

Medicinrådets vurdering af nirsevimab som forebyggende behandling af RSV-infektion hos spædbørn født til termin

Vur



Dokumentoplysninger

Godkendt 17. december 2025

Ikrafttrædelsesdato 17. december 2025

Dokumentnummer 232818

Versionsnummer 2.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Nirsevimab (Beyfortus)

Indikation Nirsevimab er indiceret til at forebygge respiratorisk syncytialvirus (RSV)-sygdom i nedre luftveje hos nyfødte og spædbørn i løbet af deres første RSV-sæson.

Lægemiddelfirma Sanofi

ATC-kode J06BD08

Sagsbehandling

Proces 18-ugers proces

Anmodning modtaget fra ansøger 9. februar 2024

Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden 26. september 2024

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 12. november 2024

Rådets anbefaling 17. december 2025 (raske spædbørn født til termin)

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 15 uger og 2 dage (77 arbejdsdage)
Der var clock-stop i sagen fra den 4. juli - 26. september 2024, da ansøgningen ikke var fyldestgørende og igen fra den 18. december 2024 - 29. - 5. december 2025, fordi Rådet ønskede yderligere prisforhandlinger med Sanofi.

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende infektionssygdomme hos børn



©Medicinrådet, 2025
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 18. december 2025



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet nirsevimab til forebyggelse af RS-virus hos spædbørn.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Sanofi.

Nirsevimab blev første gang vurderet på rådsmødet i januar 2025. Rådet anbefalede nirsevimab til for tidligt fødte (præmature) spædbørn og spædbørn i særlig risiko i deres første RSV-sæson, men vurderingen blev sat i clock-stop for spædbørn født til termin, fordi Medicinrådet afventede Sundhedsstyrelsens beslutning vedrørende maternal vaccination med Abrysvo til samme population.

Fra 1. oktober 2025 har Sundhedsstyrelsen anbefalet maternal vaccination med Abrysvo til gravide. Vaccinen tilbydes til gravide, som har termin i juli, til og med marts.

Der har været behov for at opdatere vurderingsrapporten for spædbørn født til termin grundet tilgængeligheden af nyere data. Medicinrådet har foretaget følgende opdateringer i den sundhedsøkonomiske analyse:

- Indlæggelsestallene, fordelingen af RSV-tilfælde henover året og sæsonstart er opdateret med data for sæson 2024/2025
- Lægemiddeludgifterne er opdateret grundet et nyt pristilbud
- Dækningsgraden er opdateret for at tage højde for, at vaccination med Abrysvo er blevet implementeret

Analyserne for præmature spædbørn og spædbørn i særlig risiko for et alvorligt sygdomsforløb er ikke opdateret, da nirsevimab allerede er anbefalet til denne gruppe af spædbørn. Medicinrådet har eksplicit beskrevet de steder, hvor vurderingsrapporten er opdateret.

Respiratorisk syncytialvirus

Respiratorisk syncytialvirus (RSV) er en almindeligt forekommende luftvejsvirus, som kommer i årlige epidemier, typisk i vinterhalvåret. I de fleste tilfælde fører virussen til øvre luftvejsinfektioner med milde til moderate symptomer, mellemørebetændelse eller strubebetændelse [1]. Hos 25-40 % af førstegangsinficerede spædbørn spredes infektionen dog til de nedre luftveje og fører til bronkiolitis eller lungebetændelser (pneumoni) [1]. Hos de mindste spædbørn ses på grund af hævelse og slim i luftvejene tendens til pause i vejrtrækning (apnø), og der kan som følge af problemer med at die opstå dehydrering og udtrætning med påvirket bevidsthed. Der ses hurtig og besværet vejrtrækning, karakteristisk hosten og hvæsen, som kan føre til alvorligt vejrtrækningsbesvær med behov for hospitalsindlæggelse. Behandlingen er understøttende med afhjælpning af slimophobning, sondeernæring og respirationsstøtte



i form af ilttilskud, nasal CPAP (behandling med vedvarende overtryk i luftvejene, *Continuous Positive Airway Pressure*), highflow (behandling med fugtet og opvarmet luft med øget iltindhold) og respirator, afhængigt af alvorlighed.

Fordi RSV kommer i epidemier, opstår der et stort pres på hospitalernes børneafdelinger, når mange spædbørn har behov for indlæggelse og understøttende behandling i samme periode. Når sæsonen starter, isolerer man børn enkeltvis, men i løbet af epidemien kohorteisolerer man børn med RSV på grund af mangel på plads og ressourcer. Det er vanskeligt for de enkelte afdelinger at sikre tilstrækkeligt sundhedsfagligt personale, og det tilgængelige personale oplever stor belastning i perioden.

I Danmark fødtes 57.469 børn i 2023. Et dansk populationsstudie fra 2012 viste, at i Danmark indlægges 2,8 % af børn mindst én gang før 2-årsalderen med RSV-infektion [2]. I RSV-sæsonen 2023/24 var antallet af indlæggelser som følge af RSV 1402, heraf flest hos de yngste børn på 0-5 måneder (se Tabel A).

Tabel A. Antal fødsler, indlæggelser og dødsfald som følge af RSV fra 2019-2024 [3,4]

Sæson	Antal fødsler [§]	Bekræftede tilfælde pr. aldersgruppe		Antal indlæggelser pr. aldersgruppe		Antal dødsfald pr. aldersgruppe	
		0-5 måneder	6-11 måneder	0-5 måneder	6-11 måneder	0-5 måneder	6-11 måneder
2023/24	57.469	2291	1131	1098	304	0	0
2022/23	58.430	2897	1101	1447	357	0	0
2021/22	63.473	2958	1403	1586	373	1	0
2020/21*	60.937	4	0	3	0	0	0
2019/20	61.167	1405	590	825	275	1	0

§ Antal fødsler angiver antallet af levendefødte for det første år i kolonnen "sæson".

* I sæsonen 2020/21 var antallet af tilfælde meget lavt som følge af samfundsnedlukningen under covid19-pandemien.

I Danmark resulterer RSV hos børn sjældent i dødsfald. I perioden fra sæson 2019/20 frem til sæson 2023/24 (5 sæsoner) døde to børn under 1 år [3], mens der i perioden 2010-2015 døde 5 børn som følge af RSV-sygdom.

Børn, som er for tidligt fødte og børn med alvorlig komorbiditet, har øget risiko for et alvorligt forløb ved RSV-infektion. Antallet af for tidligt fødte børn (født < 37. gestationsuge) i år 2023 var 3350 svarende til 5,9 % af alle nyfødte.

Nirsevimab

Nirsevimab er en profylaktisk behandling, som kan gives til alle spædbørn forud for deres første RSV-sæson for at forebygge infektion med RSV. Nirsevimab er et monoklonalt antistof, som binder sig til RS-viruspartikler og forhindrer, at de trænger ind i værtscellen. Nirsevimab har en forlænget halveringstid sammenlignet med tidligere



markedsførte monoklonale antistoffer mod RSV, hvorfor det kun er nødvendigt at behandle med en enkelt dosis pr. sæson. Den anbefalede dosis af nirsevimab er en enkeltdosis på 50 mg, som administreres intramuskulært til spædbørn med en legemsvægt < 5 kg, og en enkeltdosis på 100 mg, som administreres intramuskulært til spædbørn med en legemsvægt ≥ 5 kg [5]. Nirsevimab bør administreres umiddelbart før starten af RSV-sæsonen eller fra fødslen til spædbørn født i RSV-sæsonen [5].

Nuværende behandling i Danmark

Der findes ingen behandling, som kan kurere sygdommen, og behandlingen består udelukkende af understøttende behandling. Det er muligt at forebygge sygdom ved brug af antistof eller vaccine.

Antistof

Til børn, som er i særlig risiko for et alvorligt forløb ved en RSV-infektion, anbefales i dansk klinisk praksis profylakse mod RSV-infektion med nirsevimab eller palivizumab. I dag anvendes kun palivizumab, fordi nirsevimab ikke er tilgængeligt. Populationen omfatter præmature børn med alvorlige kroniske lungesygdomme eller hjertesygdomme, som påvirker deres blodkredsløb. Palivizumab har en kort halveringstid (ca. 1 måned), og det er nødvendigt at behandle med palivizumab løbende igennem RSV-sæsonen for at opretholde immunitet. I Danmark behandles ca. 150 børn årligt med palivizumab.

Vaccine

I august 2023 godkendte EMA vaccinen Abrysvo til passiv beskyttelse mod sygdom i de nedre luftveje forårsaget af RSV hos spædbørn fra fødslen til 6-månedersalderen efter immunisering af moderen under graviditeten. Vaccinen administreres som en enkelt dosis på 0,5 ml intramuskulært til den gravide kvinde mellem graviditetsuge 24 og 36. Beskyttelsen af spædbarnet skyldes, at antistoffer mod RSV, som moderen danner som følge af vaccinen, overføres til barnet gennem moderkagen inden fødslen. Post-hoc analyser har vist, at vaccinen er mere effektiv, hvis den administreres ved graviditetsuge 28 eller senere. Hvis vaccinen indføres i Danmark, vil man sandsynligvis administrere vaccinen i graviditetsuge 32.

Effekt og sikkerhed

Medicinrådets vurdering af nirsevimab er baseret på direkte sammenligninger med placebo, indirekte sammenligning med vaccinen Abrysvo, og en narrativ sammenligning med antistoffet palivizumab. Der indgår i alt 6 randomiserede studier samt et systematisk review.

Vurderingen er inddelt i tre populationer med tilhørende komparatorer (se gennemgang nedenfor). For hver population er effekten vurderet ved antallet af lægetilsete RSV-infektioner i de nedre luftveje samt hospitalsindlæggelser som følge af RSV-infektion i de nedre luftveje. For begge effektmål blev RSV-infektion påvist ved en PCR-test og en objektiv undersøgelse.



Effekt af nirsevimab versus placebo hos spædbørn, som er født til termin eller er sent præmature (født $\geq$ 35. gestationsuge)

For spædbørn født til termin eller sent præmature (født i graviditetsuge 35 eller senere) er placebo en af to relevante komparatorer, fordi der i dag ikke gives profylaktisk behandling til raske spædbørn. Vurderingen til denne population er baseret på to randomiserede studier, hvor spædbørn modtog nirsevimab eller placebo som forebyggende behandling i eller umiddelbart inden RSV-sæson. Resultaterne fremgår af Tabel B.

Tabel B. Resultater for nirsevimab vs. placebo hos spædbørn født til termin og sent præmature 150 dage efter injektion

	Nirsevimab n/N i hvert studie	Placebo n/N i hvert studie	Absolut risikoreduktion	Relativ risiko
Lægetilsete RSV- infektioner (undersøgt i ét studie)	24/2009	54/1003	4,19 %	0,22 (95 % CI: 0,14; 0,36)
Hospitalsindlæg- gelser som følge af RSV-infektion (undersøgt i to studier)	7/3434 9/2009	41/3434 20/1003	1,08 %*	0,20 (95 % CI: 0,11; 0,34)

*Baseret på den poolede population.

Medicinrådet vurderer, at nirsevimab er effektivt til at reducere antallet af spædbørn, som på grund af RSV-infektioner skal tilses af en læge, og antallet af spædbørn, hvor RSV-infektion fører til hospitalsindlæggelse.

Effekt af nirsevimab versus Abrysvo hos spædbørn, som er født til termin eller er sent præmature (født $\geq$ 35. gestationsuge)

For spædbørn født til termin eller sent præmature er den materielle vaccine Abrysvo inddraget som komparator, fordi det er en mulig fremtidig behandling. Vurderingen af nirsevimab vs. Abrysvo er baseret på en netværksmetaanalyse, hvor der indgår to studier af nirsevimab og ét studie af Abrysvo.

I studierne af Abrysvo blev de gravide kvinder vaccineret ved graviditetsuge 24 eller senere. Efterfølgende har resultaterne fra studierne vist, at effekten er mindre hos spædbørn født af kvinder, der blev vaccineret mellem uge 24 og 28 sammenlignet med senere i graviditeten. Hvis vaccinen indføres i dansk praksis, vil man give den på et tidspunkt efter uge 28 for at opnå bedst mulig beskyttelse. I sammenligningen mellem nirsevimab og Abrysvo er derfor præsenteret to analyser: én baseret på populationen af spædbørn født af kvinder, som blev vaccineret ved uge 28 eller senere, og én baseret på spædbørn født af kvinder, som blev vaccineret ved uge 24 eller senere (Tabel C). Medicinrådet lægger vægt på analysen, hvor vaccinen blev administreret ved uge 28 eller senere. Resultater for denne subpopulation er ikke tilgængelige for effektmålet ”Hospitalsindlæggelser som følge af RSV-infektioner i de nedre luftveje”.



For dette effektmål indgår derfor spædbørn født af kvinder, som blev vaccineret ved uge 24 eller senere.

Tabel C. Resultater for den sammenlignende analyse for nirsevimab vs. Abrysvo hos spædbørn født til termin eller sent præmature 150 dage efter injektion (nirsevimab) eller fødsel (Abrysvo).

For effektmålet lægetilsete RSV-infektioner i de nedre luftveje indgår for Abrysvo i første række kun resultater for spædbørn født af kvinder, som blev vaccineret i graviditetsuge 28 eller senere. I anden række (*kursiv*) indgår resultater for Abrysvo for spædbørn født af kvinder, som blev vaccineret fra uge 24 og frem. Medicinrådet lægger vægt på analysen, hvor vaccinen blev administreret ved uge 28. eller senere.

	Nirsevimab		Abrysvo		Absolut risikoreduktion (intervention vs. placebo)*	Relativ risiko (nirsevimab vs. Abrysvo)
	n/N i hvert studie		n/N i hvert studie			
	Nirsevimab	Placebo	Abrysvo	Placebo		
Lægetilsete RSV-infektioner (Abrysvo: for vaccination ved uge 28 eller senere)	24/2009	54/1003	18/2605	76/2614	Nirsevimab vs. placebo: 4,2 % Abrysvo vs. placebo: 4,1 %	0,934 (95 % CI: 0,465 til 1,875)
Lægetilsete RSV-infektioner i de nedre luftveje (Abrysvo: for vaccination ved uge 24 eller senere)	24/2009	54/1003	47/3495	99/3480	Nirsevimab vs. placebo: 4,1 % Abrysvo vs. placebo: 3,1 %	0,583 (95 % CI: 0,312 til 1,089)
Hospitalsindlæggelser som følge af RSV-infektion (Abrysvo: for vaccination ved uge 24 eller senere)	9/2009 og 7/3434	20/1003 og 41/3434	17/3495	39/3480	Nirsevimab vs. placebo: 1,51 % Abrysvo vs. placebo: 1,06 %	0,453 (95 % CI: 0,204 til 1,005)

*Baseret på tal fra netværksmetaanalysen

Nirsevimab og Abrysvo er begge effektive til at nedbringe antallet af lægetilsete RSV-infektioner og hospitalsindlæggelser som følge af RSV-infektioner. For effektmålet lægetilsete RSV-infektioner i de nedre luftveje viste den sammenlignende analyse, at effekten af de to behandlinger var meget ens, når resultater for spædbørn født af kvinder, som blev vaccineret ved gestationsuge 28 eller senere, blev anvendt.



