysen påverkar endast utgångspunkten i mortalitet och hälsorelaterad livskvalitet utifrån en äldre population under det första året i modellen.

Resterande känslighetsanalyser har en relativt liten påverkan på resultaten. Riskreduktion för sjukhusinläggning har störst påverkan av övriga känslighetsanalyser. Om riskreduktionen ökar från utgångspunkten i TLV:s scenarioanalys ökar även Evusheld kostnadseffektivitet och vice versa.

5.3.5 TLV:s scenarioanalys 2

TLV:s andra scenarioanalys är identiskt utformad som den första med undantaget att den bygger på nuvarande godkänd dosering med associerat pris.

5.3.6 Resultatet i TLV:s scenarioanalys 2

I TLV:s scenarioanalys 1 uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 1,1 miljoner kronor, se Tabell 19. Den största skillnaden jämfört med företagets grundscenario är att TLV enbart tar hänsyn till kostnader och effekter under det första året. TLV sänker även Evushelds effekt på sjukhusinläggning vilket gör att även patienter som behandlas med Evusheld har sjukvårdkostnader i TLV:s scenarioanalys.

Tabell 19 Resultat i TLV:s scenarioanalys 2

	Evusheld	Ingen preventiv behandling	Skillnad
Läkemedelskostnader	26 000 kr	-	26 000 kr
Administreringskostnader	3 064 kr	-	3 064 kr
Vårdkostnader akut fas	[-----]	[-----]	[-----]
Vårdkostnader långtidsco- vid	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnader, totalt	[-----]	[-----]	15 017 kr
Levnadsår	[-----]	[-----]	0,0091
QALYs	[-----]	[-----]	0,0132
Kostnad per vunnet QALY			1 141 883 kr

5.3.7 TLV:s känslighetsanalyser utifrån scenarioanalys 2

TLV utför identiska känslighetsanalyser som i scenarioanalys 1 och därmed är samma diskussion relevant för känslighetsanalyserna i TLV:s scenarioanalys 2 då endast läkemedelskostnaderna har ändrats. För en överblick över hur känslighetsanalyserna påverkar resultaten för den nuvarande godkända indikationen, se Tabell 20.

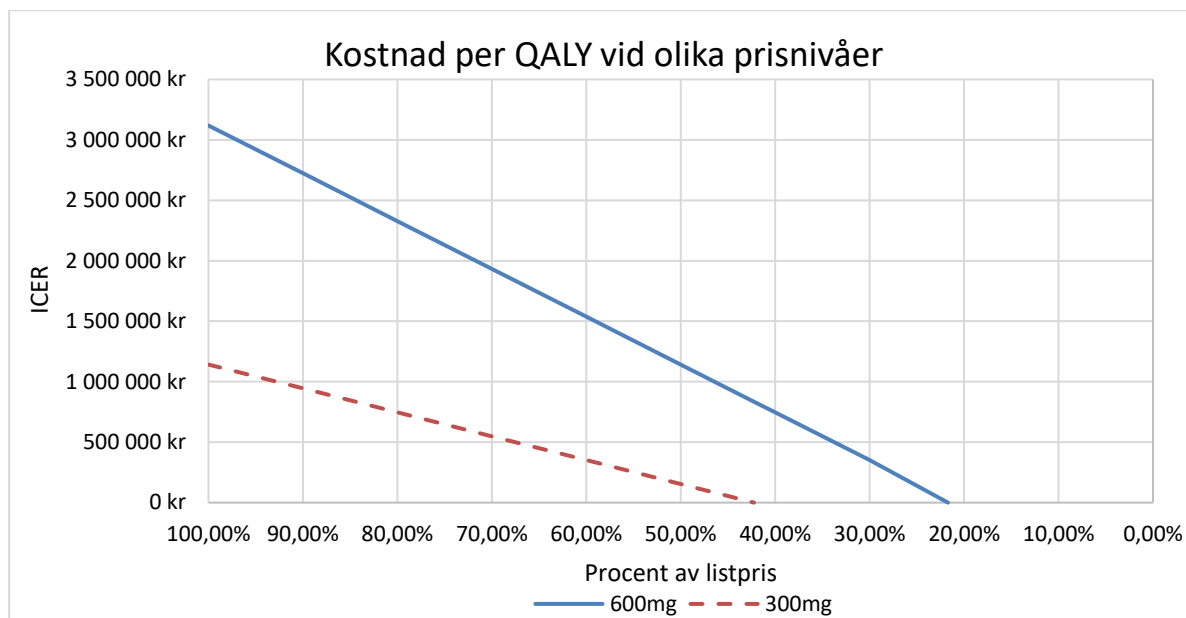
Tabell 20 TLV:s känslighetsanalyser utifrån TLV:s scenarioanalys 2

