

Hälsoekonomisk bedömning av Beyfortus (nirse- vimab)

Injektionsvätska

Utvärderad indikation

Beyfortus är indicerat för prevention av sjukdom i nedre luftvägarna orsakad av respiratoriskt syncytialvirus (RSV) hos nyfödda och spädbarn under deras första RSV-säsong.

Datum för beslut av underlag: 2023-10-02

Klinikläkemedelsuppdraget

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

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

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Sonny Larsson (medicinsk utredare), Hannah Almqvist (hälsoekonom) och Åsa Levin (jurist)

Klinisk expert: Lars Navér, överläkare och docent, Karolinska Universitetssjukhuset och Karolinska Institutet. De har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Företag: Sanofi

Diarienummer: 4002/2022

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

Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

Inom förmånen

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

Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

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

Klinikläkemedel och medicinteknik

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

TLV:s bedömning och sammanfattning

- Luftvägsinfektion orsakad av respiratoriskt syncytialvirus (RSV) är mycket vanlig och förekommer i årliga epidemier. Större risk för utveckling av svåra infektioner föreligger hos nyfödda och spädbarn, individer med försvagat immunförsvar samt äldre.
- Beyfortus är indicerat för prevention av sjukdom i nedre luftvägarna orsakad av respiratoriskt syncytialvirus (RSV) hos nyfödda och spädbarn under deras första RSV-säsong.
- Beyfortus utgörs av långverkande monoklonala antikroppar mot virusets fusionsprotein och ger därför en passiv immunisering efter administration i anslutning till RSV-säsongen.
- Jämförelsealternativet för Beyfortus utgörs för nyfödda och spädbarn med mycket hög risk att utveckla allvarliga RSV-infektioner av Synagis, som också är monoklonala antikroppar som framkallar en passiv immunisering men har kortare effekt än Beyfortus. För den absoluta majoriteten av nyfödda och spädbarn är det kliniskt relevanta jämförelsealternativet ingen preventiv behandling utan endast symtomatisk och understödjande vård efter behov.
- Beyfortus har i placebokontrollerade studier visat en relativ riskreduktion om cirka 70 till 75 procent avseende insjuknande i nedre luftvägsinfektion som kräver läkarbehandling.
- Läkemedelskostnaden för Beyfortus uppgår vid angivet pris till 7 534 kronor per dos om 50 eller 100 milligram.
- I TLV:s scenarioanalyser varierar kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) vid angivet pris mellan cirka 3,5 och 4,6 miljoner kronor.
- TLV bedömer att det råder osäkerhet kring företagets skattningar av risken för att drabbas av olika hälsorelaterade händelser i samband med en RSV-infektion. Även antaganden om livskvalitetsförlust i samband med händelserna är förenade med osäkerheter. För att undersöka hur justeringar av parametrarna påverkar resultaten presenterar TLV även känslighetsanalyser. Dessa illustrerar att antaganden om säsongstart för immunisering, förebyggande effekt av Beyfortus samt risk för hälsorelaterade händelser och livskvalitetsförluster i samband med en RSV-infektion har stor inverkan på kostnaden per QALY.

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

Innehållsförteckning

1	Medicinskt underlag.....	1
1.1	Infektion med respiratoriskt syncytialvirus	1
1.2	Läkemedlet.....	1
1.3	Behandling	2
1.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	3
2	Hälsoekonomi	6
2.1	Effektmått	7
2.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	12
3	Resultat	15
3.1	Företagets grundscenario.....	15
3.2	TLV:s scenarioanalyser.....	16
3.3	Budgetpåverkan.....	20
3.4	Samlad bedömning av resultaten	21
4	Utvärdering från myndigheter i andra länder	21
5	Referenser.....	21

1 Medicinskt underlag

1.1 Infektion med respiratoriskt syncytialvirus

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

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

RSV är ett av våra vanligaste luftvägsvirus. Nästan alla barn infekteras under de två första levnadsåren, majoriteten före ett års ålder. RSV överförs genom direkt och indirekt kontaktsmitta och genom droppsmitta, medan luftburen smitta inte anses vara av betydelse. Närbkontakt med exempelvis ett sjukt syskon innebär mycket hög smittrisk. God handhygien är nödvändig för att begränsa smittspridning i samhället. Behandlingen av sjukdomen är i första hand symptomatisk och understödande. Genomgången infektion ger inte bestående skydd.

RSV uppträder varje år som epidemier, i tempererade områden främst under vintersäsongen. I Sverige startar epidemin vanligen under tidig vinter och pågår i flera månader. Vartannat år har man sett en tidig hög topp (februari) och vartannat år en senare lägre topp (mars). I samband med de åtgärder som vidtogs för att minska smittspridningen av covid-19 har mönstret påverkats i alla fall tillfälligt. Säsongen 2020-2021 nådde aldrig upp till tröskelvärdet för epidemistart medan säsongerna 2021-2022 och 2022-2023 båda omfattade ett högt antal fall och inleddes tidigare än normalt [2-4].

Sjukdomsbilden varierar från förkylning till nedre luftvägsinfektioner som obstruktiva andningsbesvär (bronkiolit) och lunginflammation. Förstagångsinsjuknande hos spädbarn kan ge en allvarlig och långdragen nedre luftvägsinfektion, dock med låg mortalitet. Återinfekterade äldre barn och vuxna får i regel lindrigare symtom.

Barn under ett år drabbas ofta av symtom från nedre luftvägarna. En till två procent av RSV-infekterade spädbarn behöver sjukhusvårdas på grund av andningsproblem som hos 10–15 procent av dessa kan kräva intensivvård. Ökad risk för allvarligt sjukdomsförlopp vid förstagångsinsjuknande föreligger främst vid låg ålder (<2 månader), för tidig födsel, vissa hjärt- och lungsjukdomar och vid neuromuskulära sjukdomar som ger symtom i spädbarnsperioden.

1.2 Läkemedlet

Läkemedlet Beyfortus innehåller den aktiva substansen nirsevimab och fick marknadsgodkännande genom den centrala proceduren i november 2022.

1.2.1 Indikation

Beyfortus är indicerat för prevention av sjukdom i nedre luftvägarna orsakad av respiratoriskt syncytialvirus (RSV) hos nyfödda och spädbarn under deras första RSV-säsong. Beyfortus ska användas enligt officiella rekommendationer.

1.2.2 Verkningsmekanism

Nirsevimab är en human monoklonal antikropp som binder till en mycket konserverad del av prefusionsproteinet hos RSV subtyp A och B. Genom detta hindrar nirsevimab det viktiga

membranfusionssteget i den virala inträdesprocessen, neutraliserar viruset och blockerar cellfusionen och infektion.

1.2.3 Dosering/administrering

Beyfortus är endast avsett för intramuskulär injektion. Det administreras intramuskulärt, helst i den anterolaterala delen av låret. Beyfortus ska administreras innan RSV-säsongen börjar, eller från födseln till spädbarn som föds under RSV-säsongen.

Den rekommenderade dosen är en engångsdos på 50 mg intramuskulärt för spädbarn med en kroppsvikt <5 kg och en engångsdos på 100 mg intramuskulärt för spädbarn med en kroppsvikt ≥5 kg.

1.3 Behandling

1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Behandlingsrekommendationer för handläggning av RSV-infektioner har publicerats av Läke-medelsverket 2015 [1]. Behandlingen är i första hand symtomatisk och understödande för att upprätthålla tillräcklig syresättning i blodet och god vätske- och näringsstatus. För nyfödda och spädbarn saknas stöd för att rutinmässig behandling med luftrörsvidgande, inflammationsdämpande eller antivirala läkemedel påverkar sjukdomsförloppet och användningen rekommenderas därför inte.

Profylax mot RSV-infektion kan ges genom passiv immunisering med palivizumab (Synagis). Detta rekommenderas endast för särskilda riskgrupper såsom

- barn yngre än 12 månader med måttlig eller svår bronkopulmonell dysplasi¹ med behov av (eller nyligen avslutad) syrgasbehandling,
- barn födda före 26 fullbordade graviditetsveckor och yngre än sex månader vid starten av RSV-säsongen, samt
- barn upp till 12 månaders ålder med mycket allvarlig hjärtkärl- eller lungsjukdom.

1.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget anger två olika jämförelsealternativ för Beyfortus.

För den begränsade population som idag rekommenderas profylax med Synagis anser företaget att detta utgör det relevanta jämförelsealternativet. Synagis är det enda profylaktiska läkemedlet som tillhandahålls i Sverige för att förebygga RSV-infektioner men har en snävare indikation avseende patientpopulation än Beyfortus.

För de nyfödda och spädbarn som idag inte rekommenderas profylax med Synagis anger företaget att ingen preventiv behandling utgör jämförelsealternativ. Detta är i enlighet med att behandlingsrekommendationerna avråder från rutinmässig användning av luftrörsvidgande, inflammationsdämpande och antivirala läkemedel och fokuserar på symtomatisk och understödande behandling.