For effektmålet hospitalsindlæggelser var analysen baseret på den fulde population af spædbørn i studiet af Abrysvo. 25 % af kvinderne i studiet var vaccineret mellem uge 24 og 28, og effekten af Abrysvo forventes derfor at være underestimeret i denne analyse. Medicinrådet vurderer, at det er meget sandsynligt, at Abrysvo vil have en bedre effekt vedr. effektmålet hospitalsindlæggelser, hvis vaccinen administreres på et tidspunkt efter uge 28, på samme måde som for effektmålet lægetilsete RSV-infektioner. Medicinrådet vurderer samlet set, at der er ensartet effekt af nirsevimab og Abrysvo.

Behandlingernes effekt aftager gradvist, fordi antistofferne nedbrydes. Nirsevimab og Abrysvo har hhv. en virkningstid på 5 og 6 måneder. Derfor har det stor betydning for lægemidlernes effekt, hvordan et immuniseringsprogram tilrettelægges. Hvis immuniseringen gives i et helårsprogram til alle nyfødte/gravide, vil immuniteten gradvist være aftaget for en andel af spædbørnene, inden RSV-sæsonen starter, eller spædbørnene vil kun være beskyttet i den første del af RSV-sæsonen, før effekten af immuniseringen er aftaget. Effekten i den samlede population vil derfor ikke være den samme, som er set i studierne.

For at opnå maksimal beskyttelse kan et immuniseringsprogram for nirsevimab tilrettelægges, således at spædbørn, som fødes i sæsonen, immuniseres umiddelbart efter fødslen, mens spædbørn, som fødes udenfor RSV-sæsonen, immuniseres i et catch-up-program umiddelbart inden RSV-sæsonen. Dette er ikke muligt for Abrysvo, fordi vaccinationstidspunktet ikke kan udskydes i forhold til RSV-sæsonen.

Effekt af nirsevimab versus placebo hos præmature spædbørn (født ≤ 34. gestationsuge)

For præmature spædbørn er placebo den relevante komparator, fordi ellers raske præmature spædbørn ikke modtager profylakse i dag. Den maternelle vaccine er ikke en relevant komparator til denne patientgruppe, fordi præmature spædbørn fødes, før moderen kan nå at blive vaccineret, eller før antistoffer er overført fra moderen til barnet.

Tabel D. Resultater for nirsevimab vs. placebo hos præmature spædbørn 150 dage efter injektion.

	Nirsevimab antal hændelser/total i hvert studie	Placebo antal hændelser/total i hvert studie	Absolut risikoreduktion	Relativ risiko
Lægetilsete RSV- infektioner	25/969	46/484	6,71 %	0,27 (95 % CI: 0,17; 0,44)
Hospitalsindlæggels er som følge af RSV- infektion	8/969 og 4/567	20/484 og 17/541	2,83 %	0,21 (95 % CI: 0,12; 0,40)



Medicinrådet vurderer, at profylaktisk behandling med nirsevimab er effektivt til at reducere antallet af RSV-infektioner, som fører til lægebesøg, og antallet af infektioner, der fører til hospitalsindlæggelser hos præmature spædbørn. Den relative risikoreduktion er sammenlignelig med resultaterne for spædbørn født til termin og sent præmature, men den absolutte risikoreduktion er større, fordi der er flere hospitalsindlæggelser og infektioner, som skal tilses af en læge hos de præmature børn.

Effekt af nirsevimab vs. palivizumab hos børn, der er kandidater til palivizumab-behandling

Børn som er i særlig risiko for et alvorligt forløb ved RSV-infektion, fordi de har alvorlige kroniske lungesygdomme eller hjertesygdomme oftest som følge af for tidlig fødsel, modtager i dag profylaktisk behandling med palivizumab. Den materielle vaccine er ikke en relevant komparator til denne population, fordi hovedparten af populationen er for tidligt fødte børn, som ikke ville opnå beskyttelse inden fødslen.

Nirsevimab vs. palivizumab er undersøgt til børn i særlig risiko i et mindre sikkerhedsstudie, som ikke har styrke til at påvise effekten af lægemidlerne. For at belyse effekten af palivizumab inddrager Medicinrådet et systematisk review fra Cochrane Database of Systematic Reviews af Garegnani et al. fra 2021 [6], der gennemgår effekten af palivizumab. Sammenlignet med placebo/ingen forebyggende behandling reducerede palivizumab risikoen for hospitalsindlæggelse som følge af RSV-infektion ved to-års opfølgning (relativ risiko (95 % CI): 0,44 (0,30; 0,64)) (høj sikkerhed for evidensen). Effekten af nirsevimab er ikke undersøgt yderligere til denne population. Studierne af nirsevimab hos raske præmature spædbørn og hos spædbørn født til termin viste en relativ risiko for hospitalsindlæggelse på hhv. 0,21 (95 % CI: 0,12; 0,40) og 0,20 (95 % CI: 0,11; 0,34) sammenlignet med placebo. Medicinrådet finder det sandsynligt, at nirsevimab også vil være effektivt til at reducere risikoen for hospitalsindlæggelse hos populationen af spædbørn i særlig risiko, om end det er uvist, om effekten er større eller mindre end hos de øvrige populationer. Medicinrådet vurderer, at det er sandsynligt, at nirsevimab ikke har en dårligere effekt end palivizumab til denne subpopulation og vurderer, at nirsevimab kan erstatte palivizumab til disse patienter.

Sikkerhed

De mest almindelige uønskede hændelser ved behandling med nirsevimab var udslæt, feber og reaktioner på injektionsstedet, som ikke var alvorlige. For Abrysvo sås ligeledes reaktioner på injektionsstedet samt hovedpine og myalgi, som var kortvarige (2-3 dage). Der blev registreret et højt antal af alvorlige uønskede hændelser i både interventions- og komparatorarmene i studierne, men hændelserne var forskelligartede, og Medicinrådet vurderer, at behandlingerne ikke leder til en øget forekomst af alvorlige uønskede hændelser. Medicinrådet vurderer ikke, at der er betydende forskel i sikkerhed mellem behandlingerne. Bivirkningsprofilerne for nirsevimab og palivizumab var ensartede.

Der er rapporteret om numerisk flere for tidlige fødsler hos kvinder, der er blevet vaccineret med Abrysvo sammenlignet med placebo. EMA har konkluderet, at der ikke er øget risiko for tidlig fødsel ved vaccination med Abrysvo, men FDA anbefaler kun vaccination mellem graviditetsuge 32 og 36 for at reducere risikoen for for tidlige fødsler.



Omkostningseffektivitet

Medicinerådet præsenterer fire overordnede analyser. Disse følger subgrupper og komparatorer som beskrevet under "Effekt og sikkerhed".

Tidshorisonten for alle analyserne er 12 måneder, svarende til en hel årgang af spædbørn. Medicinerådet antager, at RSV-sæsonen varer 5 måneder, fra oktober til og med februar i analyserne for præmature spædbørn og spædbørn i særlig risiko for et alvorligt forløb. I Medicinerådets opdaterede analyse for spædbørn født til termin er RSV-sæsonen i stedet fra november til og med marts baseret på data fra sæson 2024/2025. Effekten af nirsevimab modelleres på baggrund af direkte sammenligninger med placebo, indirekte sammenligning med vaccinen Abrysvo og en narrativ sammenligning med antistoffet palivizumab.

- I analysen benyttes *real-world-data* om indlæggelser og besøg ved praktiserende læge fra Statens Serum Institut og Sundhedsstyrelsen til at modellere sygdomsrelaterede hændelser, der opstår som følge af RSV-infektion hos spædbørn. Disse kombineres med data fra ansøgers netværksmetaanalyser af resultater fra kliniske studier for at modellere effekten af nirsevimab, Abrysvo og palivizumab i dansk klinisk praksis. Herudover benyttes EQ-5D-Y-3L-data fra et eksternt studie til at vurdere tabet af helbredsrelateret livskvalitet i forbindelse med sygdomsrelaterede hændelser, såsom indlæggelse og behandling med respirator.

Medicinerådet antager, at effekten af henholdsvis Abrysvo og palivizumab i de sundhedsøkonomiske analyser er den samme som af nirsevimab.

Ved anbefaling af nirsevimab i et helårsprogram eller et reduceret program antages på tværs af alle analyserne, at der etableres et catch-up-program, hvor spædbørn, som fødes udenfor RSV-sæsonen, indkaldes og får nirsevimab administreret umiddelbart inden RSV-sæsonen starter. Med nirsevimabs nuværende udleveringsbestemmelse skal dette program ske i et sygehusambulatorie. Omkostninger til oprettelse og drift af et sådan ambulatorie er ikke medtaget i Medicinerådets analyser.

I Medicinerådets Analyse 1 sammenlignes nirsevimab med ingen profylaktisk behandling til spædbørn født til termin. Analyse 1 er en cost-utility-analyse, hvor tre forskellige scenarier opstilles:

- 1) Helårsprogram: Alle spædbørn, som ikke er beskyttet mod RSV af den materielle vaccine, tilbydes nirsevimab
- 2) Reduceret program: Alle spædbørn, som fødes i RSV-sæsonen, og som ikke er beskyttet mod RSV af den materielle vaccine, tilbydes nirsevimab. Spædbørn, som er født til termin op til tre måneder før start af RSV-sæsonen, inkluderes i et catch-up program.
- 3) Indeværende sæson: Spædbørn født til termin, som fødes i den indeværende sæson, og som ikke er beskyttet mod RSV via den materielle vaccine, tilbydes nirsevimab. Denne analyse er foretaget, for at belyse omkostningerne ved anbefaling af nirsevimab, hvis nirsevimab kun anvendes i denne sæson.



I Medicinrådets Analyse 2 sammenlignes nirsevimab med Abrysvo til spædbørn født til termin/sent præmature. Grundet tvivl om potentiel implementeringspraksis, og betydningen af dette for effekten af Abrysvo, undersøges i Analyse 2 to scenarier. I det ene scenarie antages Abrysvo at have effekt i hele tidshorizonten (1 år). I det andet scenarie antages effekten af Abrysvo at ophøre 6 måneder efter fødselstidspunktet. I begge scenarier gives nirsevimab i et helårsprogram. I det scenarie, hvor effekten af Abrysvo antages at vare hele tidshorizonten, udføres en omkostningsanalyse, mens der udføres en cost-utility-analyse i det andet scenarie, hvor effekten antages at ophøre efter 6 måneder.

I Medicinrådets Analyse 3 udføres der en cost-utility-analyse, hvori nirsevimab sammenlignes med ingen profylaktisk behandling til raske præmature spædbørn.

I Medicinrådets Analyse 4 sammenlignes nirsevimab med palivizumab til spædbørn, som er i særlig risiko for et alvorligt forløb ved RSV-infektion og i dag behandles med palivizumab. Der antages ikke at være en effektforskel, og derfor udføres en omkostningsanalyse.

På baggrund af Medicinrådets gennemgang af de indsendte analyser er der foretaget ændringer i analyserne, så de bedst muligt afspejler dansk klinisk praksis. Dette indebærer blandt andet en forventning om, at nirsevimab og Abrysvo vil have samme effekt i dansk klinisk praksis afhængig af implementeringspraksis, at dækningsgraden for de to behandlinger vil være den samme, og at RSV-sæsonen vurderes til at vare 5 måneder: fra oktober til og med februar (i den opdaterede analyse for spædbørn født til termin er dette ændret til at være fra november-marts baseret på data fra RSV-sæson 2024/2025).

Spørgsmålet om ressourcetræk og belastning af børneafdelinger på de danske sygehuse er særdeles væsentligt i forbindelse med behandling af RSV, og derfor har Medicinrådet beregnet, hvor meget det koster at undgå én indlæggelse ved behandling med nirsevimab sammenlignet med ingen profylaktisk behandling eller Abrysvo. I analysen, hvor effekten af nirsevimab og Abrysvo antages at være ens, vil det absolutte antal indlæggelser, som kan undgås årligt sammenlignet med ingen forebyggelse, være det samme for begge behandlinger. Omkostninger for at undgå en indlæggelse regnes uden omkostninger for patienttid og transport, da denne analyse foretages med et rent hospitalsperspektiv.

Resultaterne af Medicinrådets Analyse 2, 3 og 4 ses i Tabel E. Resultaterne af Analyse 1 ses i Tabel F. Af en tidligere version af Medicinrådets vurdering fremgik to kombinerede analyser, hvor Analyse 1, 3 og 4 var inkluderet både med et helårsprogram og et reduceret program. I den opdaterede vurderingsrapport er disse analyser taget ud, da de ikke længere er relevante.



Tabel E. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyser for Analyse 2, 3 og 4, som ikke er opdateret i forbindelse med vurderingen af nirsevimab til spædbørn født til termin.

Analyse	Patient-population	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger	ICER	Undgåede indlæggelser	Omkostning per undgået indlæggelse
Analyse 2, nirsevimab vs. Abrysvo (fuld effekt)*	Spædbørn født til termin/sent præmature spædbørn	Ingen forskel	■ DKK	N/A	Ingen forskel	N/A
Analyse 2, nirsevimab vs. Abrysvo (effektophør efter 6 måneder)*	Spædbørn født til termin/sent præmature spædbørn	0,0001	■ DKK	■ DKK/QALY	105	■ DKK
Analyse 3, nirsevimab vs. Ingen profylaktisk behandling*	Raske præmature spædbørn	0,0010	382 DKK**	369.878	47	151.491 DKK
Analyse 4, nirsevimab vs. Palivizumab *	Spædbørn i særlig risiko	Ingen forskel	■ DKK	N/A	Ingen forskel	N/A

* Denne analyse er ikke opdateret i forbindelse det nye pristilbud på nirsevimab

** Denne analyse er baseret på AIP

Tabel F. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyser for Analyse 1

Analyse	Patientpopulation	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger	ICER DKK/QALY	Undgåede indlæggelser	Omkostning per undgået indlæggelse
Analyse 1, nirsevimab vs. ingen profylaktisk behandling, helårsprogram	Spædbørn født til termin/sent præmature spædbørn	0,00029	■	■	-211	■ DKK
Analyse 1, nirsevimab vs. ingen profylaktisk behandling,	Spædbørn født til termin/sent	0,0002	■	■	-160	■ DKK



Analyse	Patientpopulation	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger	ICER DKK/QALY	Undgåede indlæggelser	Omkostning per undgået indlæggelse
reduceret program	præmature spædbørn					
Analyse 1, nirsevimab vs. ingen profylaktisk behandling, indeværende sæson	Spædbørn født til termin/sent præmature spædbørn	0,00006	■	■	-47	■ DKK

Resultaterne er behæftet med væsentlige usikkerheder. De væsentligste usikkerheder fremgår herunder.

Der er stor usikkerhed forbundet med at estimere ændringer i helbredsrelateret livskvalitet. I analysen anvendes et eksternt studie, hvor det grundet studiedesignet må forventes, at nytteværdierne er behæftet med en høj grad af usikkerhed. Denne usikkerhed skyldes især problematikken med at vurdere helbredsrelateret livskvalitet hos spædbørn. Derfor lægger Medicinrådet begrænset vægt på ændring i livskvalitet i vurderingen, herunder QALY-gevinsten og ICER.