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad per vunnet QALY
TLV:s scenarioanalys 2		15 016 kr	0,0132	1 141 832 kr
Antagande	Variation till			
Startålder i modellen	Enligt PROVENT (53,5 år)	[-----]	[-----]	1 116 092 kr
Infektionsrisk år 1	+ 50 %	[-----]	[-----]	405 190 kr
	- 50 %	[-----]	[-----]	3 351 757 kr
Riskreduktion av Evusheld för sjukhusinläggning (ökad reduktion motsvarar bättre effekt)	+ 20 %	[-----]	[-----]	825 196 kr
	- 20 %	[-----]	[-----]	1 548 799 kr
Tidshorisont med inklude- rade kostnader	Livstidshorisont med läke- medelskostnader och admi- nistreringskostnader var 6:e månad under hela livstiden.	[-----]	[-----]	3 217 862 kr
Tidshorisont med inklude- rade kostnader + Startålder i modellen	Livstidshorisont med läke- medelskostnader och admi- nistreringskostnader var 6:e månad under hela livstiden. + Startålder enligt PRO- VENT (53,5 år)	[-----]	[-----]	3 248 453 kr
Genomsnittlig tid på sjukhus	Baseras på patientgenom- snitt år 2022 från Socialsty- relsen	[-----]	[-----]	1 342 215 kr

5.3.8 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer

För att illustrera hur priset för Evusheld kan påverka kostnaden per vunnet QALY presenteras nedan graf för olika prisnivåer utifrån TLV:s grundscenario. I grafen motsvarar 100 procent

företagets nuvarande pris för Evusheld och varje punkt i grafen visar kostnaden per vunnet QALY till följd av en tioprocentig sänkning av nuvarande pris. När kostnaden per vunnet QALY understiger noll kronor representerar behandling med Evusheld en dominant strategi. Detta innebär att behandling med Evusheld är associerad med en lägre kostnad och högre livskvalitet i jämförelse med ingen behandling.



Figur 4 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer

Notera att kostnaden per vunnet QALY bygger på TLV:s scenarioanalyser och ska utläsas med diskuterade osäkerheter i åtanke.

5.3.9 Osäkerhet i resultaten

En mycket stor kvarvarande osäkerhet i TLV:s scenarioanalyser är att tidshorisonten är satt till ett år, se avsnitt 4.

Ovan gäller för TLV:s scenarioanalyser eftersom företagets modell enligt TLV inte adresserar de långsiktiga läkemedelskostnaderna och saknar argumentation kring varför denna modellering skulle vara representativ efter år ett.

TLV bedömer även att företaget med det inkomna medicinska underlaget inte har styrkt att endast två behandlingar med Evusheld kommer att ges samt motiverat varför två behandlingar skulle leda till den modellerade återinfektionsrisken.

TLV kan därmed endast utvärdera den del av modellens överlevnad- och QALY-vinst där effekten inklusive årlig infektionsrisk, återinfektionsrisk samt kostnader finns representerad. Detta modelleras endast det första året i modellen och därmed sätts tidshorisonten i modellen till ett år i TLV:s scenarioanalys. Detta medför dock att det kvarstår stora osäkerheter i TLV:s scenarioanalyser om Evushelds långsiktiga effekter och då framför allt på mortaliteten. TLV bedömer dock att scenarioanalyserna ger en, om än fortfarande osäker, bättre bild av Evushelds kostnadseffektivitet då nyttor baserade på en årlig infektionsrisk ställs i relation till kostnader genom hela scenarioanalysen.

Vidare är TLV:s scenarioanalyser mycket känsliga för förändringar i initial infektionsrisk och andelen patienter som förväntas få svår covid-19. Patienterna behöver vid en snabb spridning av svårare varianter av covid-19 mer sjukvård, patienterna har en högre dödlighet och en lägre hälsorelaterad livskvalitet. Evushelds kostnadseffektivitet beror på hur kommande mutationer av covid-19 kommer att utforma sig vilket är en mycket stor osäkerhet för analysens framtida

relevans. Om kommande virusvarianter markant ändras från hur viruset har utvecklats fram till denna utvärdering bör detta vägas in i tolkningen av resultaten. Tolkningen bör utgå från att en högre infektionsrisk och svårare sjukdom, allt annat lika, ökar Evushelds kostnadseffektivitet och vice versa under antagande om bibehållen effekt för Evusheld mot nya varianter.