TLV:s bedömning: TLV bedömer, i likhet med företaget, att Synagis utgör relevant jämförelsealternativ till Beyfortus för de nyfödda och spädbarn som idag rekommenderas profylax

¹ Bronkopulmonell dysplasi är en form av underfunktion i lungorna på grund av mycket omogna lungor vid födseln vilka sedan växer sämre och har en sämre förmåga till syreupptag.

mot RSV-infektion. TLV bedömer också, i likhet med företaget, att för övriga nyfödda och spädbarn utgör ingen preventiv behandling relevant jämförelsealternativ till Beyfortus.

Detta är i enlighet med föreliggande behandlingsrekommendationer och aktuell svensk klinisk praxis.

1.4 Klinisk effekt och säkerhet

Godkännandet av nirsevimab baseras på utvärdering av effekt och säkerhet i de kliniska studierna PHASE 2b (D5290C00003) och MELODY, samt fas II/III-studien MEDLEY [5]. PHASE 2b och MELODY utgörs av randomiserade, dubbelblindade och placebo-kontrollerade studier som primärt utvärderade prevention av RSV-infektion i de nedre luftvägarna som kräver läkarbesök. I MEDLEY jämfördes primärt säkerhet och tolerabilitet av nirsevimab mot palivizumab i en randomiserad och dubbelblindad studie av nyfödda och spädbarn i riskgrupp för RSV-infektion i de nedre luftvägarna.

1.4.1 Kliniska studier

PHASE 2b (D5290C00003)

Metod

PHASE 2b är en randomiserad (2:1), dubbelblind, placebokontrollerad fas IIb-studie som studerade nirsevimab som profylax för nedre luftvägsinfektion under 150 dagar efter given dos. Den studerade patientpopulationen hade en medianålder av 2,9 månader och inkluderade spädbarn födda i graviditetsvecka 29 till <35. Totalt randomiserades 1 453 barn, varav 969 erhöll nirsevimab. Studien utfördes vid 164 centra på såväl södra som norra halvklotet, inklusive kliniker belägna inom EU.

Barnen erhöll antingen 50 mg nirsevimab eller placebo, administrerat som en enskild intramuskulär injektion. I studien ingick inte patienter tillhörande riskgrupper som rekommenderas preventiv behandling med palivizumab, och vid studiecentra inom EU var samtliga spädbarn yngre än åtta månader vid RSV-säsongens start.

Resultat

Förekomsten av läkarbesökskrävande och PCR-bekräftad RSV-orsakad nedre luftvägsinfektion inom 150 dagar efter given dos redovisas i tabell 1. Den relativa riskreduktionen för profylax med nirsevimab jämfört mot ingen preventiv behandling var 70,1 procent.

Tabell 1 Effekt i PHASE 2b avseende fall av nedre luftvägsinfektion inom 150 dagar efter dosering.

Grupp	Antal patienter	Antal händelser, n (%)	Relativ riskreduktion % (95% konfidensintervall)
Nirsevimab	969	25 (2,6 %)	70,1 % (52,3–81,2)
Placebo	484	46 (9,5 %)	

MELODY

Metod

MELODY är en randomiserad (2:1), dubbelblind, placebokontrollerad fas III-studie som studerade nirsevimab som profylax för nedre luftvägsinfektion under 150 dagar efter given dos. Den studerade patientpopulationen hade en medianålder 2,6 månader och inkluderade fullgångna spädbarn samt de födda under eller efter graviditetsvecka 35. Totalt randomiserades 1 490 barn, varav 994 erhöll nirsevimab. Studien utfördes vid 150 centra på norra halvklotet under 2019 samt 10 centra på södra halvklotet under 2020.

Barnen erhöill antingen 50 mg nirsevimab (vikt <5 kg), 100 mg nirsevimab (vikt ≥5 kg) eller placebo, administrerat som en enskild intramuskulär injektion. I studien ingick inte patienter tillhörande riskgrupper som rekommenderas preventiv behandling med palivizumab.

Resultat

Förekomsten av läkarbesökskrävande och PCR-bekräftad RSV-orsakad nedre luftvägsinfektion inom 150 dagar efter given dos redovisas i tabell 2. Den relativa riskreduktionen för profylax med nirsevimab jämfört mot ingen preventiv behandling var 74,5 procent.

Tabell 2 Effekt i MELODY avseende fall av nedre luftvägsinfektion inom 150 dagar efter dosering.

Grupp	Antal patienter	Antal händelser, n(%)	Relativ riskreduktion % (95% konfidensintervall)
Nirsevimab	994	12 (1,2 %)	74,5 % (49,6–87,1)
Placebo	496	25 (5,0 %)	

Poolat resultat från PHASE 2b och MELODY för dosering enligt produktresumé

I PHASE 2b studien erhöill samtliga individer dosen 50 mg nirsevimab oavsett kroppsvikt. För att kompensera att detta kan ha varit en suboptimal dos har företaget, i en fördefinierad analys i den statistiska planen för MELODY, poolat resultaten från individer med en kroppsvikt under 5 kg i denna studie med studiepopulationen i MELODY. Förekomsten av läkarbesökskrävande och PCR-bekräftad RSV-orsakad nedre luftvägsinfektion inom 150 dagar efter given dos redovisas i tabell 3. Den relativa riskreduktionen för profylax med nirsevimab jämfört mot ingen preventiv behandling var 79,5 procent.

Tabell 3 Effekt avseende fall av nedre luftvägsinfektion inom 150 dagar efter dosering enligt produktresumé.

Grupp	Antal patienter	Antal händelser, n(%)	Relativ riskreduktion % (95% konfidensintervall)
Nirsevimab	1564	19 (1,2 %)	79,5 % (65,9–87,7)
Placebo	786	51 (6,5 %)	

MEDLEY

Metod

MEDLEY är en randomiserad (2:1), dubbelblind, palivizumabkontrollerad fas II/III-studie för att studera säkerhet av nirsevimab. Den studerade patientpopulationen inkluderade barn födda före graviditetsvecka 35 och spädbarn med en högre risk att utveckla RSV-orsakad nedre luftvägsinfektion på grund av medfödd lung- eller hjärtsjukdom. Totalt randomiserades 925 barn, varav 616 erhöill nirsevimab.

Barnen erhöill antingen 50 mg nirsevimab (vikt <5 kg) eller 100 mg nirsevimab (vikt ≥5 kg) samt fyra placeboinjektioner eller palivizumab 15 mg/kg en gång per månad under fem månader administrerat som intramuskulära injektioner.

Resultat

Det primära resultatet i MEDLEY visar att nirsevimab har en jämförbar säkerhetsprofil med palivizumab. Incidensen av läkarbesökskrävande RSV-orsakad nedre luftvägsinfektion var 0,6 procent (4/616) för nirsevimab och 1,0 procent (3/309) för palivizumab, men förekomsten av infektion är för låg för att bedöma jämförbarhet i effekt mellan behandlingarna.

Biverkningar

Baserat på de pivotala studierna uppvisar nirsevimab en god säkerhetsprofil. I studierna PHASE 2b och MELODY sågs ingen kliniskt betydelsefull skillnad i biverkningsmönstret jämfört med placebo. För spädbarn med högre risk för svår RSV-sjukdom visar resultaten i MEDLEY-studien att säkerhetsprofilen är jämförbar med den för det kliniskt relevanta jämförelsealternativet palivizumab.

Den vanligaste biverkningen för nirsevimab var utslag inom 14 dagar efter dosering följt av feber och reaktioner vid injektionsstället. Dessa biverkningar är mindre vanliga² i frekvens.

TLV:s bedömning: EMA bedömer att upplägget i de pivotala studierna är relevant för nirsevimabs indikation. Enligt myndigheten har en kliniskt relevant effekt på risken att insjukna i läkarbesökskrävande RSV-orsakad nedre luftvägsinfektion visats i studierna PHASE 2b och MELODY jämfört mot placebo. Säkerhetsaspekterna och biverkningsfrekvenserna har visat en positiv nytto-riskbalans och är i enlighet med MEDLEY-studien, för nyfödda och spädbarn med högre risk att drabbas av svår RSV-sjukdom, jämförbar med palivizumab.

TLV bedömer att studierna PHASE 2b, MELODY och MEDLEY inkluderar de patienter som kan komma att behandlas med nirsevimab i Sverige och att det är rimligt att utgå från effekten som redovisas i dem. Riskreduktionen för nyfödda och spädbarn som erhållit dosering i enlighet med produktresumén är 79,5 procent jämfört mot ingen preventiv behandling. Relativ effekt jämfört med palivizumab har inte studerats som primärt utfall och det låga antalet läkarbesökskrävande RSV-orsakade nedre luftvägsinfektioner i MEDLEY-studien gör en sådan jämförelse osäker.

² Mindre vanliga biverkningar förekommer hos 1 av 1000 eller fler patienter men hos färre än 1 av 100 patienter.