Herudover er der usikkerhed om overførbare af effekt og effektforskel mellem nirsevimab og Abrysvo, fordi det afhænger af implementeringsstrategien for behandlingerne. Da effekten aftager efter 5-6 måneder, er timingen af behandlingen i forhold til RSV-sæsonen afgørende for effekten og derved omkostningseffektiviteten af behandlingerne. Dette kan ikke fuldt ud undersøges i Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyser på det nuværende datagrundlag.

Dertil er der usikkerhed forbundet med estimeringen af patientantallet, som ligger til grund for priserne anvendt i den opdaterede analyse for spædbørn født til termin. Bag estimeringen ligger en række antagelser, fx dækningsgraden, vaccinationstilslutningen og andelen af spædbørn, som kommer til catch-up programmet. Specielt følsomt er estimatet for den indeværende sæson, da små forskelle i antal indkøbte doser har betydning for prisen.

Medicinrådets Analyse 1 estimerer, at der kan undgås 211 RSV-indlæggelser ved at give nirsevimab som helårsprogram til spædbørn født til termin, sammenlignet med ikke at give disse spædbørn profylaktisk behandling. Omkostningsniveauet er relativt følsomt overfor alle de inkluderede omkostningsgrupper. Medicinrådets Analyse 3 og Analyse 4 indikerer, at nirsevimab potentielt er en omkostningseffektiv behandlingsmulighed til raske præmature spædbørn samt til spædbørn, som er kandidater til behandling med palivizumab.



Budgetkonsekvenser

Medicinerådets budgetkonsekvensanalyse er særlig vigtig i vurderingen af nirsevimab, fordi der er tale om profylaktisk behandling potentielt til en stor population af spædbørn i Danmark.

Medicinerådet har udelukkende beregnet budgetkonsekvenser for 2026 for spædbørn født til termin for de tre scenarier i Analyse 1. De udregnede budgetkonsekvenser fremgår af Tabel G.

Tabel G. Medicinerådets resultater af budgetkonsekvensanalyserne for analyse 1

Budgetkonsekvenser i 2026, mio. DKK	
Analyse 1, helårsprogram	
Analyse 1, reduceret program	
Analyse 1, indeværende sæson	

Resultaterne af Medicinerådets øvrige budgetkonsekvensanalyser i år 5 fremgår af Tabel H, som ikke er opdateret ifm. vurderingen af nirsevimab til spædbørn født til termin.

Tabel H. Medicinerådets resultater i år 5 af budgetkonsekvensanalyserne

Budgetkonsekvenser i år 5, mio. DKK	
Analyse 2*	
Analyse 3*	10,4**
Analyse 4*	

* Denne analyse er ikke opdateret i forbindelse det nye pristilbud på nirsevimab

** Denne analyse er baseret på AIP

Det er vigtigt at understrege, at Medicinerådets sundhedsøkonomiske analyser og budgetkonsekvensanalyser ikke tager højde for et eventuelt behov for oprettelse af ambulatorier til et catch-up-program med nirsevimab op til RSV-sæsonen, og dermed er budgetkonsekvenserne underestimerede. Dog vil det nedsatte ressourcepres på sygehusene i RSV-sæsonen potentielt kunne medføre frigørelse af sengekapacitet og ressourcer, som kan benyttes gavnligt i andre sammenhænge. Disse forhold er heller ikke medregnet i analyserne.



Indholdsfortegnelse

1. Baggrund	20
1.1 Om vurderingen	20
1.2 Respiratorisk syncytialvirus.....	20
1.2.1 Diagnose	21
1.2.2 Risiko for indlæggelse	21
1.2.3 Prognose	22
1.3 Nirsevimab	23
1.4 Nuværende behandling	23
1.4.1 Forebyggende behandling	24
2. Effekt og sikkerhed	25
2.1 Litteratursøgning.....	25
2.2 Kliniske studier	26
2.2.1 Griffin et al. 2020, MELODY	30
2.2.2 HARMONIE.....	31
2.2.3 MEDLEY	31
2.2.4 Simoes et al. 2022.....	32
2.2.5 MATISSE	32
2.2.6 Garegnani et al. 2021.....	33
2.3 Population, intervention, komparator og effektmål.....	33
2.3.1 Population.....	35
2.3.1.1 Raske spædbørn født til termin eller sent præmature (≥ 35. graviditetsuge)	35
2.3.1.2 Præmature spædbørn (født ≤ 34. graviditetsuge), som ikke er kandidater til palivizumab.....	40
2.3.1.3 Præmature spædbørn, som er kandidater til behandling med palivizumab.....	41
2.3.2 Intervention	43
2.3.3 Komparator	43
2.3.4 Effektmål	44
2.4 Sammenligning af effekt	45
2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt.....	45
2.5 Effekt af nirsevimab versus placebo hos spædbørn, som er født til termin eller er sent præmature (født ≥ 35. gestationsuge).....	46
2.5.1 Lægetilset RSV-infektion i de nedre luftveje	46
2.5.2 Hospitalsindlæggelse som følge af RSV-infektion i de nedre luftveje.....	46
2.6 Effekt af nirsevimab versus Abrysvo hos spædbørn, som er født til termin eller er sent præmature (født ≥ 35. gestationsuge).....	47
2.6.1 Lægetilset RSV-infektion i de nedre luftveje.....	48
2.6.2 Hospitalsindlæggelse som følge af RSV-infektion i de nedre luftveje.....	50
2.6.3 Øvrige overvejelser vedr. effekt.....	52



2.7	Effekt af nirsevimab versus placebo hos præmature spædbørn (født $\leq$ 34. gestationsuge).....	52
2.7.1	Lægetilset RSV-infektion i de nedre luftveje.....	53
2.7.2	Hospitalsindlæggelse som følge af RSV-infektion i de nedre luftveje.....	53
2.8	Effekt af nirsevimab vs. palivizumab hos børn, der er kandidater til palivizumab-behandling.....	54
2.8.1	Effekt i real-world-studier	55
2.9	Sammenligning af sikkerhed	56
2.10	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	60
3.	Sundhedsøkonomisk analyse.....	61
3.1	Analyseperspektiv	63
3.2	Model.....	64
3.2.1	Transitionssandsynligheder	66
3.2.2	Dækningsgrad	68
3.3	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet.....	70
3.4	Omkostninger	71
3.4.1	Lægemiddelomkostninger	72
3.4.1.1	Alternativ prisaf tale i den opdaterede analyse for spædbørn født til termin	72
3.4.2	Administrationsomkostninger	74
3.4.3	Monitoreringsomkostninger	75
3.4.4	Omkostninger til sygdomsrelaterede hændelser	75
3.4.5	Patientomkostninger	77
3.5	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyser til Medicinrådets analyser.....	78
3.6	Resultater.....	80
3.6.1	Resultater af Medicinrådets Analyse 1: Sammenligning af nirsevimab og ingen profylaktisk behandling for spædbørn født til termin/sent præmature spædbørn.....	81
3.6.2	Resultater af Medicinrådets Analyse 2: Sammenligning af nirsevimab og Abrysvo for spædbørn født til termin/sent præmature spædbørn	84
3.6.3	Resultater af Medicinrådets Analyse 3: Sammenligning af nirsevimab og ingen profylaktisk behandling for raske præmature spædbørn	85
3.6.4	Resultater af Medicinrådets Analyse 4: Sammenligning af nirsevimab og palivizumab for spædbørn i særlig risiko	86
3.6.5	Samlede resultater.....	87
3.6.6	Medicinrådets følsomhedsanalyser	88
4.	Budgetkonsekvenser	88
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel	88
4.2	Resultater af budgetkonsekvensanalyserne	90
5.	Diskussion.....	93



6.	Referencer	95
7.	Sammensætning af fagudvalg	100
8.	Versionslog	101
9.	Bilag.....	102
9.1	Øvrige resultater	102
9.1.1	Resultater for effekt fra studiet MEDLEY	102
10.	Bilag.....	103
10.1	Alvorlige uønskede hændelser i de inkluderede studier	103
10.2	Antagelser anvendt til at estimere forbruget af nirsevimab	
		118



Om Medicinrådets anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Rådet træffer den endelige beslutning om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser. Anbefalingen fremgår forrest i rapporten. Fagudvalgene og sekretariatet samarbejder om vurderingen af lægemidlerne og det rapportudkast, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Fagudvalgene består af læger, patientrepræsentanter, lægemiddelfaglige akademikere og andre faglige eksperter, som bidrager med afgørende viden om og erfaring med sygdom, behandling og lægemidler. Sekretariatet bidrager med ekspertise inden for sundhedsvidenskabelig metode, biostatistik og sundhedsøkonomi.

Fagudvalget og sekretariatet mødes en eller flere gange i forbindelse med vurderingen af lægemidlet og drøfter de kliniske problemstillinger, som er relevante for vurderingen af det nye lægemiddels effekt, bivirkninger og betydning for patienternes livskvalitet. Her tager fagudvalget også stilling til studieresultaternes overførbarehed til den danske patientpopulation og det nye lægemiddels eventuelle plads i behandlingen på området.

Sekretariatet faciliterer møderne med fagudvalgene og udarbejder den sundhedsøkonomiske analyse på baggrund af drøftelserne med fagudvalget. Sekretariatet sikrer, at vurderingsrapporten er udarbejdet efter de metodiske, biostatistiske og sundhedsøkonomiske standarder, som er beskrevet i Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler. Herudover bistår sekretariatet med juridiske kompetencer.

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

Rådet godkender rapporten, som efterfølgende offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside sammen med anbefalingen.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 99.



Begreber og forkortelser

AIP:	Apotekernes indkøbspris
BPD:	Bronchopulmonal dysplasi
CPAP:	Vedvarende overtryk i luftvejene, <i>Continuous Positive Airway Pressure</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
HR:	<i>Hazard ratio</i>
HRQoL:	<i>Health-related quality of life</i>
IM:	Intramuskulært
ITT:	<i>Intention to treat</i>
NMA:	Netværksmetaanalyse
OR:	<i>Odds ratio</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PCR:	<i>Polymerase chain reaction</i>
PP:	<i>Per Protocol</i>
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR:	Relativ risiko
RSV:	Respiratorisk syncytialvirus
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
QALY:	<i>Kvalitetsjusterede leveår</i>
ICER:	<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
SOC:	<i>Standard of care</i>
SSI:	Statens Serum Institut
SST:	Sundhedstyrrelsen
PSA:	Probabilistisk følsomhedsanalyse
RSV:	Respiratorisk syncytialvirus



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet nirsevimab til forebyggelse af RS-virus hos spædbørn.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Sanofi.

Sanofi fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 31. oktober 2022.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende infektionssygdomme hos børn og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Respiratorisk syncytialvirus

Respiratorisk syncytialvirus (RSV) er en almindeligt forekommende luftvejsvirus, som kommer i årlige epidemier i vinterhalvåret, og de fleste mennesker bliver ramt af virussen flere gange i løbet af livet. RSV smitter gennem dråber af sekret som spredes fra inficerede personer via nys eller hoste eller ved dråbeafsætning på overflader. RSV har en inkubationsperiode på 2-8 dage [1].

I de fleste tilfælde fører virussen til øvre luftvejsinfektioner med milde til moderate symptomer, mellemørebetændelse eller strubebetændelse [1]. Hos 25-40 % af førstegangsinficerede spædbørn spredes infektionen dog til de nedre luftveje og fører til bronkiolitis eller lungebetændelser (pneumoni) [1]. Bronkioler er de mindste luftveje i lungerne, og ved bronkiolitis hæver slimhinden i disse luftveje op samtidig med, at der dannes sejt slim i lungerne. Infektionen kan kompliceres af sammenfald af mindre områder i lungerne (atelektase) [1]. Symptomerne er afhængige af alder. Hos de mindste ses på grund af hævelse og slim i luftvejene tendens til pause i vejrtrækning (apnø), og der kan som følge af problemer med at die opstå dehydrering og udtrætning med påvirket bevisthed. Der ses hurtig og besværet vejrtrækning, karakteristisk hosten og hvæsen, som kan føre til alvorligt vejrtrækningsbesvær. Behandlingen er understøttende med afhjælpning af slimophobning, sondeernæring og respirationsstøtte i form af ilttilskud, nasal CPAP (vedvarende overtryk i luftvejene, *Continuous Positive Airway Pressure*), highflow (behandling med fugtet og opvarmet luft med øget iltindhold) og respirator afhængigt af alvorlighed. Observation og behandling af RSV-infektion hos børn < 6 måneder kræver intensiv overvågning og høj grad af erfarne sygeplejeressourcer.

Børn i aldersgruppen < 6 måneder er i størst risiko for at få et alvorligt forløb og have behov for indlæggelse, fordi luftvejene er små hos spædbørn, og derfor er de særligt udsatte, hvis luftvejene indsnævres pga. hævelser og sekret [7,8]. Børn med alvorlig komorbiditet (præmaturitet, kronisk lungesygdom (bronchopulmonal dysplasi (BPD), kronisk lungesygdom hos ofte meget for tidligt fødte børn efter længerevarende behandling med ilt og respirator), medfødt hjertesygdom, immunkompromitterende



sygdom og neuromuskulær sygdom) er i særlig risiko for et alvorligt forløb [7,9], men børn i særlig risiko udgør kun 8 % af det samlede antal af børn, der bliver indlagt og 21% af børn med behov for respiratorbehandling [10].

I Danmark resulterer RSV hos børn sjældent i dødsfald. I perioden fra sæson 2019/20 frem til sæson 2023/24 (5 sæsoner) døde to børn under 1 år [3], mens der i perioden 2010-2015 døde 5 børn som følge af RSV-sygdom. 4 af disse børn havde underliggende tilstande, som kan have givet dem større risiko for at få et alvorligt RSV-forløb [11].

1.2.1 Diagnose

I Danmark kan PCR af sekret fra luftvejene anvendes til at påvise RSV [12]. I almen praksis er der sjældent indikation for at teste for RSV, da det er den kliniske præsentation, som afgør behovet for indlæggelse [7]. På sygehus kan detektion af RSV anvendes til bedre at kunne forudsige udviklingen i sygdomsforløbet, guide i forhold til behov for og imod antibiotisk behandling, ligesom det i perioder med stor belastning på børneafdelingerne anvendes for at kunne kohorteisolere børn med samme infektion.

1.2.2 Risiko for indlæggelse

Et dansk populationsstudie fra 2012 viste, at i Danmark indlægges 2,8 % af børn mindst én gang før 2-årsalderen med RSV-infektion. 8,8 % af børn, som blev indlagt, havde en diagnose for en kronisk sygdom. Den gennemsnitlige alder ved indlæggelse var 6,2 måneder for raske børn og 7,9 måneder for børn med en kronisk sygdom [2]. Der var flest indlæggelser af børn i aldersgruppen 0-5 måneder.

I Danmark fødtes i 2023 57.469 børn. Antallet af for tidligt fødte børn (født < 37. graviditetsuge) i år 2023 var 3350 svarende til 5,9 % af alle nyfødte.

I RSV-sæsonen 2023/24 var antallet af indlæggelser som følge af RSV 1402 (se Tabel 1).