5.4 Budgetpåverkan

Företaget uppskattar att [-----] kommer att vara aktuella för pre-profylaktisk behandling mot covid-19. Företaget antar att fler pre-profylaktiska läkemedel tillkommer på marknaden under 2023 och att Evushelds genomsnittliga marknadsandel kommer att [-----]. Företaget uppskattar baserat på det att [-----] med Evusheld år 2023, vilket motsvarar [-----]. Förväntad försäljning uppskattas därmed till cirka [-----]. Förväntad försäljning uppskattas därmed till cirka [-----].

TLV:s bedömning: TLV bedömer att skattningen av antalet patienter som kommer att behandlas med Evusheld är mycket osäker. Antalet patienter kommer variera betydande beroende på hur stor smittspridningen i samhället är, hur effektivt Evusheld är mot kommande virusvarianter och hur prioriteringen inom vården ser ut.

5.5 Samlad bedömning av resultaten

Evusheld är avsett som pre-expositionsprofylax mot covid-19 hos vuxna och ungdomar i åldern 12 år och äldre, som väger minst 40 kg.

Evusheld innehåller substanserna tixagevimab och cilgavimab. Evusheld fick ett centralt godkännande den 25 mars 2022. Tixagevimab och cilgavimab är två rekombinanta humana IgG1k monoklonala antikroppar som är designad att förlänga antikroppshalveringstiden. De binder till icke-överlappande epitoper på spikeproteinets receptorbindande domän (RBD) hos SARS-CoV-2. Detta förhindrar att spikeproteinet binder till den humana ACE2-receptorn och hindrar viruset att komma in i cellerna.

Både nationella vårdprogrammet för misstänkt och bekräftad covid-19 och Folkhälsomyndigheten anger att Evusheld kan användas som ett alternativ för patienter som inte kan ta covid-19 vaccin. Endast Ronapreve har en indikation för pre-exponeringsprofylax, men används inte längre i svensk sjukvård eftersom den inte är verksamt mot omikron.

TLV bedömer, i likhet med företaget, att inget preventiv behandling utgör relevant jämförelsealternativ till Evusheld.

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys i vilken Evusheld jämförs mot ingen preventiv behandling. Analysen består av ett beslutsträd med en efterföljande markovmodellering. I företagets grundscenario resulterar behandling med Evusheld i att inga patienter behöver sjukhusvård, att patienter har en lägre mortalitet och att patienter har en högre hälsorelaterad livskvalitet. Detta resulterar i färre covid-19-relaterade dödsfall, lägre vårdkostnader och fler vunna kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs) jämfört med ingen preventiv behandling. I företagets grundscenario uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 265 000 kronor.

Företaget har inte inkluderat läkemedelskostnader eller på ett tillförlitligt sätt modellerat återfallsrisk efter det första året i modellen. Företaget har getts möjlighet att korrigera detta eller inkomma med material som stöder avsaknad av läkemedelskostnader efter ett år eller återfallsriskens utformning men har enligt TLV inte inkommit med relevant material. Företaget har kommit in med en modell som kan applicera återinfektion med associerad minskning i hälsorelaterad livskvalitet, mortalitet och vårdkostnader på hälsostadierna i modellen.

TLV anser dock inte att modellen adresserar de långsiktiga läkemedelskostnaderna och saknar argumentation kring varför denna modellering skulle vara representativ efter år ett. TLV bedömer att modellens tidshorisont ska sättas till ett år baserat på att företaget inte på ett tillförlitligt sätt modellerat återfallsrisk eller kostnader efter det första året i modellen.

TLV ändrar utöver tidshorisonten i modellen en rad andra antaganden. De viktigaste är följande tre.

- TLV antar att genomsnittlig ålder vid behandlingsstart uppgår till 66 år.
- Modellens tidshorisont ska sättas till ett år baserat på att företaget inte modellerat återfallsrisk eller kostnader efter det första året i modellen.
- Evushelds effekt avseende riskreduktion för sjukhusinläggning uppgår till 80,7 procent.

I TLV:s scenarioanalyser uppgår kostnaden per vunnet QALY för Evusheld till cirka 3,1 miljoner kronor respektive cirka 1,1 miljoner kronor. Skillnaden i scenarioanalyserna är antagen dosering, vilken påverkar läkemedelskostnaden

Kvarstående osäkerheter i resultaten av TLV:s scenarioanalyser är Evushelds effekt mot kommande varianter av covid-19, att modellen enligt TLV måste utvärderas med ett års tidshorisont och svårigheten i uppskattningen av infektionsrisken. Givet osäkerheterna i TLV:s scenarioanalyser bör en samlad bedömning av resultaten göras där även de känslighetsanalyser som presenteras beaktas.