2 Hälsoekonomi

Företaget har genomfört en kostnadsnyttoanalys med hjälp av en statisk modell. I modellen har patienterna delats upp i två subgrupper. Patientgrupp 1 utgörs av barn mellan 0 och 11 månader som med nuvarande behandlingsrekommendationer är aktuella för behandling med palivizumab (Synagis). För dessa utgör Synagis jämförelsealternativ till Beyfortus. Patientgrupp 2 utgörs av barn som med nuvarande behandlingsrekommendationer inte är aktuella för behandling med Synagis. För dessa utgörs jämförelsealternativet av ingen preventiv behandling. Resultatet i företagets analys presenteras sedan för hela patientpopulationen genom att vikta utfallen för patientgrupp 1 ([--] procent) och patientgrupp 2 ([--] procent). Storleken på patientgrupp 1 har företaget estimerat med hjälp av rapporterad, årlig försäljning av Synagis mellan 2021 och 2023.

Företagets grundscenariot utgår från en strategi där barn som föds under RSV-säsongen, barn som är upp till [-----] gamla när RSV-säsongen startar, samt spädbarn (0 till 11 månader) som idag får Synagis immuniseras med Beyfortus.

Tidshorisonten i modellen är en RSV-säsong som antas pågå under fem månader (från december till april). Barn går in i modellen i månadsvisa kohorter beroende på när under året de föds. Den första kohorten utgörs av barn som är aktuella för Synagis och som är födda under [-----], [-----]. Detta innebär att de är [-----] gamla när de går in i modellen i december. Den första kohorten barn som inte är aktuella för behandling med Synagis antas vara födda under [-----], det vill säga [-----] innan RSV-säsongen börjar.

En illustration av strategin i företagets grundscenariot redovisas i figur 1.

Figur 1. Strategi för preventiv behandling med Beyfortus i företagets grundscenariot

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

Barnen antas erhålla preventiv behandling med Beyfortus eller Synagis alternativt inte erhålla någon preventiv behandling. Effekten av respektive behandling genererar olika riskreduktion för att drabbas av hälsorelaterade händelser. Händelserna är associerade med specifika kostnader och livskvalitetsförluster.

För att ta hänsyn till risken för att drabbas av komplikationer i samband med en RSV-infektion tillämpas en tidshorisont om tre RSV-säsonger (se avsnitt 2.1.1). För att ta hänsyn till risken för att dö av en RSV-infektion tillämpas ett livstidsperspektiv. Kostnader och hälsoeffekter diskonteras med en årlig diskonteringsränta om tre procent.

Figur 2. Företagets hälsoekonomiska modell

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

Företaget har även inkommit med ett alternativt scenario som utgår från en strategi där barn som föds under RSV-säsongen, barn som är upp till [-----] gamla när RSV-säsongen startar, samt spädbarn som idag får Synagis immuniseras med Beyfortus. Företaget har även inkommit med ytterligare ett scenario där [-----].

TLV:s bedömning: TLV:s kliniska expert anser att valet av strategi avseende vilka barn som förväntas få Beyfortus delvis är relevant men att det är svårt att avgöra vilken övre åldersgräns som är mest lämplig. Mot bakgrund av detta presenterar TLV, i stället för ett grundscenario, scenarioanalyser som utgår från företagets grundscenario samt företagets två alternativa scenarier.

Enligt TLV:s kliniska expert varierar säsongstart för RSV med något tidigare debut i södra Sverige än i norra delarna av landet. Att ge preventiv behandling mellan december och april är, enligt experten, i överensstämmelse med nuvarande rutiner för Synagis. Expertens anser även att den av företaget valda tidshorizonten för att ta hänsyn till komplikationer (tre år) är rimlig. Mot bakgrund av detta bedömer TLV företagets antaganden som rimliga.

För att undersöka hur justeringar av företagens antaganden påverkar resultatet i den hälsoekonomiska analysen redovisar TLV känslighetsanalyser där säsongstarten för immunisering, tidshorizonten för komplikationer samt storleken på patientgrupp 1 och 2 i modellen varieras.

2.1 Effektmått

Patientpopulation

Företaget har nyttjat befolkningsstatistik från Statistikmyndigheten (SCB) för att skatta det totala antalet årliga födselar i Sverige samt hur dessa är fördelade under kalenderåret [6]. Den hälsoekonomiska analysen utgår från det genomsnittliga antalet födselar under respektive månad mellan 2016 och 2022. Företagets antaganden redovisas i tabell 4 nedan.

Tabell 4. Genomsnittligt antal födselar per månad i Sverige mellan 2016 och 2022

Födelsemånad	Antal födselar	Andel födselar (%)
Januari	9 404	8,28%
Februari	8 927	7,86%
Mars	9 863	8,68%

April	9 817	8,64%
Maj	10 345	9,11%
Juni	9 993	8,80%
Juli	10 220	9,00%
Augusti	10 048	8,84%
September	9 379	8,26%
Oktober	9 162	8,06%
November	8 327	7,33%
December	8 124	7,15%
Totalt	114 116	100%

Då företagets grundscenario utgår från en strategi där barn som föds under RSV-säsongen, barn som är upp till [-----] gamla när RSV-säsongen startar, samt spädbarn som idag får Synagis immuniseras med Beyfortus, antas [--] barn erhålla preventiv behandling.

Data över bekräftat antal laboratorieverifierade RSV-fall samt hur dessa är fördelade under kalenderåret har företaget inhämtat från Folkhälsomyndigheten. Den hälsoekonomiska analysen utgår från det genomsnittliga antalet RSV-fall under respektive månad mellan [-----]. Åren 2019 till 2021 har exkluderats ur analysen då företaget menar att dessa inte är representativa för en vanlig RSV-säsong till följd av Covid-19-pandemin. Då [--] procent av samtliga bekräftade RSV-fall mellan [-----] inträffade mellan december och april motsvarar dessa månader en RSV-säsong i företagets modell.

Figur 3. Genomsnittligt antal bekräftade RSV-fall per månad i Sverige mellan [-----] och [-----]

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

TLV:s bedömning: Enligt TLV:s kliniska expert har de senaste RSV-säsongerna (2021-2022 samt 2022-2023) haft ett avvikande infektionsmönster till följd av Covid-19-pandemin. RSV-säsongen har under dessa år kommit tidigare och varit kraftigare än vanligt. Expertens bedömning är dock att man vid kommande RSV-säsong (2023-2024) sannolikt kommer att återgå till tidigare smittspridningsmönster. Mot bakgrund av detta bedömer TLV företagets antagande om att en RSV-säsong pågår mellan december och april som rimligt.

2.1.1 Klinisk effekt

Förebyggande effekt

Det viktigaste effektmåttet i företagets hälsoekonomiska analys är förebyggande effekt. Förebyggande effekt av Beyfortus har företaget baserat på den relativa riskreduktion (RRR) som uppmätts mellan Beyfortus och placebo i den poolade analysen av studierna Phase2B och

MELODY [7]. Förebyggande effekt av Synagis har företaget baserat på den RRR som rapporterats mellan Synagis och placebo i en litteraturöversikt av Andabaka et al. [8].

Företagets antaganden avseende förebyggande effekt redovisas i tabell 5 nedan.

Tabell 5. Förebyggande effekt i företagets grundscenari

Preventiv behandling	Förebyggande effekt (RRR)
Beyfortus	79,5% (95% KI: 65,9% - 87,7%)
Synagis	51% (95% KI: 37% - 64%)

Täckningsgrad

Täckningsgraden för Beyfortus antas vara [--] procent hos barn som inte är aktuella för behandling med Synagis. Detta antagande baseras på täckningsgraden för [-----] [9]. Hos barn som är aktuella för behandling med Synagis antar företaget att täckningsgraden för Beyfortus och Synagis är [--] procent.

Skyddets varaktighet

Företaget antar att en dos Beyfortus resulterar i ett konstant skydd mot RSV-infektion under [--] månader ([--] dagar). Från och med månad [--] antas skyddet upphöra helt. Företaget menar att detta är ett konservativt antagande då man i MELODY-studien har uppmätt antikroppar hos barn ett år efter behandlingstillfället [10].

En dos Synagis antas medföra konstant skydd mot RSV-infektion under en månad. Maximalt fem doser ges och antalet doser beror på när under året barnet föds (se avsnitt 2.2.1).

Hälsorelaterade händelser

Effekten av respektive behandling genererar olika riskreduktion för att drabbas av hälsorelaterade händelser. Riskerna har beräknats som andelen av alla barn i respektive ålder som drabbas av respektive händelse på grund av en RSV-infektion.