Tabel 1. Antal fødsler, indlæggelser og dødsfald som følge af RSV i perioden fra 2019-2024 [3,4]

Sæson	Antal fødsler [§]	Bekræftede tilfælde pr. aldersgruppe		Antal indlæggelser pr. aldersgruppe		Antal dødsfald pr. aldersgruppe	
		0-5 måneder	6-11 måneder	0-5 måneder	6-11 måneder	0-5 måneder	6-11 måneder
2023/24	57.469	2291	1131	1098	304	0	0
2022/23	58.430	2897	1101	1447	357	0	0
2021/22	63.473	2958	1403	1586	373	1	0
2020/21*	60.937	4	0	3	0	0	0
2019/20	61.167	1405	590	825	275	1	0

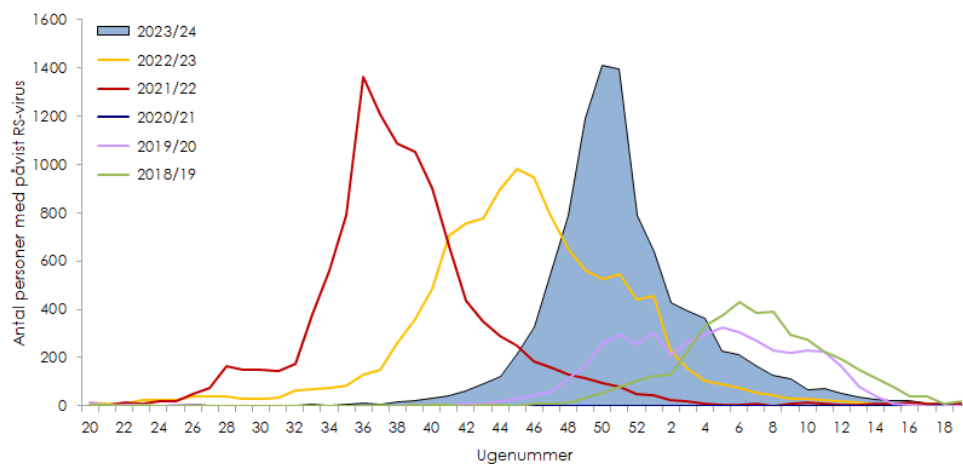
[§] Antal fødsler angiver antallet af levendefødte for det første år i kolonnen "sæson".

* I sæsonen 2020/21 var antallet af tilfælde meget lavt som følge af nedlukningen under covid19-pandemien.



RSV er en sæsonvirus og optræder typisk i bølger af 6-10 ugers varighed i perioden fra december til marts [13]. Nogle år starter sæsonen tidligere, og det kan ikke forudsiges, hvornår på året sæsonen vil ligge [14]. Indlæggelsestiden er i gennemsnit 3,4 dage, typisk er de yngste børn indlagt i længere tid [15]. Fordi indlæggelserne falder indenfor en kort periode, medfører det en stor belastning af hospitalernes børneafdelinger i disse perioder. Det er vanskeligt for de enkelte afdelinger at sikre tilstrækkeligt sundhedsfagligt personale, og det tilgængelige personale oplever stor belastning i perioden.

I sæsonen 2020/21 var antallet af personer med påvist RS-virus meget lavt sammenlignet med øvrige år, fordi nedlukningen af samfundet som følge af covid19-pandemien også begrænsede smittespredningen af RSV. I den efterfølgende sæson 2021/22 startede sæsonen for RSV allerede i løbet af sommeren, men de to seneste år (2022/23 og 2023/24) har sæsonen nærmet sig sæsonenerne før covid19-pandemien (Figur 1).



Figur 1. Laboratoriepåviste tilfælde af RS-virus i sæsonen 2023/24 og fem foregående sæsoner for alle aldersgrupper [14]

1.2.3 Prognose

De fleste børn kommer sig fuldstændig. RSV efterlader kun kortvarig immunitet, og det er ikke usædvanligt, at et barn får en ny infektion i den efterfølgende sæson. Ved to-årsalderen har næsten alle børn haft RSV en gang, og 50 % har haft det to gange [7]. Langt størstedelen af infektionerne er ikke indlæggelseskrævende.

En stor andel af bakterielle infektioner hos børn er co-infektioner, hvor de bakterielle infektioner ses samtidig eller kort efter luftvejsinfektioner med eksempelvis influenza og RSV. Klinisk kan der ikke skelnes mellem viral og kombineret viral og bakteriel lungebetændelse. Disse forhold betyder, at antibiotikaforbruget øges under en virus-epidemi. Der er påvist en øget risiko for astma og vedvarende hvæsen hos børn, der har haft et alvorligt forløb med RSV [7]. Det er dog muligt, at sammenhængen med øget risiko for astma i nogle tilfælde kan skyldes, at den bronkiale hyperaktivitet er til stede fra fødslen [16].



1.3 Nirsevimab

Nirsevimab (Beyfortus) er et antiviralt monoklonalt antistof, som er indiceret til at forebygge RSV-sygdom i nedre luftveje hos nyfødte og spædbørn i løbet af deres første RSV-sæson. Nirsevimab har ikke andre indikationer [5].

RSV er en enkeltstrenget RNA-virus, som udenfor en værtscelle er omsluttet af en lipidmembran. Tilsammen kaldes RNA-virussen og lipidmembranen en virion. RS-virionen har på overfladen glykoproteiner kaldet G-protein og F-protein, som er essentielle for at virussen kan binde sig til overfladen af en værtscelle og trænge ind i den, så virussen kan blive replikeret. På baggrund af variationer i G-proteinet inddeler man RSV i undergrupperne A og B [17].

Nirsevimab virker ved at binde sig til en højt konserveret epitop af F-proteinet på overfladen af virionen. Nirsevimab binder til F-proteinet i en præfusionskonformation, og fastholder proteinet i denne konformation. Herved forhindrer nirsevimab, at virionen fusionerer med cellemembranen hos værtscellen og trænger ind i cellen. Virussen neutraliseres, og celle-til-celle-fusion blokeres [5,17].

Nirsevimab har en forlænget halveringstid sammenlignet med tidligere markedsførte monoklonale antistoffer mod RSV, hvorfor det kun er nødvendigt at behandle med en enkelt dosis pr. sæson. Den anbefalede dosis af nirsevimab er en enkeltdosis på 50 mg, som administreres intramuskulært, til spædbørn med en legemsvægt < 5 kg og en enkeltdosis på 100 mg, som administreres intramuskulært (IM), til spædbørn med en legemsvægt ≥ 5 kg [5].

Nirsevimab bør administreres før starten af RSV-sæsonen eller fra fødslen til spædbørn født i RSV-sæsonen [5].

Nirsevimab har været vurderet ved *accelerated assessment* hos EMA. Nirsevimab er ikke et orphan drug.

1.4 Nuværende behandling

Der findes ingen behandling, som kan kurere sygdommen, og behandlingen består udelukkende af understøttende behandling. Ved milde symptomer anvendes ingen behandling, men ved moderate eller svære respiratoriske problemer samt ved nedsat spiseevne eller tegn på dehydrering, indlægges til understøttende behandling. Dette gør sig særligt gældende for børn under 6 måneder [18]. Ved indlæggelse behandles med ilttilskud og/eller CPAP for at forhindre sammenfald af luftvejene samt sondeernæring og/eller intravenøs væske for at modvirke dehydrering. Selvom der kun i sjældne tilfælde er behov for respiratorbehandling [7], giver RSV-epidemierne anledning til spidsbelastning og overbelægningsproblemer på landets børneintensivafdelinger.



1.4.1 Forebyggende behandling

Antistof

RSV kan forebygges ved at indgive et antistof mod virusen. I dag anvendes antistoffet, palivizumab (Synagis) til børn, som er i særlig risiko for et alvorlig forløb. EMAs indikation omfatter for tidligt fødte børn (børn født i 35. graviditetsuge eller tidligere), som er yngre end 6 måneder ved begyndelsen af RSV-sæsonen, børn under to år, som indenfor de sidste 6 måneder har krævet behandling for kronisk lungesygdom (BPD), og børn under to år, som har medført hjertesygdom som påvirker deres blodkredsløb [13,19].

I dansk klinisk praksis anbefales profylakse mod RSV-infektion med nirsevimab eller palivizumab til følgende populationer [20]:

- Præmature børn, født før uge 32+0 med lungesygdom, herunder BPD, og med fortsat behov for supplerende ilttilskud, CPAP, high-flow eller respirator ved termin (40 uger).
- Børn med moderat til svær pulmonal hypertension (højre ventrikel tryk > 70 % af systemtryk) eller hæmodynamisk betydende hjertesygdom med behov for medicinsk hjertesvigtbehandling.
- Børn med alvorlige kroniske lungesygdomme eller tilstande med signifikant eller sekundær affektion af luftvejene.

I dag anvendes kun palivizumab. Palivizumab har en kort halveringstid (ca. 1 måned), og det er nødvendigt at behandle med palivizumab løbende igennem RSV-sæsonen for at opretholde immunitet. Palivizumab gives som intramuskulær injektion (15 mg/kg legemsvægt) en gang månedligt i barnets første RSV-sæson [13,19]. I Danmark behandles ca. 150 børn årligt med palivizumab.

Vaccination af moderen under graviditet

I august 2023 godkendte EMA vaccinen Abrysvo til passiv beskyttelse mod nedre luftvejsinfektioner forårsaget af RSV hos spædbørn fra fødslen til 6 måneders-alderen efter immunisering af moderen under graviditeten. Jf. indikationen administreres vaccinen som en enkelt dosis på 0,5 ml intramuskulært til den gravide kvinde mellem graviditetsuge 24 og 36. Beskyttelsen af spædbarnet skyldes, at antistoffer mod RSV, som moderen danner som følge af vaccinen, overføres til barnet gennem moderkagen inden fødslen. Da moderens antistofniveau først stiger markant omkring to uger efter vaccinationen, og da antistoffer først overføres effektivt via moderkagen fra gestationsuge 30-32, med størst overførsel i uge 36-40, vil der være spædbørn, som ikke beskyttes trods maternal vaccination. Spædbørn, som fødes inden der er gået to uger fra vaccinationstidspunktet, er ikke beskyttet, ligesom spædbørn, der er for tidligt fødte, og hvor moderen ikke kan nå at blive vaccineret inden fødslen, ikke er beskyttede.



2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Virksomheden har foretaget en systematisk litteratursøgning for at identificere relevante studier, som undersøger effekt og/eller sikkerhed af nirsevimab og Abrysvo.

Virksomheden har ekskluderet fase I-studier, observationsstudier og studier, der udelukkende undersøger sikkerhed, bortset fra studiet MEDLEY (se Tabel 2).

Virksomheden har inkluderet fire kliniske studier, der undersøger effekt og/eller sikkerhed af nirsevimab, og to studier, der undersøger effekt og sikkerhed af Abrysvo.

Virksomheden har ikke foretaget en søgning efter litteratur, der kan belyse effekt og sikkerhed af palivizumab. Medicinrådet har identificeret et systematisk review fra *Cochrane Database of Systematic Reviews* af Garegnani et al. fra 2021 [6] og bedt ansøger om at inddrage det til dette formål.

Medicinrådet accepterer herefter virksomhedens litteratursøgning.



2.2 Kliniske studier

Medicinerådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på følgende studier:

Tabel 2. Kliniske studier, der indgår i vurderingen af nirsevimab til RSV

Studienavn [NCT-nummer]	Studiedesign	Population	Intervention	Komparator	Effektmål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
Griffin et al. 2020 ("Studie 3 i EPAR") (NCT02878330) [21]	Fase IIb, randomiseret, dobbelblindet, placebokontrolleret studie	Raske præmature spædbørn født mellem ≥ 29. og < 35. gestationsuge	Nirsevimab 50 mg IM (enkelt dosis)	Placebo IM	Primære effektmål: Lægetilset RSV- infektion i de nedre luftveje bekræftet ved PCR frem til 150 dage efter administration af nirsevimab/placebo. Hospitalsindlæggelse som følge af RSV- infektion i de nedre luftveje bekræftet ved PCR frem til 150 dage efter administration af nirsevimab/placebo.	Lægetilset RSV-infektion i de nedre luftveje bekræftet ved PCR frem til 150 dage efter administration af nirsevimab/placebo. Hospitalsindlæggelse som følge af RSV-infektion i de nedre luftveje bekræftet ved PCR frem til 150 dage efter administration af nirsevimab/placebo. Effektmålene indgår via resultatet af virksomhedens netværksmetaanalyse.
MELODY (NCT03979313) (Pivotale studie) [22]	Fase III, randomiseret, dobbelblindet, placebokontrolleret studie	Raske spædbørn født til termin eller sene præmature (≥ 35. gestationsuge), som går ind i deres første RSV- sæson.	Nirsevimab 50 mg (spædbørn < 5 kg) eller 100 mg IM (spædbørn ≥ 5 kg) (enkelt dosis)	Placebo IM	Primære effektmål: Lægetilset RSV- infektion i de nedre luftveje bekræftet ved PCR frem til 150 dage efter administration af nirsevimab/placebo Hospitalsindlæggelse som følge af RSV- infektion i de nedre luftveje bekræftet ved PCR frem til 150 dage efter administration af nirsevimab/placebo.	Lægetilset RSV-infektion i de nedre luftveje bekræftet ved PCR frem til 150 dage efter administration af nirsevimab/placebo. Hospitalsindlæggelse som følge af RSV-infektion i de nedre luftveje bekræftet ved PCR frem til 150 dage efter administration af nirsevimab/placebo.



Studienavn [NCT-nummer]	Studiedesign	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
						Effektmålene indgår via resultatet af virksomhedens netværksmetaanalyse.
MEDLEY (NCT03959488) [23]	Fase II/III, randomiseret, palivizumab- kontrolleret, dobbelblindet studie.	Blandet population af spædbørn, for hvem behandling med palivizumab er indikeret: - præmature men i øvrigt raske spædbørn født før 35. gestationsuge - spædbørn som er født til termin eller præmature med medført hjertesygdom som påvirker deres blodkredsløb eller kronisk lunesygdom som følge af præmaturitet. Studiet indeholder også en population af børn i deres anden RSV-sæson, som ikke indgår i vurderingen.	Nirsevimab 50 mg (spædbørn < 5 kg) eller 100 mg IM (spædbørn ≥ 5 kg) (enkelt dosis) efterfulgt af 4 månedlige placebodoser IM for at opretholde blinding.	Palivizumab 15 mg/kg IM 5 månedlige doser.	Studiet undersøgte sikkerhed sammenlignet med palivizumab. Opfølgning op til et år.	Anvendes ikke i den sundhedsøkonomiske analyse.