6 Utvärdering från myndigheter i andra länder

TLV har inte identifierat någon rekommendation gällande användningen av Evusheld (cilgavimab/tixagevimab) hos National Institute for Health and Care Excellence (NICE) i Storbritannien eller Scottish Medicines Consortium (SMC).

7 Referenser

- [1] S. H. o. F. f. K. M. Svenska Infektionsläkarföreningen, "Nationellt vårdprogram för misstänkt och bekräftad covid-19, version 4.1," (2022, Accessed 20221003). [Online]. Available: <https://infektion.net/nationellt-varldprogram-covid19/>.
- [2] WHO, "Tracking SARS-CoV-2 variants," (Accessed 20220823). [Online]. Available: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>
- [3] Folkhälsomyndigheten, "Aktuell veckorapport om covid-19," (Accessed 20221003). [Online]. Available: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/folkhalsorapportering-statistik/statistik-a-o/sjukdomsstatistik/covid-19-veckorapporter/senaste-covidrapporten/>.
- [4] EMA, "Produktresumé Evusheld," (2022, Accessed 20221003). [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evusheld-epar-product-information_sv.pdf.
- [5] Folkhälsomyndigheten, "Vaccination mot covid-19 av personer 18 år och äldre med allvarlig immunbrist: En vägledning om vaccinationsschema och uppföljning av immunsvär," (2022, Accessed 20221003). [Online]. Available: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/a5a98903a6ae4af3b16786cf8ca40e6e/vaccination-covid-19-personer-allvarlig-immunbrist.pdf>.
- [6] EMA, "European Public Assessment Report: Evusheld," (2022, Accessed 20221003). [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/evusheld-epar-public-assessment-report_en.pdf.
- [7] M. J. Levin *et al.*, "Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) for Prevention of Covid-19," *N Engl J Med*, vol. 386, no. 23, pp. 2188-2200, Jun 9 2022, doi: 10.1056/NEJMoa2116620.
- [8] L. E. Yinong Young-Xu, Vincent C Marconi, Victoria Davey, Gabrielle Zwain, Jeremy Smith, Caroline Korves, Fran Cunningham, Robert Bonomo, Adit A Ginde, *Tixagevimab/Cilgavimab for Prevention of COVID-19 during the Omicron Surge: Retrospective Analysis of National VA Electronic Data*, (2022, Accessed 20221003). [Online]. Available: <https://doi.org/10.1101/2022.05.28.22275716>;
- [9] J. Kertes *et al.*, "Association Between AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) Administration and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection, Hospitalization, and Mortality," *Clin Infect Dis*, Jul 29 2022, doi: 10.1093/cid/ciac625.
- [10] Y. Nguyen *et al.*, "Pre-exposure prophylaxis with tixagevimab and cilgavimab (Evusheld) for COVID-19 among 1112 severely immunocompromised patients," *Clin Microbiol Infect*, Aug 1 2022, doi: 10.1016/j.cmi.2022.07.015.
- [11] Q. Wang *et al.*, "Antibody evasion by SARS-CoV-2 Omicron subvariants BA.2.12.1, BA.4 and BA.5," *Nature*, vol. 608, no. 7923, pp. 603-608, Aug 2022, doi: 10.1038/s41586-022-05053-w.
- [12] A. Tuekprakhon *et al.*, "Antibody escape of SARS-CoV-2 Omicron BA.4 and BA.5 from vaccine and BA.1 serum," *Cell*, vol. 185, no. 14, pp. 2422-2433 e13, Jul 7 2022, doi: 10.1016/j.cell.2022.06.005.
- [13] FDA, "Latest information and updates about Evusheld for PrEP for COVID-19," (2022, Accessed 20221003). [Online]. Available: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/latest-information-and-updates-about-evusheld-prep-covid-19>.
- [14] FDA, "Fact Sheet for Healthcare Providers: Emergency Use Authorization for Evusheld," (2022, Accessed 20221003). [Online]. Available: <https://www.fda.gov/media/154701/download>.
- [15] [-----

-----]