Risk för sjukhusinläggning

Risken för sjukhusinläggning antas bero på barnets ålder (i månader). Risk för sjukhusinläggning hos barn som är aktuella för Synagis baseras på Neovius et al. (2011) [11]. För barn som inte är aktuella för behandling med Synagis har risken för sjukhusinläggning skattats med hjälp av Socialstyrelsens registerdata från [-----] samt RSV-säsongen [-----]. RSV-säsongerna 2019-2020 och 2020-2021 har exkluderats då företaget menar att dessa inte är representativa för en vanlig RSV-säsong till följd av Covid-19-pandemin. RSV-säsongen 2022-2023 har exkluderats då data endast fanns tillgängliga fram till februari 2023 och således inte omfattar hela RSV-säsongen.

Tabell 6. Genomsnittlig risk för sjukhusinläggning i företagets grundscenari

Patientgrupp	Genomsnittlig risk för sjukhusinläggning
Barn aktuella för Synagis	[--]%
Barn ej aktuella för Synagis	[--]%

Risk för inläggning på intensivvårdsavdelning

Risk för inläggning på intensivvårdsavdelning i samband med sjukhusinläggning har skattats med hjälp av [-----] års registerdata från Läkemiddelsverket [12]. Enligt företaget är det inte möjligt att skatta risk för inläggning på intensivvårdsavdelning genom att kombinera nyare data från det svenska intensivvårdsregistret och Socialstyrelsens registerdata. Detta då kodningen över medicinska verksamhetsområden (MVO) var bristfällig.

Tabell 7. Risk för inläggning på intensivvårdsavdelning i företagets grundscenari

Patientgrupp	Risk för inläggning på intensivvårdsavdelning
--------------	---

Barn aktuella för Synagis	[--]%
Barn ej aktuella för Synagis	[--]%

Risk för behandling i respirator

Risk för behandling i respirator i samband med sjukhusinläggning antas bero på barnets ålder (i månader). Risken har skattats med hjälp av Socialstyrelsens registerdata från [-----] samt från RSV-säsongen [-----].

Tabell 8. Risk för behandling i respirator i företagets grundscenario

Alder	Risk för behandling i respirator
0-2 månader	[--]%
3-5 månader	[--]%
6-8 månader	[--]%
9-11 månader	[--]%

Risk för besök hos akutmottagning eller vårdcentral

Enligt företaget saknas svenska data över risken för att behöva besöka en akutmottagning eller vårdcentral i samband med en RSV-infektion. Baserat på Thomas et al. (2021) antas den genomsnittliga risken för besök på akutmottagning uppgå till [--] procent för barn som är aktuella för Synagis respektive [--] procent för barn som inte är aktuella för Synagis [13]. Risken för besök på vårdcentral antas vara [--] procent för barn aktuella för Synagis respektive [--] procent för barn som inte är aktuella för Synagis [13].

Risk för öroninflammation

Baserat på Thomas et al. (2021) antas risken för att drabbas av akut öroninflammation i samband med sjukhusinläggning, besök hos primärvård eller akutmottagning uppgå till [--] procent hos barn aktuella för Synagis respektive [--] procent hos barn som inte är aktuella för Synagis [13].

Komplikationer

Effekten av respektive behandling genererar olika riskreduktion för att drabbas av komplikationer.

Risken för att behöva CPAP (behandling med positivt luftvägstryck) eller högflödesbehandling i samband med sjukhusinläggning baseras på registerdata från Socialstyrelsen. RSV-säsongerna 2019-2020 och 2020-2021 har exkluderats då företaget menar att dessa inte är representativa för en vanlig RSV-säsong till följd av Covid-19-pandemin. RSV-säsongen 2022-2023 har exkluderats då data endast fanns tillgängliga fram till februari 2023 och således inte omfattar hela RSV-säsongen.

Risken för att drabbas av återkommande väsande eller pipande andning i samband med sjukhusinläggning baseras på Li et al. (2022), där kostnadseffektiviteten av olika förebyggande strategier mot RSV-infektioner i Norge har utvärderats [14].

Företagets antaganden redovisas i tabell 9 nedan.

Tabell 9. Risk för komplikationer i företagets grundscenario

Patientgrupp	CPAP	Högflödesbehandling	Väsande andning, år 1	Väsande andning, år 2	Väsande andning, år 3
Barn aktuella för Synagis	[--]%	[--]%	[--]%	[--]%	[--]%
Barn ej aktuella för Synagis	[--]%	[--]%	[--]%	[--]%	[--]%

Mortalitet till följd av RSV-infektion

Med hjälp av data från Socialstyrelsen har företaget beräknat att risken för att ett barn under ett års ålder dör av en RSV-infektion uppgår till cirka [–] procent. Ett dödsfall antas i den hälsoekonomiska modellen medföra en förlust om cirka [–] kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs). QALY-förlusten baseras på amerikanska data för barn i åldern 0 till 15 år [15–17]. För åldrarna 16 och 84 år baseras QALY-förlusten på Burström et al. [18]. En genomsnittlig livslängd om cirka 83 år tillämpas, baserat på data från SCB [19].

TLV:s diskussion

TLV:s kliniska expert anser att företagets antaganden om täckningsgrad är rimliga. För barn som inte är aktuella för Synagis bör täckningsgraden vara ungefär densamma som för [-----]. [-----]. Expertens bedömning är att täckningsgraden för Synagis är [–] procent i Sverige samt att den borde vara lika stor med Beyfortus hos dessa barn då det endast krävs en injektion.

Det är en fördel att de risker för hälsorelaterade händelser som företaget skattat i huvudsak baseras på svenska data (Socialstyrelsen och Läkemedelsverket). Det medför dock osäkerhet att riskerna beräknats med hjälp av registerdata och inte randomiserade, kontrollerade studier. Bakomliggande orsaker till exempelvis en sjukhusinläggning i samband med RSV-infektion fångas inte upp i skattningarna.

Enligt TLV:s kliniska expert är företagets val av hälsorelaterade händelser relevanta, men skattningarna av risken för att drabbas av dessa är förenade med osäkerheter. Antalet barn som testar positivt för RSV har ökat då RSV numera ingår i ett kombinationsprov tillsammans med Covid-19 och influensa. Andelen barn som läggs in på sjukhus till följd av en RSV-infektion skiljer sig mellan olika delar av Sverige, där exempelvis tillgång till slutenvårdsplatser i relation till folkmängd spelar roll. Även föräldrarnas arbetssituation, oro och kulturella mönster påverkar. Inläggning på sjukhus och intensivvårdsavdelning är dock, enligt experten, bättre mått på sjukdomsburda än besök på akutmottagning eller hos öppenvården. Detta då skillnaden på tillgång till barnakutmottagningar och barnläkarmottagningar är stor inom landet.

Enligt TLV:s kliniska expert förekommer öroninflammation i samband med en RSV-infektion främst hos barn under två års ålder. Detta sker dock inte endast vid RSV, utan orsakas av generell slemhinnepåverkan i samband med övre luftvägsinfektioner. Väsande andning är ett vanligt mått på negativa resttillstånd efter en RSV-infektion. Det är dock inte helt klarlagt huruvida RSV orsakar väsande andning eller om infektionen främst utlöser symptom hos barn som sedan tidigare är känsliga och även får väsande andning i samband med efterföljande luftvägsinfektioner. Det är därmed, enligt TLV:s kliniska expert, osäkert i vilken utsträckning väsande andning kan förhindras med monoklonala antikroppar. Problemen kan utlösas av en annan luftvägsinfektion eller en RSV-infektion i ett senare skede.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets uppskattning av täckningsgrad samt risker för att drabbas av olika hälsorelaterade händelser i samband med RSV-infektion är osäkra. Mot bakgrund av detta presenterar TLV känslighetsanalyser där företagets antaganden varierar. TLV redovisar även känslighetsanalyser där den förebyggande effekten av Beyfortus och Synagis varierar efter respektive uppmätt konfidensintervall.

2.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Företaget har skattat livskvalitetsförluster till följd av olika hälsorelaterade händelser. Dessa appliceras som en engångshändelse i modellen och antas vara de samma oavsett patientgrupp och ålder. Livskvalitetsförlusterna till följd av händelser som inträffar under barnets första upplevda RSV-säsong baseras på Mao et al. (2023), en europeisk kohortstudie där vårdnadshavare skattat sina barns livskvalitet med hjälp av modifierad EQ-5D [20]. Livskvalitetsförlusterna till följd av komplikationer som inträffar efter en RSV-säsong baseras på Li et al. (2022),

där kostnadseffektiviteten av olika förebyggande strategier mot RSV-infektioner i Norge har utvärderats [14].

Företagets antaganden redovisas i tabell 10 nedan.

Tabell 10. Livskvalitetsförluster i företagets grundscenario

Händelse	QALY-förlust (total per händelse)	95% KI	Källa
Inläggning på sjukhus	[--]	[--] - [--]	Mao (2023)
Inläggning på intensivvårdsavdelning			
Behandling i respirator			
Besök på akutmottagning	[--]	[--] - [--]	Li (2022)
Besök hos vårdcentral			
Akut öroninflammation			
Återkommande väsande eller pipande andning (år 1)	[--]	[--] - [--]	Li (2022)
Återkommande väsande eller pipande andning (år 2)	[--]		
Återkommande väsande eller pipande andning (år 3)	[--]		

KI: konfidensintervall

TLV:s diskussion

TLV:s kliniska expert anser att inläggning på intensivvårdsavdelning och behandling i respirator torde ha störst påverkan på barns livskvalitet. Enligt experten är det tveksamt om livskvalitetsförluster till följd av öroninflammation och väsande andning bör inkluderas i den hälsoekonomiska analysen (se avsnitt 2.1.1).