Studienavn [NCT-nummer]	Studiedesign	Population	Intervention	Komparator	Effektmål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
HARMONIE (NCT05437510) Fase IIIb, ublændet [24]	Fase IIIb, randomiseret, ublændet studie. Studiet er endnu ikke afsluttet.	Raske spædbørn født ved gestationsalder ≥ 29 + 0, og som går ind i deres første RSV-sæson.	Nirsevimab 50 mg (spædbørn < 5 kg) eller 100 mg IM (spædbørn ≥ 5 kg) (enkelt dosis)	<i>Standard of care</i> (SOC) (ingen intervention)	Hospitalsindlæggelse som følge af RSV-infektion i de nedre luftveje i løbet af spædbarnets første RSV-sæson. RSV blev påvist ved den test, som anvendtes på det behandlende hospital. Meget alvorlig indlæggelseskrevende RSV-infektion i de nedre luftveje med iltmætning i blodet < 90 % på et hvilket som helst tidspunkt, og behov for supplerende ilt i løbet af spædbarnets første RSV-sæson.	Hospitalsindlæggelse som følge af RSV-infektion i de nedre luftveje bekræftet ved PCR frem til 150 dage efter administration af nirsevimab/placebo. Effektmålet indgår via resultatet af virksamhedens netværksmetaanalyse.
Simoes et al. (NCT04032093) [25]	Fase IIb, randomiseret, placebokontrolleret, observer-blindet studie.	Spædbørn født af raske kvinder vaccineret med Abrysvo mellem graviditetsuge 24 og 36.	Abrysvo 120 µg eller 140 µg med eller uden aluminiumhydroxid IM (enkelt dosis)	Placebo	Studiet undersøgte sikkerheden af Abrysvo. Herudover blev effektmålet lægetilset RSV-infektion i de nedre luftveje bekræftet ved PCR frem til 150 dage efter fødslen.	Lægetilset RSV-infektion i de nedre luftveje bekræftet ved PCR frem til 150 dage efter fødslen. Effektmålet indgår via resultatet af virksamhedens netværksmetaanalyse.
MATISSE (NCT04424316) [26]	Fase III, randomiseret, placebokontrolleret, dobbeltblindet studie.	Spædbørn født af raske kvinder vaccineret med Abrysvo mellem graviditetsuge 24 og 36.	Abrysvo 120 µg (enkelt dosis)	Placebo	De to primære effektmål var lægetilset RSV-infektion og lægetilset alvorlig RSV-infektion i de nedre luftveje hos spædbørn op til 180 dage efter fødslen. Herudover blev effektmålene lægetilset RSV-infektion i de nedre luftveje bekræftet ved PCR frem til 180 dage efter fødslen og hospitalsindlæggelse som følge af RSV-infektion i de nedre luftveje bekræftet ved PCR frem til 180 dage efter fødslen undersøgt.	Lægetilset RSV-infektion i de nedre luftveje bekræftet ved PCR frem til 150 dage efter fødslen. Hospitalsindlæggelse som følge af RSV-infektion i de nedre luftveje bekræftet ved PCR frem til 150 dage efter fødslen. Effektmålene indgår via resultatet af virksamhedens netværksmetaanalyse.



Studienavn [NCT-nummer]	Studiedesign	Population	Intervention	Komparator	Effektmål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
Garegnani et al. 2021 [6]	Systematisk review af fem randomiserede, placebo- eller ingen intervention- kontrollerede studier.	Børn 0-24 måneder, som var født præmaturt eller havde BPD eller medfødt hjertesygdom.	Palivizumab 15 mg/kg	Placebo/ingen intervention	Risiko for hospitalsindlæggelse som følge af RSV-infektion. Død.	Risiko for hospitalsindlæggelse som følge af RSV-infektion i de nedre luftveje indgår i den sundhedsøkonomiske model.

Der findes et igangværende studie, CHIMES (NCT05110261), som undersøger effekt og sikkerhed af nirsevimab i en kinesisk population. Studiet er ikke inkluderet i vurderingen, fordi der endnu ikke er publiceret resultater fra studiet.



2.2.1 Griffin et al. 2020, MELODY

Griffin et al. 2020 (fase IIb) [21] og MELODY (fase III) [22] var randomiserede, placebokontrollerede, dobbeltblindede studier, der undersøgte effekt og sikkerhed af profylaktisk behandling med nirsevimab hos hhv. raske præmaturo fødte spædbørn (født i graviditetsuge ≥ 29 og < 35) og raske spædbørn født ≥ 35 . graviditetsuge i deres første RSV-sæson. Børnene skulle være under 1 år ved indtrædelse i studiet, og måtte ikke have modtaget anden profylaktisk behandling mod RSV (inklusive vaccination af moderen under graviditeten), være kandidater til behandling med palivizumab eller have haft en RSV-infektion.

Studierne var internationale studier, der blev udført i hhv. 21 og 23 forskellige lande, på både nordlige og sydlige halvkugle (Argentina, Australien, Belgien, Brasilien, Bulgarien, Canada, Chile, Columbia, Estland, Finland, Frankrig, Israel, Italien, Japan, Korea, Letland, Litauen, Mexico, New Zealand, Panama, Polen, Rusland, Sydafrika, Spanien, Storbritannien, Sverige, Tjekkiet, Tyrkiet, Tyskland, Ungarn, Ukraine, Østrig).

I Griffin et al. blev deltagerne randomiseret 2:1 til at modtage en IM injektion af 50 mg nirsevimab (n=969) eller placebo (n=484). I MELODY blev deltagerne randomiseret 2:1 til at modtage en IM injektion af nirsevimab 50 mg for spædbørn < 5 kg og 100 mg for spædbørn ≥ 5 kg (n=994) eller placebo (n=496). Randomiseringerne var stratificeret efter hemisfære (nordlige eller sydlige halvkugle) og barnets alder (≤ 3 måneder, > 3 måneder til ≤ 6 måneder eller > 6 måneder).

I Griffin et al. blev den profylaktiske behandling givet i løbet af en to måneders periode umiddelbart inden RSV-sæsonen. I MELODY blev den profylaktiske behandling givet umiddelbart efter en screeningsperiode på 30 dage.

Det primære effektmål i studierne var lægetilset RSV-infektion i de nedre luftveje frem til 150 dage efter administration af nirsevimab/placebo. RSV skulle påvises ved revers transkriptase PCR (RT-PCR). Det sekundære effektmål var antallet af hospitalsindlæggelser som følge af RSV-sygdom.

Effektanalyser blev foretaget på ITT-populationen, og sikkerhedsanalyser blev foretaget som følge af den profylakse (nirsevimab eller placebo) barnet havde fået. For børn, som ikke blev fulgt i 150 dage, og som ikke var registreret med RSV-sygdom blev data imputeret med eventraten fra placeboarmen.

I Griffin et al. modtog 97,5 % af spædbørn i hver studiearm den randomiserede dosering og gennemførte studiet frem til 151 dages opfølgning. I MELODY modtog 98,4 % og 98,3 % af spædbørn i hhv. placebo- og nirsevimab-armen den randomiserede dosering og gennemførte studiet frem til 151 dages opfølgning.



2.2.2 HARMONIE

HARMONIE [24] er et randomiseret, ublindet, fase IIIb-studie, der undersøger effekt og sikkerhed af nirsevimab hos raske spædbørn op til et år, som var født i ≥ 29 . graviditetsuge, og som går ind i deres første RSV-sæson. Børnene måtte ikke være kandidater til behandling med palivizumab og moderen måtte ikke have modtaget vaccine mod RSV under graviditeten.

Studiet forløber i Frankrig, Tyskland og Storbritannien og er designet til at forløbe under forhold, der ligner almindelig klinisk praksis.

Deltagerne blev randomiseret 1:1 til at modtage en IM injektion af nirsevimab 50 mg for spædbørn < 5 kg og 100 mg for spædbørn ≥ 5 kg eller placebo. Randomiseringen var stratificeret efter land og barnets alder (≤ 3 måneder, > 3 måneder til ≤ 6 måneder eller > 6 måneder).

Det primære effektmål i studiet var hospitalsindlæggelse på grund af RSV-infektion i de nedre luftveje. RSV-infektion blev påvist ved de test, der normalvis anvendes på de deltagende hospitaler. Et sekundært effektmål var meget alvorlig RSV-infektion i de nedre luftveje defineret ved hospitalsindlæggelse med en iltmætning under 90 % på et hvilket som helst tidspunkt og behov for supplerende ilt.

Bivirkninger blev monitoreret ved hjælp af elektroniske dagbøger, som forældre/værger skulle udfylde og via digitale patientjournaler.

2.2.3 MEDLEY

MEDLEY [23] var et fase II/III randomiseret, dobbeltblindet, aktiv komparator-kontrolleret studie, der undersøgte sikkerheden af nirsevimab sammenlignet med palivizumab hos for tidligt fødte spædbørn (født i ≤ 35 . graviditetsuge), der var kandidater til palivizumab, uden medfødt hjertesygdom eller kronisk lungesygdom (den præmature kohorte) og spædbørn, som havde medført, behandlingskrævende hjertesygdom eller kronisk lungesygdom, som krævede behandling indenfor de seneste 6 måneder (CHD-CLD-kohorte) og som gik ind i deres første RSV-sæson. Studiet indeholdt også en kohorte, som gik ind i deres anden RSV-sæson, men denne kohorte indgår ikke i vurderingen.

Studiet var et internationalt studie, som foregik i 26 lande.

Deltagerne blev i hver kohorte randomiseret 2:1 til at modtage 1 IM injektion med nirsevimab (50 mg for spædbørn < 5 kg og 100 mg for spædbørn ≥ 5 kg) eller 5 månedlige IM injektioner med palivizumab (15 mg/kg/dose). Deltagere, som modtog nirsevimab modtog efterfølgende fire månedlig placeboinjektioner for at opretholde blændingen. Randomiseringen var stratificeret efter hemisfære (nordlige eller sydlige) og barnets alder (≤ 3 måneder, > 3 måneder til ≤ 6 måneder eller > 6 måneder).

Studiets primære effektmål var sikkerhed af nirsevimab, og data herfor blev indsamlet i 361 dage. Sekundære effektmål var lægeligt tilset RSV-associeret sygdom i de nedre luftveje og hospitalsindlæggelse som følge af RSV-associeret sygdom i de nedre luftveje.



frem til 150 dage efter administration af nirsevimab/palivizumab. RSV-infektion skulle påvises ved RT-PCR. 96 % af spædbørn i nirsevimab-armen og 95 % af spædbørn i

2.2.4 Simoes et al. 2022.

Simoes et al. [25] var et fase IIb randomiseret, placebokontrolleret studie, der undersøgte sikkerheden af en bivalent RSV præfusion F-protein-baseret vaccine (Abrysvo). Vaccinens effekt blev undersøgt i en eksplorativ analyse. Studiet var observer-blindet, således at det sundhedspersonale, der administrerede vaccinen, ikke var blindede, men deltagere og øvrige investigatore var blindede.

Studiet inkluderede raske kvinder i alderen 18-49 år i 24.-36. graviditetsuge og deres nyfødte børn. Kvinderne blev randomiseret 1:1:1:1 til at modtage en enkelt IM injektion med 120 µg eller 240 µg vaccine formuleret med eller uden aluminiumhydroxid eller placebo.

Studiet blev udført i USA, Chile, Argentina og Sydafrika. Resultater er kun rapporteret for subpopulationen i USA, fordi studiedelen i USA gik i gang inden nedlukning i forbindelse med covid19-pandemien, men studiet i landene på den sydlige halvkugle blev påvirket af covid19-pandemien.

Studiet var designet til at undersøge sikkerheden af vaccinen for både mor og barn. Vaccinens effekt til at reducerer RSV-infektioner i de nedre luftveje hos de nyfødte spædbørn blev undersøgt i en eksplorativ analyse. Børnene blev monitoreret for infektioner i de nedre luftveje ved ugentlig kontakt med forældre/værger, og ved sygdom blev tilstedeværelse af RSV undersøgt ved RT-PCR. Der blev ikke foretaget nogen formel statistisk test af hypotesen, fordi analysen ikke blev udført for den samlede population, og det blev ikke imputeret for manglende værdier.

2.2.5 MATISSE

MATISSE [26] var et fase III randomiseret, placebokontrolleret dobbeltblindet studie, der undersøgte effekt og sikkerhed af den maternelle vaccine Abrysvo til at forhindre RSV-infektion i de nedre luftveje hos spædbørn.

Studiet inkluderede raske kvinder under 49 år, som var i 24. – 36. graviditetsuge med en ukompliceret singleton-graviditet og uden kendt øget risiko for graviditetskomplikationer. Kvinderne blev randomiseret 1:1 til at modtage en enkelt IM injektion med 120 µg Abrysvo eller placebo.

Studiet var et internationalt studie, der foregik i 18 lande (USA, Argentina, Australien, Brazilien, Canada, Chile, Danmark, Finland, Gambia, Japan, Korea, Mexico, Holland, New Zealand, Philippinerne, Sydafrika, Spanien og Taiwan).

De to primære endepunkter i studiet var lægetilset RSV-infektion i de nedre luftveje hos de vaccinerede kvinder og hos deres spædbørn. RSV blev bekræftet ved RT-PCR. Alle uønskede hændelser hos kvinderne blev registreret frem til en måned efter injektionen, og alvorlige uønskede hændelser blev registreret indtil 6 måneder efter fødslen.



Uønskede hændelser hos børnene blev registreret i en måned efter fødslen, hvorefter alvorlige uønskede hændelser og kroniske sygdomme blev registreret i 12 måneder.

Populationen, der indgik i vurderingen af vaccins effekt var alle spædbørn født af en kvindelig deltager, som havde modtaget injektion med vaccine eller placebo senest 14 dage inden fødslen, som ikke modtog palivizumab eller andet antistof mod RSV, som ikke havde modtaget blodtransfusion på mere end 20 ml/kg kropsvægt, og som ikke havde væsentlige afvigelser fra protokollen. Sikkerhedspopulationen bestod af alle deltagere, som havde modtaget injektion med vaccine eller placebo og deres nyfødte børn.

2.2.6 Garegnani et al. 2021

Effekt og sikkerhed af palivizumab hos børn med øget risiko for et alvorligt forløb ved RSV-infektion er gennemgået i et systematisk review i *Cochrane Database of Systematic Reviews* fra 2021 [6]. Reviewet inkluderer fem parallel RCT'er, hvor palivizumab er sammenlignet med placebo eller ingen forebyggende behandling. Flere populationer var inkluderet i studierne: tre studier inkluderede børn op til 24 måneder ved starten af RSV-sæsonen, som var født ved ≤ 35 . gestationsuge. Et studie inkluderede spædbørn, som var født ved ≤ 32 . gestationsuge, som var indlagt på neonatal intensivafdeling, spædbørn under 12 måneder ved begyndelsen af RSV-sæsonen, som var født ved 28. graviditetsuge og spædbørn født mellem 29. og 32. graviditetsuge, som var yngre end 6 måneder ved begyndelsen af RSV-sæsonen. To studier inkluderede med BPD, som var 24 måneder eller yngre. Et studie inkluderede børn, som var 24 måneder eller yngre, og som havde medfødt hjertesygdom, som påvirkede blodkredsløbet.

Fire studier undersøgte palivizumab vs. placebo, mens ét studie undersøgte palivizumab vs. ingen intervention. I alle studier modtog børn, som var randomiseret til palivizumab doser af 15 mg/kg intramuskulært.

Alle studier rapporterede hospitalsindlæggelser som følge af RSV-infektion, død uanset årsag og sikkerhed.

2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 3. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Spædbørn under 1 år, som går ind i deres første RSV-sæson. Populationen er inddelt i tre subpopulationer: • Spædbørn født til termin eller sent præmature (≥ 35. graviditetsuge) • Præmature spædbørn (født ≤ 34).	Medicinrådet vurderer, at det er den relevante population i dansk praksis, og at det er relevant at underindele populationen i de tre subpopulation. I dansk praksis betegnes børn som præmature frem til < 37 . gestationsuge, men inddelingen ved uge 35. gestationsuge er i overensstemmelse med de	Populationen i den sundhedsøkonomiske model er inddelt i de samme tre subpopulationer.