- [16] R. A. Evans *et al.*, "Physical, cognitive, and mental health impacts of COVID-19 after hospitalisation (PHOSP-COVID): a UK multicentre, prospective cohort study," (in eng), *Lancet Respir Med*, vol. 9, no. 11, pp. 1275-1287, Nov 2021, doi: 10.1016/s2213-2600(21)00383-0.
- [17] L. Huang *et al.*, "1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study," (in eng), *Lancet*, vol. 398, no. 10302, pp. 747-758, Aug 28 2021, doi: 10.1016/s0140-6736(21)01755-4.
- [18] Folkhälsomyndigheten, "Covid-19 – statistik med diagram och kartor," (2022, Accessed 20221004). [Online]. Available: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittskydd-beredskap/utbrott/aktuella-utbrott/covid-19/statistik-och-analyser/bekraftade-fall-i-sverige/>.
- [19] TLV, "Beräkning och betalning: Fortsatt utredning om utvärderingsmetoder och betalningsmodeller för nya läkemedel som ATMP och precisionsmedicin - 2022," (2022, Accessed 20221004). [Online]. Available: <https://www.tlv.se/download/18.2e6fc6bd1804dae423a9b322/1651468778330/rapp-ort-atmp-och-precisionsmedicin-2022-dnr-1868-2021.pdf>.
- [20] L. Huang *et al.*, "Health outcomes in people 2 years after surviving hospitalisation with COVID-19: a longitudinal cohort study," *Lancet Respir Med*, vol. 10, no. 9, pp. 863-876, Sep 2022, doi: 10.1016/S2213-2600(22)00126-6.
- [21] A. M. Shields *et al.*, "Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with primary and secondary immunodeficiency in the UK," (in eng), *Clin Exp Immunol*, vol. 209, no. 3, pp. 247-258, Sep 29 2022, doi: 10.1093/cei/uxac008.
- [22] Socialstyrelsen. "Statistik om covid-19." <https://www.socialstyrelsen.se/statistik-och-data/statistik/statistik-om-covid-19/> (accessed).
- [23] S. i. (SIR), "Detaljerade sammanfattningar. Covid-19 på svenska intensivvårdsavdelningar," Svenska intensivvårdsregistret (SIR), 2022-03-29.
- [24] W. M. Campbell JD, Rind DM, Pearson SD., "Alternative Pricing Models for Remdesivir and Other Potential Treatments for COVID-19," in "Updated Report," Institute for Clinical and Economic Review (ICER), 2020-11-10 2020. [Online]. Available: [https://icer.org/wp-content/uploads/2020/11/ICER-COVID Updated Report 11102020.pdf](https://icer.org/wp-content/uploads/2020/11/ICER-COVID-Updated-Report-11102020.pdf)
- [25] [-----

-----]
- [26] K. Burström, M. Johannesson, and F. Diderichsen, "Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D," (in eng), *Qual Life Res*, vol. 10, no. 7, pp. 621-35, 2001, doi: 10.1023/a:1013171831202.
- [27] I. f. C. a. E. R. (ICER), "Special Assessment: COVID-19–Modeling Analysis Plan," Institute for Clinical and Economic Review (ICER), <https://osf.io/q854h/>, 2021-11-22 2021. [Online]. Available: <https://osf.io/q854h/>
- [28] I. Odnoletkova *et al.*, "The burden of common variable immunodeficiency disorders: a retrospective analysis of the European Society for Immunodeficiency (ESID) registry data," *Orphanet J Rare Dis*, vol. 13, no. 1, p. 201, Nov 12 2018, doi: 10.1186/s13023-018-0941-0.
- [29] [-----

-----]
- [30] [-----

-----]
- [31] R. Rafia, M. Martyn-St James, S. Harnan, A. Metry, J. Hamilton, and A. Wailoo, "A Cost-Effectiveness Analysis of Remdesivir for the Treatment of Hospitalized Patients With COVID-19 in England and Wales," (in eng), *Value Health*, vol. 25, no. 5, pp. 761-769, May 2022, doi: 10.1016/j.jval.2021.12.015.

- [32] R. Ara and J. E. Brazier, "Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice," (in eng), *Value Health*, vol. 13, no. 5, pp. 509-18, Aug 2010, doi: 10.1111/j.1524-4733.2010.00700.x.
- [33] P. Wendel, "Regionala priser och ersättningar för södra regionssjukvården 2022," Södra regionvårdsnämnden, 2021-11-12 2021. [Online]. Available: <https://sodrasjukvardsregionen.se/download/regionala-priser-och-ersattningar-for-sodra-sjukvardsregionen-2022/?wpdmdl=24791&masterkey=61decc148fc78>