TLV:s bedömning: TLV ser osäkerheter i företagets uppskattning av livskvalitetsförluster. Mot bakgrund av detta redovisar TLV en känslighetsanalys där inläggning på intensivvårdsavdelning och behandling i respirator har störst påverkan på livskvalitet. TLV redovisar även känslighetsanalyser där QALY-förlusterna varierar efter respektive konfidensintervall.

2.2 Kostnader och resursutnyttjande

2.2.1 Kostnader för läkemedlet

I tabell 11 nedan redovisas de läkemedel och förpackningar som är inkluderade i företagets hälsoekonomiska analys. Priset för Synagis är hämtat från TLV:s prisdatabas och utgörs av fastställt AUP.

Tabell 11. Läkemedelspriser

Läkemedel	Beredningsform	Styrka	Förpackningsstorlek	Pris
Beyfortus	Injektionsvätska	50 mg	1 st förfylld spruta	7 534 kr
		100 mg	1 st förfylld spruta	7 534 kr
Synagis	Injektionsvätska	100 mg	1 st injektionsflaska	7 922 kr

Rekommenderad dos av Beyfortus är 50 mg vid ett tillfälle för barn som väger mindre än fem kg respektive 100 mg vid ett tillfälle för barn som väger minst fem kg [21].

Rekommenderad dos av Synagis är 15 mg per kg kroppsvikt som ges en gång i månaden under RSV-säsongen. Då företaget antar att RSV-säsongen fortlöper under fem månader (december

till april) ges maximalt fem doser av Synagis per säsong. Hur många doser barnet får beror på när under året det föds.

Företaget har beräknat kostnaden per dos av Synagis genom att utgå från ett barn som väger fem kg vid dos ett och vars kroppsvikt har ökat till sju kg vid dos fem, se tabell 12 nedan. Antagandet baseras på Fernlund et al. (2020) där kostnadseffektiviteten av Synagis hos svenska barn med medfödda hjärtfel har utvärderats [22].

Tabell 12. Dosering av Synagis i företagets grundscenario

	Barnets vikt	Rekommenderad dos	Kostnad per dos (exkl. kassation)
Injektion 1	5 kg	75 mg	5 941 kr
Injektion 2	5,4 kg	81 mg	6 417 kr
Injektion 3	5,8 kg	87 mg	6 892 kr
Injektion 4	6,4 kg	96 mg	7 605 kr
Injektion 5	7 kg	105 mg	8 318 kr

I tabell 13 återfinns läkemedelskostnader per patient och doseringstillfälle i företagets grundscenario. Kostnaden för Synagis har beräknats som ett genomsnitt av de summerade kostnaderna för dos ett till fem som redovisas i tabellen ovan.

Tabell 13. Läkemedelskostnad per patient och doseringstillfälle i företagets grundscenario

Behandling	Dosering	Kostnad per patient och dos (exkl. kassation)
Beyfortus, barn <5 kg	50 mg vid ett tillfälle per RSV-säsong	7 534 kr
Beyfortus, barn ≥ 5 kg	100 mg vid ett tillfälle per RSV-säsong	
Synagis	15 mg/kg en gång per månad i maximalt 5 månader	7 034 kr

TLV:s diskussion

Av Synagis produktresumé framgår att en injektionsflaskas hållbarhet uppgår till tre år. Läkemedlet ska förvaras i kylskåp och i sin originalförpackning då det är ljuskänsligt [23]. Enligt TLV:s kliniska expert är företagets antagande om att förpackningar av Synagis delas mellan patienter rimligt. Där experten är verksam (Stockholm) kallas patienterna till mottagningen på särskilda dagar för att kunna spara på kostnader genom att dela på förpackningar.

TLV:s bedömning: Utifrån uppgifter i produktresumén och expertutlåtande bedömer TLV företagets antagande om att dela förpackningar av Synagis som rimligt. TLV redovisar en känslighetsanalys där patienter inte antas dela förpackningar av Synagis. Huruvida kostnader för kassation inkluderas eller ej har en begränsad inverkan på kostnad per vunnet QALY.

2.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Administreringskostnader

Företaget antar att administrering av Beyfortus och Synagis inte medför någon merkostnad, då injektionen ges i samband med ett schemalagt besök hos barnavårdscentralen (BVC) eller på förlossningsavdelningen.

Inläggning på sjukhus

Kostnaden för en dags sjukhusinläggning har företaget baserat på kostnaden för en omvårdnadsdag samt kostnaden för en omvårdnadsdag på neonatalavdelning i Södra

sjukvårdsregionens prislista från 2023. Baserat på registerdata från Socialstyrelsen antar företaget att en sjukhusinläggning varar i genomsnitt [--] dagar.

Tabell 14. Kostnad för sjukhusinläggning

	Barn aktuella för Synagis	Barn ej aktuella för Synagis
Total kostnad för en sjukhusinläggning	[--] kr	[--] kr

Inläggning på intensivvårdsavdelning

Kostnaden för en dags inläggning på intensivvårdsavdelning har företaget baserat på kostnaden för en omvårdnadsdag på neonatal-intensivvårdsavdelning i Södra sjukvårdsregionens prislista från 2023. Baserat på registerdata från Socialstyrelsen antar företaget att en intensivvårdsinläggning varar i genomsnitt [--] dagar. Vidare antar företaget att barn som intensivvårdas totalt vistas på sjukhus i genomsnitt [--] dagar. Detta antagande baseras på [-----] [22].

Tabell 15. Kostnad för inläggning på intensivvårdsavdelning

	Barn aktuella för Synagis	Barn ej aktuella för Synagis
Total kostnad för sjukhusinläggning + intensivvårdsavdelning	[--] kr	[--] kr

Behandling i respirator

Kostnaden för en dags inläggning på intensivvårdsavdelning med behandling i respirator har företaget baserat på NordDRG:s viktlista [24]. Baserat på registerdata från Socialstyrelsen antar företaget att behandling i respirator varar under [--] dagar. Vidare antar företaget att barn som intensivvårdas och behandlas i respirator totalt vistas på sjukhus under [--] dagar. Detta antagande baseras på [-----] [22].

Tabell 16. Kostnad för behandling i respirator

	Barn aktuella för Synagis	Barn ej aktuella för Synagis
Total kostnad för sjukhusinläggning + Intensivvårdsavdelning + behandling i respirator	[--] kr	[--] kr

Besök på akutmottagning och vårdcentral

Kostnader för besök på akutmottagning och öppenvård baseras på Södra sjukvårdsregionens prislista från 2023.

Tabell 17. Kostnad för besök på akutmottagning och vårdcentral

Händelse	Kostnad per händelse
Läkarbesök på akutmottagning	4 445 kr
Läkarbesök på vårdcentral	1 905 kr

Akut öroninflammation

Kostnaden för en akut öroninflammation antas motsvara kostnaden för ett besök hos vårdcentral enligt Södra sjukvårdsregionens prislista från 2023 samt kostnaden för en kur penicillin. Detta innebär en total kostnad om 2 030 kronor.

CPAP och högflödesbehandling

Kostnader för CPAP och högflödesbehandling baseras på Södra sjukvårdsregionens prislista från 2023 och NordDRG:s viktlista [24]. Baserat på registerdata från Socialstyrelsen antar

Dnr 4002/2022

företaget att behandling med CPAP varar under [--] dagar. Höglödesbehandling antas pågå under [--] dagar.

Tabell 18. Kostnad för CPAP och höglödesbehandling

Händelse	Kostnad per händelse
CPAP	[--] kr
Höglödesbehandling	[--] kr

Återkommande väsande eller pipande andning

Kostnaden för återkommande väsande eller pipande andning baseras på kostnaden för ett besök hos vårdcentral enligt Södra sjukvårdsregionens prislista från 2023 samt kostnaden för en Beta-2-stimulerare (inhalator). Baserat på Li et al. (2022) antar företaget att återkommande väsande eller pipande andning medför [--] årliga besök hos vårdcentralen [14]. Detta innebär en total kostnad om [--] kronor för år ett. Kostnaderna för år två och tre diskonteras med en årlig diskonteringsränta om tre procent.

2.2.3 Övriga direkta kostnader

Kostnader för dödsfall till följd av en RSV-infektion inkluderas inte i företagets grundscenario. Detta då kostnaderna som uppkommer i samband med dödsfallet anses vara indirekta kostnader i form av utebliven arbetsinkomst.