	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
	graviditetsuge), som ikke er kandidater til palivizumab • Præmature spædbørn, som er kandidater til behandling med palivizumab	kliniske studier, og kan anvendes.	
Intervention	Nirsevimab (50 mg for spædbørn < 5 kg og 100 mg for spædbørn ≥ 5 kg)	Doseringen er i overensstemmelse med EPARen, og er den dosis man vil anvende i dansk praksis.	Nirsevimab (50 mg for spædbørn < 5 kg og 100 mg for spædbørn ≥ 5 kg)
Komparator	Standardbehandling, hvilket indebærer ingen profylaktisk behandling til raske spædbørn og behandling med palivizumab til børn i særlig risiko. Herudover har virkningen inddraget maternel immunisering ved vaccination med Abrysvo 120 µg i 24.-36. graviditetsuge.	For spædbørn født til termin anvendes i dag ingen forebyggende behandling, og placebo er den rette komparator. Abrysvo anvendes ikke i dag, men er et relevant alternativ til behandling med nirsevimab og dermed en relevant komparator. For præmature spædbørn er ingen profylaktisk behandling den rette komparator, fordi disse børn ikke modtager profylaktisk behandling mod RSV i dag. Medicinrådet vurderer, at palivizumab er den rette komparator for børn i særlig risiko for en alvorlig RSV-infektion.	Standardbehandling, hvilket indebærer ingen profylaktisk behandling til raske spædbørn og behandling med palivizumab til børn i særlig risiko. Maternel immunisering ved vaccination med Abrysvo 120 µg i 24.-36. graviditetsuge.
Effektmål	Hospitalsindlæggelse som følge af RSV-infektion i de nedre luftveje. Lægetilset RSV-infektion i de nedre luftveje.	Medicinrådet vurderer, at de to effektmål er relevante til at belyse den profylaktiske effekt af nirsevimab og til at sammenligne effekten af nirsevimab og Abrysvo. Medicinrådet lægger størst vægt på effektmålet hospitalsindlæggelser, da dette er et mål for de alvorligste infektioner, som er vigtigst at forebygge.	Hospitalsindlæggelse som følge af RSV-infektion i de nedre luftveje.



2.3.1 Population

Populationen i ansøgningen er spædbørn under 1 år, som går ind i deres første RSV-sæson. Populationen er inddelt i tre subpopulationer:

- Spædbørn født til termin eller sent præmature (≥ 35 . graviditetsuge)
- Præmature spædbørn (født ≤ 34 . graviditetsuge), som ikke er kandidater til palivizumab
- Præmature spædbørn, som er kandidater til behandling med palivizumab

I den sundhedsøkonomiske analyse er vurderingen inddelt i ovenstående tre subpopulationer.

Medicinrådets vurdering af inddelingen i subpopulationer

Medicinrådet vurderer, at det er relevant at opdele populationen i tre subpopulationer, fordi risikoen for at få et alvorligt forløb som følge af en RSV-infektion er forskellig for de tre subpopulationer, og fordi forskellige komparatorer er relevante for forskellige subpopulationer (se afsnit 2.3.3). De tre subpopulationer gennemgås i de efterfølgende afsnit:

2.3.1.1 Raske spædbørn født til termin eller sent præmature (≥ 35 . graviditetsuge)

Virksomheden har defineret populationen af raske spædbørn født til termin som spædbørn født ≥ 35 . graviditetsuge. I nirsevimab-studierne MELODY og HARMONIE udgjorde raske spædbørn født til termin 85-87 % af spædbørnene født i 37. gestationsuge eller senere og i HARMONIE var 85 % af spædbørnene født i i 37. gestationsuge eller senere. Ansøger baserer analysen af effekten hos spædbørn født til termin på disse subpopulationer. Ved indtrædelse i studiet var ca. halvdelen af børnene under 3 måneder, 24-33 % var mellem 3 og 6 måneder og de resterende over 6 måneder.

Raske spædbørn født til termin eller sent præmature indgik i Abrysvo-studierne MATISSE og Simoes et al.. Børnene var født af raske mødre, som var blevet vaccineret mellem 24. og 36. gestationsuge. Spædbørnene fulgtes fra de var nyfødte. Den gennemsnitlige gestationsalder ved fødslen var 39 uger i Simoes et al. I MATISSE blev 94 % af børnene født mellem gestationsuge 37 og 42. 0,6 % og 0,3 % af børnene blev født mellem uge 28 og < 34 i hhv. Abrysvo- og placeboarmen. Simoes et al. var et sikkerhedsstudie, og vurderingen af effekt af Abrysvo er baseret på MATISSE-studiet. I dette studie blev ca. 25 % af kvinderne i hver studiearm vaccineret før 28. gestationsuge. Ca. 45 % i hver arm blev vaccineret mellem 32. og 36. gestationsuge.

Baselinekarakteristika for alle studier kan ses i Tabel 4.



Tabel 4. Baselinekarakteristika for de inkluderede studier.

MELODY*		Griffin et al, 2020				HARMONIE		Simoès et al, 2022**				MATISSE	
	Nirsevimab (n=994)	Placebo (n=496)	Nirsevimab (n=969)	Placebo (n=484)	Nirsevimab (n=4037)	Placebo (n=4021)	Abrysvo (120 µg, n=79)	Abrysvo (120 µg + Al(OH) ₃ , n=84)	Abrysvo (240 µg, n=78)	Abrysvo (240 µg + Al(OH) ₃ , n=86)	Placebo (n=79)	Abrysvo (n=3568)	Placebo (n=3558)
Alder ved indtrædelse i studiet ^a , n (%)													
≤ 3 måneder	577 (58,0 %)	285 (57,5 %)	516 (53,3 %)	257 (53,1 %)	1962 (48,6 %)	1954 (48,6 %)						- Ikke relevant-	
> 3 to < 6 måneder	317 (31,9 %)	162 (32,7 %)	320 (33,0 %)	153 (31,6 %)	959 (23,8 %)	953 (23,7 %)						- Ikke relevant-	
> 6 måneder	100 (10,1 %)	49 (9,9 %)	133 (13,7 %)	74 (15,3 %)	1116 (27,6 %)	1114 (27,7 %)						- Ikke relevant-	
Gestationsalder på vaccinationstidspunktet, n (%)§							n=115	n=117	n=116	n=114	n=117	n=3682	n=3675
24 til < 27 uger			- Ikke relevant -				25 (21,7)	21 (17,9)	27 (23,3)	19 (16,7)	22 (18,8)	-	-
27 til < 30 uger			- Ikke relevant -				31 (27,0)	41 (35,0)	29 (25,0)	22 (19,3)	29 (24,8)	-	-



MELODY*			Griffin et al, 2020		HARMONIE		Simoes et al, 2022**					MATISSE	
	Nirsevimab (n=994)	Placebo (n=496)	Nirsevimab (n=969)	Placebo (n=484)	Nirsevimab (n=4037)	Placebo (n=4021)	Abrysvo (120 µg, n=79)	Abrysvo (120 µg + Al(OH)3, n=84)	Abrysvo (240 µg, n=78)	Abrysvo (240 µg + Al(OH)3, n=86)	Placebo (n=79)	Abrysvo (n=3568)	Placebo (n=3558)
30 til < 33 uger			- Ikke relevant -				29 (25,2)	29 (24,8)	26 (22,4)	39 (34,2)	33 (28,2)	-	-
≥ 33 uger			- Ikke relevant -				30 (26,1)	26 (22,2)	34 (29,3)	34 (29,8)	33 (28,2)	-	-
≥24 uger til < 28 uger			- Ikke relevant -				-	-	-	-	-	941 (25,6)	909 (24,7)
≥ 28 uger til <32 uger			- Ikke relevant -				-	-	-	-	-	1085 (29,5)	1128 (30,7)
≥ 32 uger til ≤ 36 uger			- Ikke relevant-				-	-	-	-	-	1653 (44,9)	1632 (44,4)
> 36 uger			- Ikke relevant-				-	-	-	-	-	3 (< 0,1)	6 (0,2)
Gestationsald er ved fødslen ^b , uger	≥35 to <37: 132 (13,3 %)	≥35 to <37: 76 (15,4 %)	Gennemsnit (SD): 32,7 (1,4)	Gennemsnit (SD): 32,7 (1,5)	Gennemsnit (SD): 38,8 (2,3)	Gennemsnit (SD): 38,9 (5,6)	Gennemsnit (SD): 39,2 (1,0)	Gennemsnit (SD): 38,9 (1,4)	Gennemsnit (SD): 38,9 (1,3)	Gennemsnit (SD): 39,0 (1,1)	Gennemsnit (SD): 39,2 (0,9)	24 til <28: 1 (<0,1 %)	24 til <28: 1 (<0,1 %)
	≥37: 861 (86,7 %)	≥37: 419 (84,6 %)	≥29 to ≤32: 363 (37,5 %)	≥29 to ≤32: 185 (38,2 %)	<37: 567 (14,0 %)	<37: 541 (13,5 %)	Median (spænd): 39,1	Median (spænd): 39,0	Median (spænd): 39,0	Median (spænd): 39,3	Median (spænd): 39,2	28 til <34: 20 (0,6 %)	28 til <34: 11 (0,3 %)
					≥37: 3434 (85,1 %)	≥37: 3434 (85,4 %)							34 til <37: 180 (5,0 %)



MELODY*				Griffin et al, 2020		HARMONIE		Simoes et al, 2022**						MATISSE													
Nirsevimab (n=994)				Placebo (n=496)		Nirsevimab (n=969)		Placebo (n=484)		Nirsevimab (n=4037)		Placebo (n=4021)		Abrysvo (120 µg, n=79)		Abrysvo (120 µg + Al(OH)3, n=84)		Abrysvo (240 µg, n=78)		Abrysvo (240 µg + Al(OH)3, n=86)		Placebo (n=79)		Abrysvo (n=3568)		Placebo (n=3558)	
						>32: 606 (62,5 %)		>32: 299 (61,8 %)		Manglende data: 36 (0,9 %)		Manglende data: 46 (1,1 %)		(36,0 to 41,1)		(31,4 to 41,0)		(31,9 to 41,1)		(34,7 to 41,3)		(36,9 to 41,0)		37 til <42: 3343 (93,7 %)		37 til <42: 3356 (94,3 %)	
																								≥42: 21 (0,6 %)		≥42: 30 (0,8 %)	
Antal piger (andel)	464	(46,8 %)	257	(51,8 %)	464	(48,3 %)	224	(46,3 %)	1950	(48,3 %)	1913	(47,6 %)	45	(57,0 %)	39	(46,4 %)	38	(49,4 %)	44	(51,8 %)	37	(47,4 %)	1752	(49,1 %)	1765	(49,6 %)	
Vægt ^c	<5 kg: 403 (40,6 %)		<5 kg: 192 (38,7 %)		Gennemsnit (SD): 4,60 kg (1,92 kg)	Gennemsnit (SD): 4,51 kg (1,96 kg)	Gennemsnit (SD): 6,0 (2,3)	Gennemsnit (SD): 5,9 (2,3)															≤1000 g: 1 (<0,1 %)		≤1000 g: 2 (<0,1 %)		
							<5 kg: 1,537 (38,1 %)	<5 kg: 1,524 (37,9 %)															>1000 to 1500 g: 3 (<0,1 %)		>1000 to 1500 g: 6 (0,2 %)		
																							>1500 to 2500 g: 177 (5,0 %)		>1500 to 2500 g: 147 (4,1 %)		
																							>2500 g: 3,403 (95,6 %)				
																							3,387 (94,9 %)				



MELODY*		Griffin et al, 2020		HARMONIE		Simoes et al, 2022**				MATISSE		
Nirsevimab (n=994)	Placebo (n=496)	Nirsevimab (n=969)	Placebo (n=484)	Nirsevimab (n=4037)	Placebo (n=4021)	Abrysvo (120 µg, n=79)	Abrysvo (120 µg + Al(OH)3, n=84)	Abrysvo (240 µg, n=78)	Abrysvo (240 µg + Al(OH)3, n=86)	Placebo (n=79)	Abrysvo (n=3568)	Placebo (n=3558)

§ Data opgivet efter fordelingen i sikkerhedspopulationen i studiet og som angivet i EMAs EPAR. Sikkerhedspopulationene bestod af alle spædbørn født af randomiserede kvinder, som modtog vaccine eller placebo under graviditeten. Øvrige baselinedata er opgivet for effektpopulationen, som var defineret som per protocol-populationen, hvori kun kvinder, som blev vaccineret senest to uger før fødslen indgik.

*Virksomheden angiver, at for MELODY var baselinekarakteristika kun tilgængelige for den primære kohorte, ikke for "alle deltagere"-kohorten, som effektanalyserne er baseret på.

**Virksomheden angiver, at for Simoes et al, 2022, var baselinekarakteristika ikke tilgængelige for alle patienter, som indgik i post-hoc effekt-analysen. Data er angivet som i publikationen af studiet.

^a Alder ved baseline/injektion.

^b Gestationsalder ved fødslen er rapporteret en smule forskelligt på tværs af studier.

^c Vægt blev rapporteret en smule forskelligt på tværs af studier. I MATISSE er den angivende vægt fødselsvægt.



Medicinrådets vurdering af subpopulationen af raske spædbørn født til termin eller sent præmature (≥ 35 . graviditetsuge)

Spædbørn defineres som født til termin, når de er født ≥ 37 . gestationsuge. Medicinrådet omtaler derfor populationen af spædbørn født ≥ 35 . graviditetsuge, som spædbørn født til termin eller sent præmature.

I studiepopulationerne af raske spædbørn født til termin eller sent præmature indgår en andel spædbørn, som er født mellem 35. og 37. gestationsuge. Dette er ikke i overensstemmelse med definitionen i dansk praksis, hvor spædbørn født før 37. gestationsuge defineres som præmature. Medicinrådet vurderer dog, at dette ikke har betydning for vurdering af effekten. Populationen i nirsevimab-studierne er overordnet i overensstemmelse med den danske population af raske spædbørn.

Fordi der er en grundlæggende forskel i hvordan patienterne udvælges til studierne, er der forskelle i populationerne. I Abrysvo-studierne indgår børn af raske mødre, som er blevet vaccineret med Abrysvo i graviditeten. Spædbørnene følges i 180 dage. I nirsevimab-studierne er børnene op til et år, når de indtræder i studierne. Ansøger har anvendt resultater opgjort efter 150 dage efter administration af nirsevimab og 150 dage efter fødslen for børn født af mødre, som er vaccineret med Abrysvo i graviditeten. Det betyder, at der er forskel på børnenes alder mellem nirsevimab- og Abrysvo-studierne. På trods af disse forskelle vurderer Medicinrådet, at populationerne er tilstrækkeligt sammenlignelige til at danne grundlag for sammenligningen mellem nirsevimab og Abrysvo.

I Abrysvo-studierne vaccineres de gravide kvinder mellem 24. og 36. gestationsuge. I dansk praksis vil en evt. vaccination sandsynligvis placeres senere i graviditeten (forventet ved 32. gestationsuge).

Medicinrådet har efterspurgt en subgruppeanalyse af effekten af nirsevimab hos raske spædbørn, som er under tre måneder gamle ved indtrædelse i nirsevimab-studierne, fordi det særligt er børn under tre måneder, der er i risiko for indlæggelse og et alvorligt forløb. Ansøger har ikke leveret dette.