TLV:s diskussion

Enligt TLV:s kliniska expert ges Synagis på specialiserade neonatalmottagningar. Det är även, enligt experten, möjligt att de barn som idag får Synagis kan komma att få Beyfortus på neonatalmottagningar. För barn som inte är aktuella för Synagis kommer Beyfortus sannolikt att ges i samband med ett besök hos BVC eller på förlossningsavdelningen.

TLV:s bedömning: TLV finner inte anledning att bedöma företagets antaganden av kostnadsposter som orimliga. För att illustrera hur parametrarna påverkar resultatet i den hälsoekonomiska analysen redovisar TLV känslighetsanalyser där kostnaderna associerade med hälsorelaterade händelser varierar.

3 Resultat

3.1 Företagets grundscenario

3.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

- Företagets grundscenario utgår från en strategi där barn som föds under RSV-säsongen, barn som är upp till [-----] gamla när RSV-säsongen startar, samt spädbarn som idag får Synagis immuniseras med Beyfortus. Antalet barn som immuniseras med Beyfortus antas vara [--].
- Patientgrupp 1 (barn aktuella för behandling med Synagis) antas utgöra [--] procent av den totala patientpopulationen och patientgrupp 2 (barn ej aktuella för behandling med Synagis) antas utgöra [--] procent.
- Företaget redovisar en kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår som viktas för patientgrupp 1 och patientgrupp 2.

3.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

Företagets grundscenario på populationsnivå (114 000 barn varav [--] immuniseras med Beyfortus) redovisas i tabell 19 nedan.

Tabell 19. Resultat i företagets grundscenario, populationsnivå

	Beyfortus	Standard-behandling	Ökning/minskning
Läkemedelskostnad	[--] kr	[--] kr	[--] kr
Administreringskostnader	0 kr	0 kr	0 kr
Övriga vårdkostnader	[--] kr	[--] kr	[--] kr
Kostnader, totalt	[--] kr	[--] kr	[--] kr
Kostnader, totalt (individnivå)	5 756 kr	2 217 kr	3 539 kr
Förlust av kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	[--]	[--]	[--]
Förlust av kvalitetsjusterade levnadsår (QALYS) (individnivå)	0,0007	0,0016	0,0009
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			3 808 482 kr

3.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Tabell 20. Företagets känslighetsanalyser

Parameter	Grundscenario	Känslighetsanalys	Kostnad/QALY
Grundscenario			3 808 482 kr
Diskontering	3% kostnad och effekt	3% kostnad, 0% effekt	3 513 613 kr
		0%	3 511 592 kr
		5% kostnad, 5% effekt	4 037 714 kr
Effekt av Beyfortus hos barn ej aktuella för Synagis	79,5%	[--]	3 788 336 kr
Kostnad för dödsfall i samband med RSV-infektion	Inkluderas ej	Inkluderas	3 794 858 kr
Anhörigas livskvalitet	Inkluderas ej	Inkluderas	3 594 254 kr
Strategi	Barn som föds under RSV-säsongen, barn som är upp till [-----] gamla när RSV-säsongen startar samt spädbarn som idag får Synagis.	[--]	3 546 330 kr
		[--]	4 589 437 kr

3.2 TLV:s scenarioanalyser

I stället för ett grundscenario presenterar TLV tre scenarioanalyser:

- Scenarioanalys 1 motsvarar företagets grundscenario och utgår från en strategi där barn som föds under RSV-säsongen, barn som är upp till [-----] gamla när RSV-säsongen startar, samt spädbarn som idag får Synagis immuniseras med Beyfortus ([--] av 114 000 barn).
- Scenarioanalys 2 utgår från en strategi där barn som föds under RSV-säsongen, barn som är upp till [-----] gamla när RSV-säsongen startar, samt spädbarn som idag får Synagis immuniseras med Beyfortus ([--] av 114 000 barn)

- Scenarioanalys 3 utgår från en strategi där [-----]
-----] immuniseras med Beyfortus ([--]³ av 114 000 barn).

För att undersöka osäkerheter i den hälsoekonomiska analysen har TLV även genomfört ett flertal känslighetsanalyser. Dessa redovisas i avsnitt 3.2.2.

3.2.1 Resultatet i TLV:s scenarioanalyser

För strategin barn som föds under RSV-säsongen, barn som är upp till [-----] gamla när RSV-säsongen startar samt spädbarn som idag får Synagis överensstämmer resultatet i TLV:s scenarioanalys med företagets (se tabell 19 ovan).

TLV:s scenarioanalys för strategin barn som föds under RSV-säsongen, barn som är upp till [-----] gamla när RSV-säsongen startar samt spädbarn som idag får Synagis redovisas i tabell 21 nedan.

TLV:s scenarioanalys för strategin [-----]
-----] redovisas i tabell 22 nedan.

Tabell 21. Resultat i TLV:s scenarioanalys 2

	Beyfortus	Standard-behandling	Ökning/minskning
Läkemedelskostnad	[--] kr	[--] kr	[--] kr
Administreringskostnader	0 kr	0 kr	0 kr
Övriga vårdkostnader	[--] kr	[--] kr	[--] kr
Kostnader, totalt	[--] kr	[--] kr	[--] kr
Kostnader, totalt (individnivå)	5 235 kr	2 217 kr	3 018 kr
Förlust av kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	[--]	[--]	[--]
Förlust av kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs) (individnivå)	0,0008	0,0016	0,0008
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			3 546 330 kr

Tabell 22. Resultat i TLV:s scenarioanalys 3

	Beyfortus	Standard-behandling	Ökning/minskning
Läkemedelskostnad	[--] kr	[--] kr	[--] kr
Administreringskostnader	0 kr	0 kr	0 kr
Övriga vårdkostnader	[--] kr	[--] kr	[--] kr
Kostnader, totalt	[--] kr	[--] kr	[--] kr
Kostnader, totalt (individnivå)	7 408 kr	2 217 kr	5 191 kr
Förlust av kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	[--]	[--]	[--]
Förlust av kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs) (individnivå)	0,0005	0,0016	0,0011
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			4 589 437 kr

³ Täckningsgraden antas vara [--] procent hos barn ej aktuella för Synagis

3.2.2 TLV:s känslighetsanalyser

TLV bedömer att det råder osäkerhet kring företagets skattningar av risken för att drabbas av olika hälsorelaterade händelser i samband med en RSV-infektion. Även antaganden om livskvalitetsförlust i samband med händelserna är förenade med osäkerheter. För att undersöka hur justeringar av parametrarna påverkar resultaten presenterar TLV känslighetsanalyser som redovisas i tabell 23 till 25 nedan. Dessa illustrerar att antaganden om säsongstart för immunisering, förebyggande effekt av Beyfortus, risk för hälsorelaterade händelser och livskvalitetsförluster i samband med händelserna har stor inverkan på kostnaden per QALY.

För strategin barn som föds under RSV-säsongen, barn som är upp till [-----] gamla när RSV-säsongen startar samt spädbarn som idag får Synagis varierar kostnaden per QALY i TLV:s känslighetsanalyser mellan 2,9 och 5,5 miljoner kronor.

För strategin patientpopulationen barn som föds under RSV-säsongen, barn som är upp till [-----] gamla när RSV-säsongen startar samt spädbarn som idag får Synagis varierar kostnaden per QALY i TLV:s känslighetsanalyser mellan 2,7 och 5,2 miljoner kronor.

För [-----] varierar kostnaden per QALY i TLV:s känslighetsanalyser mellan 3,6 och 6,5 miljoner kronor.

I samtliga av TLV:s scenarioanalyser är kostnaden per QALY dominant för barn som med dagens behandlingsrekommendationer är aktuella för Synagis. Detta innebär att behandling med Beyfortus medför en bättre effekt och en lägre kostnad jämfört med Synagis.

Tabell 23. TLV:s känslighetsanalyser, scenarioanalys 1

Parameter	Grundscenario	Känslighetsanalys	Kostnad/QALY
Grundscenario			3 808 482 kr
Säsongstart för immunisering	December	November	3 719 730 kr
		Januari	4 571 278 kr
Storlek på patientgrupp 1 och 2	[--]% aktuella för Synagis	100% aktuella för Synagis	Dominant
		[--]% aktuella för Synagis	3 874 679 kr
		[--]% aktuella för Synagis	3 940 429 kr
		0% aktuella för Synagis	4 006 391 kr
Förebyggande effekt (Beyfortus)	79,5%	65,9% (lägre KI)	4 897 217 kr
		87,7% (övre KI)	3 317 969 kr
Förebyggande effekt (Synagis)	51%	37% (lägre KI)	3 782 391 kr
		64% (övre KI)	3 832 950 kr
Täckningsgrad hos barn ej aktuella för Synagis	[--]%	[--]%	3 784 044 kr
		[--]%	3 828 080 kr
Risk för sjukhusinläggning (inklusive intensivvårdsavdelning och respirator)	Företagets grundscenario	-20%	4 547 001 kr
		+20%	3 217 272 kr
Risk för besök hos akutmottagning och öppenvård	Företagets grundscenario	-20%	4 220 479 kr
		+20%	3 463 980 kr
Risk för komplikationer (återkommande väsande andning)	Företagets grundscenario	-20%	4 130 643 kr
		+20%	3 527 147 kr
QALY-förluster	Företagets grundscenario	QALY-förlust vid inläggning på intensivvårdsavdelning + respirator uppgår till [--]	3 696 766 kr
		Lägre KI	5 505 416 kr
		Övre KI	2 924 802 kr
Kostnader för kassation av Synagis	Exkluderas	Inkluderas	3 821 196 kr
Kostnader för hälsorelaterade händelser	Företagets grundscenario	-20%	4 036 003 kr
		+20%	3 580 961 kr

KI: konfidensintervall

Tabell 24. TLV:s känslighetsanalyser, scenarioanalys 2

Parameter	Grundscenario	Känslighetsanalys	Kostnad/QALY
Grundscenario			3 546 330 kr
Säsongsstart för immunisering	December	November	3 389 434 kr
		Januari	4 379 858 kr
Storlek på patientgrupp 1 och 2	[--]% aktuella för Synagis	100% aktuella för Synagis	Dominant
		[--]% aktuella för Synagis	3 617 583 kr
		[--]% aktuella för Synagis	3 688 402 kr
		0% aktuella för Synagis	3 759 497 kr
Förebyggande effekt (Beyfortus)	79,5%	65,9% (lägre KI)	4 589 309 kr
		87,7% (övre KI)	3 076 673 kr
Förebyggande effekt (Synagis)	51%	37% (lägre KI)	3 519 315 kr
		64% (övre KI)	3 571 688 kr
Täckningsgrad hos barn ej aktuella för Synagis	[--]%	[--]%	3 520 037 kr
Risk för sjukhusinläggning (inklusive intensivvårdsavdelning och respirator)	Företagets grundscenario	[--]%	3 567 420 kr
		-20%	4 281 363 kr
Risk för besök hos akutmottagning och öppenvård	Företagets grundscenario	+20%	2 962 827 kr
		-20%	3 913 758 kr
Risk för komplikationer (återkommande väsande andning)	Företagets grundscenario	+20%	3 236 521 kr
		-20%	3 860 982 kr
QALY-förluster	Företagets grundscenario	QALY-förlust vid inläggning på intensivvårdsavdelning + respirator uppgår till [--]	3 438 724 kr
		Lägre KI	5 170 865 kr
		Övre KI	2 711 628 kr
Kostnader för kassation av Synagis	Exkluderas	Inkluderas	3 559 428 kr
Kostnader för hälsorelaterade händelser	Företagets grundscenario	-20%	3 779 557 kr
		+20%	3 313 103 kr

KI: konfidensintervall

Tabell 25. TLV:s känslighetsanalyser, scenarioanalys 3

Parameter	Grundscenario	Känslighetsanalys	Kostnad/QALY
Grundscenario			4 589 437 kr
Säsongsstart för immunisering	December	November	4 622 466 kr
		Januari	5 291 853 kr
Storlek på patientgrupp 1 och 2	[--]% aktuella för Synagis	100% aktuella för Synagis	Dominant
		[--]% aktuella för Synagis	4 646 126 kr
		[--]% aktuella för Synagis	4 702 359 kr
		0% aktuella för Synagis	4 758 700 kr
Förebyggande effekt (Beyfortus)	79,5%	65,9% (lägre KI)	5 817 129 kr
		87,7% (övre KI)	4 035 765 kr
Förebyggande effekt (Synagis)	51%	37% (lägre KI)	4 564 712 kr
		64% (övre KI)	4 612 583 kr
Täckningsgrad hos barn ej aktuella för Synagis	[--]%	[--]%	4 568 490 kr
		[--]%	4 606 228 kr
Risk för sjukhusinläggning (inklusive intensivvårdsavdelning och respirator)	Företagets grundscenario	-20%	5 331 829 kr
		+20%	3 981 405 kr
Risk för besök hos akutmottagning och öppenvård	Företagets grundscenario	-20%	5 144 635 kr
		+20%	4 135 647 kr
Risk för komplikationer (återkommande väsande andning)	Företagets grundscenario	-20%	4 928 190 kr
		+20%	4 289 594 kr

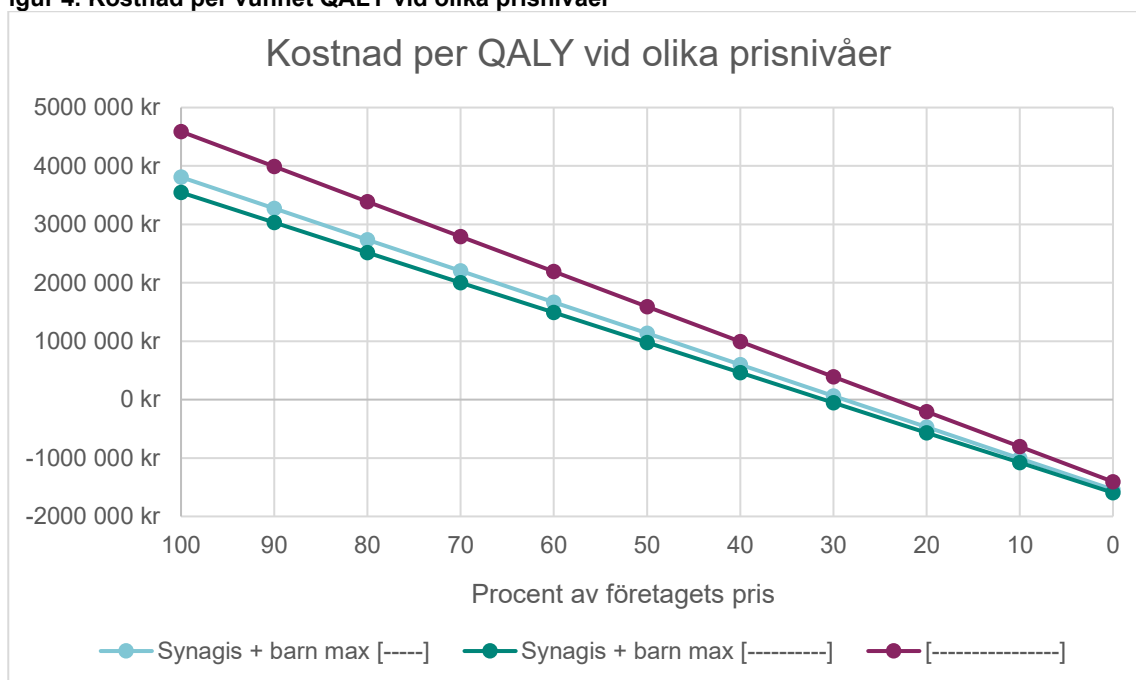
QALY-förluster	Företagets grundscenario	QALY-förlust vid inläggning på intensivvårdsavdelning + respirator uppgår till [--]	4 467 611 kr
		Lägre KI	6 475 601 kr
		Övre KI	3 569 103 kr
Kostnader för kassation av Synagis	Exkluderas	Inkluderas	4 601 639 kr
Kostnader för hälsorelaterade händelser	Företagets grundscenario	-20%	4 800 993 kr
		+20%	4 377 881 kr

KI: konfidensintervall

3.2.3 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer

I figur 4 presenteras kostnaden per QALY från TLV:s scenarioanalyser vid olika prisnivåer av Beyfortus. Vid en rabattnivå om cirka 70 respektive 80 procent är kostnaden per QALY dominant. Detta innebär att behandling med Beyfortus medför en bättre effekt och en lägre kostnad jämfört med Synagis och ingen preventiv behandling.

Figur 4. Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer



3.2.4 Osäkerhet i resultaten

TLV bedömer att det råder osäkerhet kring företagets skattningar av risken för att drabbas av olika hälsorelaterade händelser i samband med en RSV-infektion. Även antaganden om livskvalitetsförlust i samband med händelserna är förenade med osäkerheter. Resultatet är främst känsligt för antaganden om säsongstart för immunisering, storleken av förebyggande effekt av Beyfortus, risk för hälsorelaterade händelser och livskvalitetsförluster i samband med en RSV-infektion.

3.3 Budgetpåverkan

Företaget uppskattar att antalet barn aktuella för behandling med Beyfortus uppgår till [--] per år (gäller strategin barn som föds under RSV-säsongen samt barn som är upp till [-----] gamla när RSV-säsongen startar samt barn aktuella för behandling med Synagis). Täckningsgraden antas vara [--] procent hos barn som inte är aktuella för Synagis respektive [--] procent hos barn som är aktuella för Synagis. Förväntad försäljning uppgår då till [--] kronor per år.