2.3.1.2 Præmature spædbørn (født ≤ 34 . graviditetsuge), som ikke er kandidater til palivizumab

Præmature spædbørn er i ansøgningen defineret som raske spædbørn født i ≤ 34 . graviditetsuge. Præmature spædbørn indgik i nirsevimab-studierne MELODY, HARMONIE og Griffin et al.

I Griffin et al. indgik kun præmature spædbørn ($n=1453$). Ca. 38 % af spædbørnene var født fra 29. og 32. gestationsuge, mens ca. 62 % var født mellem 32. og 35. gestationsuge. Ved indtrædelse i studiet var lidt over halvdelen af spædbørnene under 3 måneder gamle, lidt over 30 % var mellem 3 og 6 måneder gamle, og 14-15 % var over 6 måneder gamle.



I MELODY indgik en subpopulation af spædbørn, som var sent præmature (født mellem 35. og 37. gestationsuge) (n=208). Disse indgår ikke i vurderingen af effekt hos præmature spædbørn.

I HARMONIE indgik en subpopulation af spædbørn, som var født mellem 29. og 37. gestationsuge (n=1108). Baselinedata er ikke tilgængelige for denne subpopulation, men baselinedata for den samlede population fremgår i Tabel 4.

I studierne er der ingen data for præmature spædbørn, som immuniseres med nirsevimab indenfor den første måned af deres liv. Der er begrænset data på ekstremt præmature spædbørn, som er mindre end 8 uger. Der er ingen data på præmature spædbørn hvis levealder + gestationsalder til sammen er på 32 uger.

Medicinrådets vurdering af subpopulationen af præmature spædbørn (født ≤ 34. graviditetsuge), som ikke er kandidater til palivizumab

Normalt betragter man spædbørn født < 37. gestationsuge som præmature. Spædbørnene i subpopulationen i ansøgningen er derfor lidt yngre, end den tilsvarende population i dansk praksis. Medicinrådet vurderer dog, at inddelingen ikke har betydning for vurdering af effekten til denne population.

Præmature, raske spædbørn modtager i dag ingen profylaktisk behandling. Disse børn er i øget risiko for et alvorligt forløb i forbindelse med en RSV-infektion, og det er derfor relevant at vurdere effekten af nirsevimab i denne population.

Fordi disse børn er for tidligt fødte, er det ikke relevant at lave en sammenligning med Abrysvo til disse børn, fordi vaccinen administreres i sidste del af graviditeten. For tidligt fødte spædbørn kan derfor ikke nå at få effekt af vaccinen.

2.3.1.3 Præmature spædbørn, som er kandidater til behandling med palivizumab

Præmature spædbørn, som er kandidater til behandling med palivizumab indgår i studiet MEDLEY samt i 5 randomiserede studier, der undersøger effekt og sikkerhed af palivizumab. Disse studier indgår i det systematiske Cochrane review af Garegnani et al. fra 2021 [6]. Baselinekarakteristika for de inkluderede studier kan ses i publikationen.

Populationen i MEDLEY-studiet var inddelt i to kohorter: spædbørn som havde behandlingskrævende hjertesygdom eller kronisk lungesygdom (BPD) og var kandidater til behandling med palivizumab (hjerne-lunge-kohorten) og for tidligt fødte spædbørn, som var kandidater til behandling med palivizumab af andre årsager (den præmature kohorte). Ca. halvdelen af spædbørnene i den præmature kohorte var født mellem 32. og 35. gestationsuge, og ca. halvdelen af spædbørnene i denne kohorte var under 3 måneder ved indtrædelse i studiet. I hjerte-lunge-kohorten havde ca. 70 % kronisk lungesygdom, mens ca. 30 % havde kronisk hjertesygdom. Der var stor spredning i gestationsalderen ved fødslen. Ca. 40 % af spædbørnene var født før 29. gestationsuge, 24-31 % var født mellem 29. og 35. gestationsuge, mens ca. 35 % var født efter 35. gestationsuge. Spædbørnene i denne kohorte var en smule ældre ved indtrædelse i studiet, her var ca. 40 % af spædbørnene mellem tre og seks måneder. Baselinekarakteristika for begge populationer kan ses i Tabel 5.



Tabel 5. Baselinekarakteristika for spædbørn i MEDLEY-studiet (European Medicines Agency 2022).

	Præmature		Kronisk hjerte- eller lungesygdom	
	Palivizumab (N=208)	Nirsevimab (N=407)	Palivizumab (N=101)	Nirsevimab (N=209)
Alder ved randomisering, n (%)				
≤ 3 måneder	113 (54 %)	214 (53 %)	31 (31 %)	60 (29 %)
> 3 to < 6 måneder	59 (28 %)	126 (31 %)	42 (42 %)	84 (40 %)
> 6 måneder	36 (17 %)	67 (17 %)	28 (28 %)	65 (31 %)
Gestationsalder, n (%)				
< 29 uger	28 (14 %)	49 (12 %)	42 (42 %)	81 (39 %)
≥ 29 til < 32 uger	59 (28 %)	91 (22 %)	12 (12 %)	37 (18 %)
≥ 32 til < 35 uger	114 (55 %)	235 (58 %)	12 (12 %)	27 (13 %)
≥ 35 uger	7 (3 %)	32 (8 %)	35 (35 %)	64 (31 %)
Antal piger, n (%)	93 (45 %)	201 (49 %)	40 (40 %)	96 (46 %)
Kronisk hjertesygdom, n (%)	0	0	34 (34 %)	70 (34 %)
Kronisk lungesygdom, n (%)	0	0	70 (69 %)	148 (71 %)

Medicinrådets vurdering af præmature spædbørn, som er kandidater til behandling med palivizumab

I MEDLEY er der inkluderet en bredere patientpopulation, end den population, der ville modtage behandlingen i dansk praksis. Medicinrådet vurderer, at subpopulationen med kronisk hjerte- eller lungesygdom (BPD) i studiet tilsvarende den population af spædbørn i Danmark, der i dag modtager profylaktisk behandling. Medicinrådet vurderer, at der er tilstrækkelig overførbarehed til dansk praksis, til at studiet kan anvendes til at vurdere sikkerheden i denne population.

Fordi størstedelen af disse børn er for tidligt fødte, er det ikke relevant at lave en sammenligning med Abrysvo til disse børn, fordi vaccinen administreres i sidste del af graviditeten.



2.3.2 Intervention

Den anbefalede dosis af nirsevimab er en enkeltdosis på 50 mg, som administreres intramuskulært til spædbørn med en legemsvægt < 5 kg, og en enkeltdosis på 100 mg, som administreres intramuskulært til spædbørn med en legemsvægt ≥ 5 kg [5]. Denne dosering anvendes i de kliniske studier bortset fra fase IIb studiet Griffin et al. 2020, hvor alle deltagere fik 50 mg uanset vægt.

Nirsevimab bør administreres før starten af RSV-sæsonen eller fra fødslen til spædbørn født i RSV-sæsonen [5].

Medicinerådets vurdering af interventionen

Doseringen i studierne er i overensstemmelse med den EMA-godkendte dosering, og er den dosering, som man vil anvende i dansk klinisk praksis.

Medicinerådet vurderer ikke, at det har betydning for den samlede analyse, at deltagere i Griffin et al. 2020 modtog 50 mg nirsevimab selvom deres vægt på injektionstidspunktet var > 5 kg, fordi denne gruppe patienter kun udgør en lille andel af det samlede patientantal. Desuden afviger resultaterne for effekt ikke mellem dette studie og de øvrige studier af nirsevimab.

2.3.3 Komparator

Komparator til raske spædbørn født til termin (≥ 35. graviditetsuge)

I dag anvendes ingen profylaktisk behandling til raske spædbørn født til termin, og komparator, der repræsenterer nuværende klinisk praksis er derfor placebo/ingen profylaktisk behandling.

Den maternelle vaccine Abrysvo er en mulig fremtidig behandling, og Medicinerådet har derfor efterspurgt, at Abrysvo indgår som komparator, og virksomheden har inkluderet dette.

Abrysvo administreres som en enkelt IM injektion af 0,5 ml til den gravide kvinde i gestationsuge 24-36. I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes denne dosering.

Komparator til præmature spædbørn (født ≤ 34. graviditetsuge), som ikke er kandidater til palivizumab

Der anvendes i dag ingen profylaktisk behandling til præmature spædbørn, og den relevante komparator er derfor placebo/ingen profylaktisk behandling.

Komparator til spædbørn, som er kandidater til behandling med palivizumab:

Til denne patientgruppe er komparator palivizumab. Palivizumab administreres intramuskulært i en dosis på 15 mg/kg en gang om måneden i sæsonen op til i alt fem gange.



Medicinerådets vurdering af komparator

I dansk klinisk praksis anvendes ingen profylakse mod RSV til raske spædbørn eller præmature spædbørn. Medicinerådet vurderer derfor, at nirsevimab vs. placebo er relevant for begge populationer for at sammenligne med nuværende praksis. Medicinerådet ønsker herudover, at Abrysvo indgår som komparator til populationen af raske spædbørn. Doseringen af Abrysvo i studierne er i overensstemmelse med den EMA-godkendte dosering, og er den dosering, som man vil anvende i dansk klinisk praksis.

Til subpopulationen af spædbørn, som er kandidater til behandling med palivizumab, er palivizumab den rette komparator. Doseringen af palivizumab i studierne er i overensstemmelse med den EMA-godkendte dosering. I dansk praksis doseres palivizumab ikke som 15 mg/kg. Spædbørn under 3,3 kg doseres med 50 mg, mens spædbørn over 3,3 kg doseres med 100 mg.

2.3.4 Effektmål

Virksomheden har indsendt data for effektmålene i nedenstående tabel. Der er ikke målt livskvalitet i studierne.

Tabel 6. Effektmål i ansøgers analyse

Effektmål	Tidsperiode	Definition
RSV-infektion i de nedre luftveje (MELODY, MEDLEY, Griffin et al 2020, Simoes et al. 2022)	150 dage efter dosering i nirsevimab-studierne, og 180 dage efter fødslen i Abrysvo-studier.	Positiv RSV PCR-test foretaget af et centralt laboratorium + Dokumenteret objektiv undersøgelse, som indikerer involvering af de nedre luftveje (rhonchi, krepitationer, hvæsen).
Hospitalsindlæggelse som følge af RSV-infektion i de nedre luftveje (MELODY, HARMONIE, Griffin et al 2020)	150 dage efter dosering i nirsevimab-studierne, og 180 dage efter fødslen i Abrysvo-studier.	Hospitalsindlæggelse som følge af RSV-infektion i de nedre luftveje var defineret som enten: 1) hospitalsindlæggelse som følge af luftvejsinfektion med en positiv RSV-test efter indlæggelse. 2) Nyopståede luftvejssymptomer hos et allerede indlagt barn med objektive tegn på forværring luftvejenes tilstand og en positiv RSV-test. 3) hospitalsindlæggelse og en positiv RSV-test (HARMONIE)

Ansøger har desuden inkluderet en gennemgang af effekten af nirsevimab på hospitalsindlæggelser som følge af RSV-infektion i *real world*-studier fra lande eller regioner, hvor behandlingen er indført.



Medicinrådets vurdering af effektmål

Medicinrådet lægger størst vægt på effektmålet hospitalsindlæggelse som følge af RSV-infektion i de nedre luftveje. Hospitalsindlæggelse er et godt mål for de alvorligste infektioner hos det enkelte spædbarn, som er vigtigst at forebygge. Herudover har indlæggelseskrævende infektioner meget stor betydning for børneafdelingerne på danske hospitaler. Fordi RSV er en sæson-virus, forekommer antallet af spædbørn med behov for indlæggelse og understøttende behandling indenfor en kort periode, i hvilken der opstår et meget stort ressourcetræk på afdelingerne.

Studierne er internationale studier, der er udført i en række forskellige lande. Der kan være noget forskel i, hvornår spædbørn indlægges som følge af RSV-infektioner i de forskellige lande. Medicinrådet vurderer, at effektmålet er brugbart til at vurdere, hvorvidt behandlingerne også vil kunne nedbringe antallet af hospitalsindlæggelser i Danmark.

Effektmålet "RSV-infektion i de nedre luftveje" kan anvendes til at vurdere i hvor høj grad behandlingerne nedbringer det samlede antal infektioner.

Medicinrådet anvender ansøgers gennemgang af *real-world*-studier til at underbygge overførbareheden af resultaterne til klinisk praksis.

Der er ikke målt livskvalitet i studierne. Ansøger anvender livskvalitetstab pr. tilfælde af RSV-infektion i den sundhedsøkonomiske analyse. Dette er gennemgået i afsnit 0. Indlæggelseskrævende RSV-infektioner hos spædbørn har herudover stor betydning for forældrenes livskvalitet. Medicinrådet inkluderer en narrativ gennemgang af dette.

2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har foretaget indirekte sammenligninger via frekventistiske netværksmetaanalyser (NMA) af nirsevimab vs. placebo og nirsevimab vs. Abrysvo for effektmålene "Lægetilset RSV-infektion i de nedre luftveje" og "Hospitalsindlæggelse som følge af RSV-infektion i de nedre luftveje". Medicinrådet har efterspurgt, at sammenligningerne inddeles efter de relevante populationer, og ansøger har leveret dette.

Resultater fra de forskellige studier blev poollet ved invers varians-metoden, hvor studier med mere præcise estimater tillægges større vægt.

Medicinrådets vurdering af analysemetode

Ansøgers analysemetode er i overensstemmelse med Medicinrådets metoder.

I de følgende afsnit gennemgås effekten af nirsevimab vs. de relevante komparatorer i hver subpopulation:

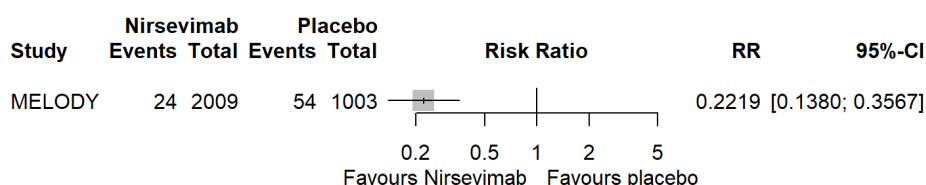


2.5 Effekt af nirsevimab versus placebo hos spædbørn, som er født til termin eller er sent præmature (født ≥ 35 . gestationsuge)

For spædbørn født til termin er placebo en af to relevante komparatorer (se afsnit 2.3.3). Nirsevimab vs. placebo blev undersøgt i denne population i studierne MELODY og HARMONIE. Effektmålet "lægetilset RSV-infektion i de nedre luftveje" blev kun undersøgt i studiet MELODY, mens hospitalsindlæggelser som følge af RSV-infektioner var inkluderet i begge studier.

2.5.1 Lægetilset RSV-infektion i de nedre luftveje

Resultaterne for lægetilset RSV-infektion i de nedre luftveje fremgår i Figur 2. I nirsevimab-armen (n=2009) var der 24 tilfælde af lægetilsete RSV-infektioner i de nedre luftveje, mens der i placeboarmen (n=1003) var 54. Den relative risiko for nirsevimab vs. placebo var 0,22 (95 % CI: 0,14; 0,36), og den absolutte risikoreduktion var 4,19 %-point.