3.4 Samlad bedömning av resultaten

TLV har utrett Beyfortus som prevention av sjukdom i nedre luftvägarna orsakad av respiratoriskt syncytialvirus (RSV) hos nyfödda och spädbarn under deras första RSV-säsong. Relevant jämförelsealternativ utgörs av Synagis (palivizumab) alternativt ingen preventiv behandling.

I TLV:s scenarioanalyser varierar kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) vid angivet pris mellan cirka 3,5 och 4,6 miljoner kronor.

TLV bedömer att det råder osäkerhet kring företagets skattningar av risken för att drabbas av olika hälsorelaterade händelser i samband med en RSV-infektion, då företagets antaganden inte baseras på randomiserade studier utan observerade data. Även antaganden om livskvalitetsförlust i samband med händelserna är förenade med osäkerheter. För att undersöka hur justeringar av företagets antaganden påverkar resultaten presenterar TLV även känslighetsanalyser. Dessa illustrerar att antaganden om säsongstart för immunisering, förebyggande effekt av Beyfortus samt risk för hälsorelaterade händelser och livskvalitetsförluster i samband med en RSV-infektion har stor inverkan på kostnaden per QALY.

4 Utvärdering från myndigheter i andra länder

I Spanien rekommenderas en dos Beyfortus till samtliga barn under sex månader. För barn under två år med underliggande sjukdom, och som löper stor risk att drabbas av allvarlig RSV-infektion, rekommenderas en dos årligen [25].

I Frankrike är Beyfortus subventionerat för alla spädbarn inför sin första RSV-säsong [26]. I USA rekommenderas rutinmässig användning av Beyfortus till spädbarn yngre än åtta månader som är födda eller går in i sin första RSV-säsong samt till barn i åldern åtta till 19 månader som löper ökad risk för allvarlig RSV-sjukdom och som går in i sin andra RSV-säsong [27].

5 Referenser

- [1] Läkemedelsverket, ”Läkemedel vid infektioner med respiratoriskt syncytialvirus (RSV-infektioner) – behandlingsrekommendation,” 2015. Available: <https://www.lakemedelsverket.se/48d88b/globalassets/dokument/behandling-och-forskrivning/behandlingsrekommendationer/behandlingsrekommendation/behandlingsrekommendation-handlaggning-av-rsv-infektioner.pdf>
- [2] Folkhälsomyndigheten, ”RSV-säsongen 2020-2021,” 2021. Available: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/globalassets/statistik-uppfoljning/smittsamma-sjukdomar/veckorapporter-rsv/rsv-sasongen-2020-2021-uppdaterad-210617.pdf>
- [3] Folkhälsomyndigheten, ”RSV-säsongen 2021-2022,” 2022. Available: https://www.folkhalsomyndigheten.se/globalassets/statistik-uppfoljning/smittsamma-sjukdomar/veckorapporter-rsv/rsv-sasongen-2021-2022_final_uppdaterat-12-aug.pdf
- [4] Folkhälsomyndigheten, ”Säsongssammanfattning RS-virus 2022-2023,” 2023. Available: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/globalassets/statistik-uppfoljning/smittsamma-sjukdomar/veckorapporter-rsv/rsv-sasongen-2022-2023.pdf>
- [5] European Medicines Agency, ”Assessment report: Beyfortus,” 2022. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/beyfortus-epar-public-assessment-report_en.pdf

- [6] Statistikmyndigheten (2023, 2023-06-29). Befolkningsstatistik. Available: <https://www.scb.se/hitta-statistik/statistik-efter-amne/befolkning/befolknings-sammansattning/befolkningsstatistik/>
- [7] E. A. F. Simões, S. A. Mahdi, W. J. Muller, V. Atanasova, M. Bosheva, F. Cabañas, et al., “Efficacy of nirsevimab against respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in preterm and term infants, and pharmacokinetic extrapolation to infants with congenital heart disease and chronic lung disease: a pooled analysis of randomised controlled trials,” *Lancet Child Adolesc Health*, vol. 7, pp. 180–189, Mar 2023.
- [8] T. Andabaka, J. W. Nickerson, M. X. Rojas-Reyes, J. D. Rueda, V. Bacic Vrca, B. Barsic, “Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children,” *Evid Based Child Health*, vol. 8, pp. 2243–2376, Nov 2013.
- [9] [-----

-----].
- [10] L. L. Hammitt, R. Dagan, Y. Yuan, M. Baca Cots, M. Bosheva, S. A. Madhi, et al., “Nirsevimab for prevention of RSV in healthy late-preterm and term infants,” *N Engl J Med*, vol. 386, pp. 837–846, Mar 2022.
- [11] K. Neovius, K. Buesch, K. Sandström, M. Neovius, “Cost-effectiveness analysis of palivizumab as respiratory syncytial virus prophylaxis in preterm infants in Sweden,” *Acta Paediatrica*, vol. 100, pp. 1306–1314, Oct 2011.
- [12] Läkemedelsverket, ”Läkemedel vid infektioner med respiratoriskt syncytialvirus (RSV-infektioner) – bakgrundsdokumentation,” 2015. Available: <https://www.lakemedelsverket.se/48d883/globalassets/dokument/behandling-och-forskrivning/behandlingsrekommendationer/bakgrundsdokument/bakgrundsdokumentation-handlaggning-av-rsv-infektioner.pdf>
- [13] E. Thomas, J-M. Mattila, P. Lehtinen, T. Vuorinen, M. Waris, T. Heikkinen, ”Burden of respiratory syncytial virus infection during the first year of life,” *J Infect Dis*, vol. 223, pp. 811–817, Mar 2021.
- [14] X. Li, J. Bilcke, L. Vázquez Fernández, L. Bont, L. Willem, T. Wisløff, et al., “Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus disease prevention strategies: maternal vaccine versus seasonal or year-round monoclonal antibody program in Norwegian children,” *J Infect Dis*, vol. 226, pp. S95–S101, Aug 2022.
- [15] B. Janssen, A. Szende, “Chapter 3: Population norms for the EQ-5D,” in A. Szende, B. Janssen, J. Cabases, “Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D [Internet]”. 2014, Dordrecht, Springer.
- [16] E. Arias, M. Heron, J. Xu, “United States life tables, 2014,” *Natl Vital Stat Rep*, vol. 66, pp. 1–64, 2017.
- [17] D. Hodgson, K. E. Atkins, M. Baguelin, J. Panovska-Griffiths, D. Thorrynton, A. J. van Hoek, et al., “Estimates for quality of life loss due to Respiratory Syncytial Virus,” *Influenza Other Respi Viruses*, vol. 14, pp. 19–27, 2020.
- [18] K. Burström, M. Johannesson, F. Diderichsen, ”Health-related quality of life by disease and socio-economic group in the general population in Sweden,” *Health Policy*, vol. 55, pp. 51–69, Jan 2001.
- [19] SCB (2023, 2023-09-15). Återstående medellivslängd vid födseln och vid 65 år efter kön 1970-2022 samt framskrivning 2023-2070. Available: <https://www.scb.se/hitta-statistik/statistik-efter-amne/befolkning/befolkningsframskrivningar/befolkningsframskrivningar/pong/tabell-och-diagram/aterstaende-medellivslangd-vid-fodelsen-och-vid-65-ar-efter-kon-samt-framskrivning/>

- [20] Z. Mao, X. Li, Z. Dacosta-Urbieta, M-N. Billard, J. Wildenbeest. K. Korsten, et al., ” Economic burden and health-related quality-of-life among infants with respiratory syncytial virus infection: a multi-country prospective cohort study in Europe,” *Vaccine*, vol. 41, pp. 2707–2715, 17 Apr 2023.
- [21] Produktresumé ”Beyfortus,” 2022. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/beyfortus-epar-product-information_sv.pdf
- [22] [-----
-----].
- [23] Produktresumé ”Synagis,” 2009. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/synagis-epar-product-information_sv.pdf
- [24] Socialstyrelsen (2022, 2023-07-11). Viktlistor för NordDRG. Available: <https://www.socialstyrelsen.se/statistik-och-data/klassifikationer-och-koder/drg/viktlistor/>
- [25] F. J. Álvarez García, M. J. Cilleruelo Ortega, J. Álvarez Aldeán, M. Garcés-Sánchez, E. Garrote Llanos, A. I. de Arce, et al., ” Immunisation schedule of the Spanish Association of Paediatrics: 2023 recommendations,” *Anales Ped (Engl Ed)*, vol. 98, pp. e1–e10, Jan 2023.
- [26] HAS (2023, 2023-09-21). AVIS SUR LES MEDICAMENTS nirsévimab BEYFORTUS 50 et 100 mg, solution injectable en seringue préremplie Primo-inscription. Available: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20356_BEYFORTUS_PIC_INS_AvisDef_CT20356.pdf
- [27] CDC (2023, 2023-09-21). CDC Recommends a Powerful New Tool to Protect Infants from the Leading Cause of Hospitalization. Available: <https://www.cdc.gov/media/releases/2023/p-0803-new-tool-prevent-infant-hospitalization-.html>