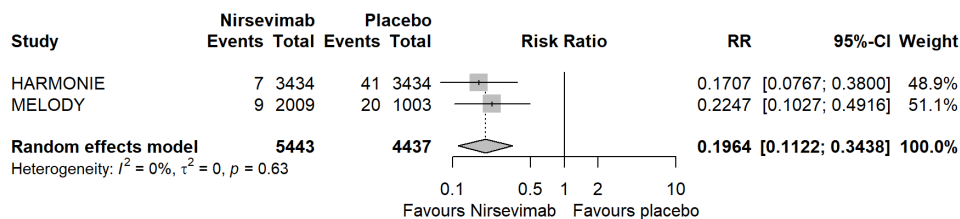
Figur 2. Resultater for nirsevimab vs. placebo for effektmålet "lægetilsete RSV-infektion i de nedre luftveje" hos spædbørn født til termin 150 dage efter injektion.

2.5.2 Hospitalsindlæggelse som følge af RSV-infektion i de nedre luftveje

Antallet af hændelser i hver arm i de to studier kan ses i Tabel 7. Resultaterne af metaanalysen fremgår i Figur 3. Profylaktisk behandling med nirsevimab ledte til en reduktion i antallet af indlæggelsekrævende RSV-infektioner sammenlignet med ingen behandling eller placebo (relativ risiko: 0,20 (95 % CI: 0,11; 0,34). Den absolutte risikoreduktion var 1,08 %-point.

Tabel 7. Antal hospitalsindlæggelser som følge af RSV-infektion i de nedre luftveje hos spædbørn født til termin frem til 150 dage efter injektion i de inkluderede studier

Studie	Population	Intervention	Antal hændelser, n (%)
HARMONIE	Spædbørn født i uge 37 eller senere	Nirsevimab (n = 3434) Ingen prophylaxis (n = 3434)	Nirsevimab = 7 (0,20 %) No prophylaxis = 41 (1,19 %)
MELODY	Spædbørn født i uge 35 eller senere	Nirsevimab (n = 2009) Placebo (n = 1003)	Nirsevimab = 9 (0,45%) Placebo = 20 (1,99 %)



Figur 3. Resultater af metaanalysen for hospitalsindlæggelser for nirsevimab vs. placebo/ingen profylaktisk behandling hos spædbørn født til termin frem til 150 dage efter injektion.

Medicinrådets vurdering af effekten af nirsevimab vs. placebo hos spædbørn født til termin

Nirsevimab er effektivt til at reducere antallet af spædbørn, som på grund af RSV-infektioner skal tilses af en læge, og antallet af spædbørn, hvor RSV-infektion fører til hospitalsindlæggelse. Selvom der særligt for hospitalsindlæggelser er få hændelser i hver studie, er der stor sikkerhed om estimatet for den relative risiko for nirsevimab vs. placebo for begge effektmål. Estimerne for de to effektmål er meget ens for nirsevimab. Dette viser, at nirsevimab er i stand til både at reducere antallet af mindre alvorlige tilfælde af sygdom, som ikke kræver indlæggelse, samt antallet af mest alvorlige tilfælde af sygdom, som fører til hospitalsindlæggelse.

2.6 Effekt af nirsevimab versus Abrysvo hos spædbørn, som er født til termin eller er sent præmature (født ≥ 35 . gestationsuge)

For spædbørn født til termin eller sent præmature er Abrysvo inddraget som komparator (se afsnit 2.3.30). Effekt af nirsevimab hos spædbørn født til termin er undersøgt i denne population i studierne MELODY og HARMONIE. Effektmålet "lægetilset RSV-infektion i de nedre luftveje" blev kun undersøgt i studiet MELODY, mens hospitalsindlæggelser som følge af RSV-infektioner blev undersøgt i begge studier.

Effekt af Abrysvo blev undersøgt til denne population i studiet MATISSE. I studiet blev kvinder vaccineret i graviditetsuge 24-36. Post-hoc-analyser har dog vist, at vaccinen var mindre effektiv, når den blev administreret før 28. graviditetsuge[28]. Hvis Abrysvo implementeres i dansk praksis, vil man derfor administrere den på et tidspunkt efter uge 28 for at opnå bedst mulig beskyttelse. Medicinrådet har derfor efterspurgt, at virksomheden anvender resultater for subpopulationen af spædbørn født af mødre, som blev vaccineret i graviditetsuge 28 eller senere i den sammenlignende analyse. Resultater for denne subpopulation er tilgængelige for effektmålet "lægetilset RSV-infektioner i de nedre luftveje", og virksomheden har anvendt disse resultater i analysen. Medicinrådet præsenterer også resultater for analysen, når den er udført med resultater for vaccination uanset tidspunkt (den fulde population i Abrysvo-studierne).



For effektmålet hospitalsindlæggelser er resultaterne kun tilgængelige for den fulde population i Abrysvo-studierne (uanset vaccinationstidspunkt). Derfor kan analysen ikke foretages for subpopulation af spædbørn, der er født af mødre, som blev vaccineret ved graviditetsuge 28 eller senere.

For begge behandlinger er anvendt resultater frem til 150 dage efter injektion af nirsevimab/placebo /fra fødslen.

2.6.1 Lægetilset RSV-infektion i de nedre luftveje

Resultaterne for lægetilset RSV-infektion i de nedre luftveje for hver studiearm i de inkluderede studier fremgår af Tabel 8. Begge behandlinger nedbragte risikoen for RSV-infektion i de nedre luftveje. Den relative risiko for infektion for hver af de to behandlinger vs. placebo var i analysen 0,222 for nirsevimab og 0,238 for Abrysvo. Den absolutte risikoreduktion for nirsevimab vs. placebo var 4,19 % og for Abrysvo vs. placebo var 4,1 % (se Tabel 10). Den relative risiko for nirsevimab vs. Abrysvo i denne population var 0,934 (0,465 til 1,875) (se Tabel 9 og Figur 4). Virksomheden har beregnet den absolutte risiko for hver behandling vs. placebo, samt antallet af spædbørn, der skal modtage profylaktisk behandling, for at forhindre et tilfælde af lægetilset RSV-infektion. For begge behandlinger er antallet 24 (Tabel 10).

I Tabel 8 ses i nederste række antal hændelser opgjort for den samlede population uanset vaccinationstidspunkt i MATISSE. Den relative risiko for Abrysvo vs. placebo og vs. nirsevimab ved anvendelse af disse estimater fremgår af Tabel 9 (nederste række).

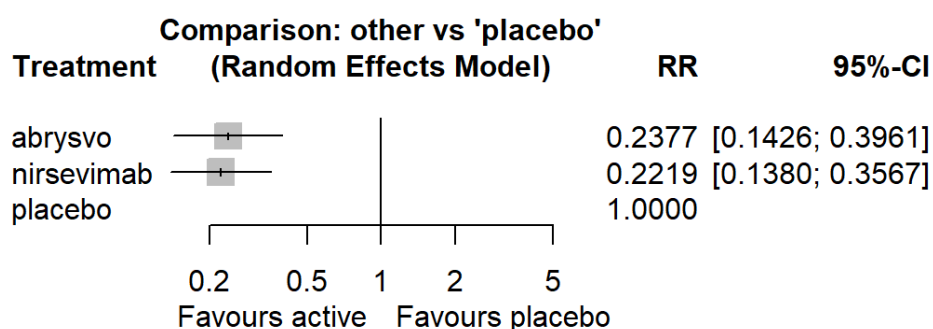
Tabel 8. Antal tilfælde af lægetilset RSV-infektion i de nedre luftveje hos spædbørn født til termin frem til 150 dage efter injektion/fødsel i de inkluderede studier. For MATISSE er angivet resultater for den samlede population uanset vaccinationstidspunkt (nederste række) samt for spædbørn født af raske kvinder, som blev vaccineret ved 28. gestationsuge eller senere (anden række).

Studie	Population	Intervention	Antal hændelser, n (%)
MELODY	Spædbørn født ved 35. graviditetsuge eller senere	Nirsevimab (n = 2009) Placebo (n = 1003)	Nirsevimab = 24 (1,19 %) Placebo = 54 (5,38 %)
MATISSE	Spædbørn født af raske kvinder, som blev vaccineret ved 28. graviditetsuge eller senere	Abrysvo (n = 2605) Placebo (n = 2614)	Abrysvo = 18 (0,69%) Placebo = 76 (2,91 %)
MATISSE	Spædbørn født af raske kvinder, som blev vaccineret under graviditeten (uanset tidspunkt)	Abrysvo (n= 3495) Placebo (n=3480)	Abrysvo = 47 (1,34 %) Placebo = 99 (2,84 %)



Tabel 9. Resultater for den sammenlignende analyse for lægetilsete RSV-infektioner i de nedre luftveje for nirsevimab vs. Abrysvo hos spædbørn født til termin. I første række indgår for Abrysvo kun resultater for spædbørn født af kvinder, som blev vaccineret i graviditetsuge 28 eller senere. I anden række indgår resultater for Abrysvo for spædbørn født af kvinder uanset vaccinationstidspunkt.

Effektmål	Nirsevimab vs placebo, RR (95 % CI)	Abrysvo vs placebo, RR (95 % CI)	Nirsevimab vs Abrysvo, RR (95 % CI)
Lægetilset RSV-infektion i de nedre luftveje for vaccination ved uge 28 eller senere	0,222 (0,138 til 0,357) P-værdi <0,0001	0,238 (0,143 til 0,396) P-værdi: <0,0001	0,934 (0,465 til 1,875) P-værdi: 0,8470
Lægetilset RSV-infektion i de nedre luftveje uanset vaccinationstidspunkt	0,245 (0,162 til 0,373) P-værdi <0,0001	0,421 (0,264 til 0,671) P-værdi < 0,0003	0,583 (0,312 til 1,089) P-værdi: 0,0905



Figur 4. Resultater fra den sammenlignende analyse af nirsevimab vs. Abrysvo for effektmålet RSV-infektion i de nedre luftveje. For Abrysvo indgår kun resultater for spædbørn født af kvinder, som blev vaccineret i 28. graviditetsuge eller senere.

Tabel 10. Absolutte effektestimater for effektmålet ”lægetilsete RSV-infektioner i de nedre luftveje” fra netværksmetaanalysen af nirsevimab vs. Abrysvo

Behandling	Absolut risiko	Absolut forskel relativt til placebo	Antal vaccinationer, der er nødvendige for at forhindre én infektion med behov for at blive tilset af en læge
Placebo	5,38 %	N/A	N/A
Nirsevimab	1,19 %	4,19 %	23,86
Abrysvo	1,28 %	4,1 %	24,12



2.6.2 Hospitalsindlæggelse som følge af RSV-infektion i de nedre luftveje

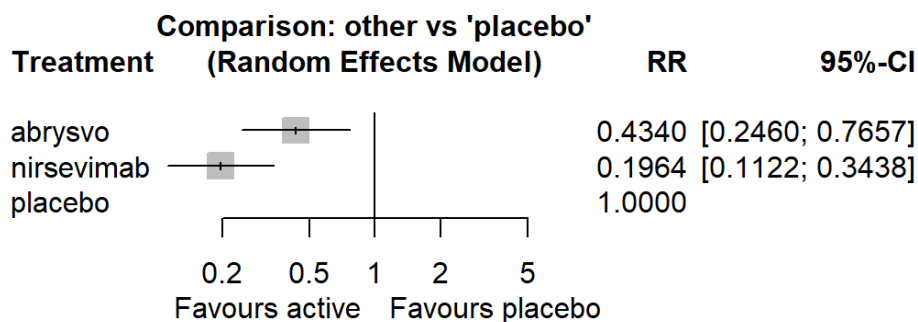
Resultaterne for lægetilset RSV-infektion i de nedre luftveje for hver studiearm i de inkluderede studier fremgår af Tabel 11. Resultaterne for den sammenlignende analyse af nirsevimab vs. Abrysvo fremgår af Tabel 12 og Figur 5. Resultaterne er baseret på den fulde population af spædbørn i MATISSE uanset tidspunktet for vaccination af moderen. Begge behandlinger nedbragte risikoen for hospitalsindlæggelse som følge af RSV-infektion. Den relative risiko for indlæggelse for hver af de to behandlinger vs. placebo var 0,196 (0,112 til 0,344) for nirsevimab og 0,434 (0,246 til 0,766) for Abrysvo i analysen. Den absolutte risikoreduktion for nirsevimab vs. placebo var 1,51 % og 1,06 % for Abrysvo vs. placebo. Den relative risiko for nirsevimab vs. Abrysvo i denne population var 0,453 (0,204 til 1,005) (se Tabel 12 og Figur 5). Virksomheden har beregnet den absolutte risiko for hver behandling vs. placebo, samt antallet af spædbørn, der skal modtage profylaktisk behandling, for at forhindre en indlæggelse. Baseret på tallene for de fulde populationer (uanset vaccinationstidspunkt med Abrysvo) er antallet 66 og 94 spædbørn for hhv. nirsevimab og Abrysvo (Tabel 13).

Tabel 11. Antal tilfælde af hospitalsindlæggelser som følge af RSV-infektion i de nedre luftveje frem til 150 dage efter injektion/fødsel i hver studiearm i de inkluderede studier

Studie	Population	Intervention	Antal hændelser, n (%)
MELODY	Spædbørn født ved graviditetsuge 35 eller senere.	Nirsevimab (n = 2009) Placebo (n = 1003)	Nirsevimab = 9 (0,45 %) Placebo = 20 (1,99 %)
HARMONIE	Spædbørn født i 37. graviditetsuge eller senere.	Nirsevimab (n = 3434) Ingen prophylaxis (n = 3434)	Nirsevimab = 7 (0,20 %) No prophylaxis = 41 (1,19 %)
MATISSE	Spædbørn født af raske kvinder, som blev vaccineret under graviditeten (uanset tidspunktet)	Abrysvo (n = 3495) Placebo (n = 3480)	Abrysvo = 17 (0,49 %) Placebo = 39 (1,12 %)

Tabel 12. Resultater for den sammenlignende analyse for hospitalsindlæggelser som følge af RSV-infektion for nirsevimab vs. Abrysvo hos spædbørn født til termin. For begge lægemidler indgår hele studiepopulationen

Effektmål	Nirsevimab vs placebo, RR (95 % CI)	Abrysvo vs placebo, RR (95 % CI)	Nirsevimab vs Abrysvo, RR (95 % CI)
Hospitalsindlæggelse som følge af RSV-infektion	0,196 (0,112 til 0,344) P-værdi: <0,0001	0,434 (0,246 til 0,766) P-værdi: 0,040	0,453 (0,204 til 1,005) P-værdi: 0,0513



Figur 5. Resultater for den sammenlignende analyse for hospitalsindlæggelser som følge af RSV-infektion for nirsevimab vs. Abrysvo hos spædbørn født til termin. For begge lægemidler indgår hele studiepopulationen.

Tabel 13. Absolutte effektestimater for effektmålet hospitalsindlæggelser fra netværksmetaanalysen af nirsevimab vs. Abrysvo

Behandling	Absolut risiko	Absolute forskel relativt til placebo	Number needed to vaccinate
Placebo	1,88 %	N/A	N/A
Nirsevimab	0,37 %	1,51 %	66,22
Abrysvo	0,82 %	1,06 %	94,34

Medicinrådets vurdering af effekten af nirsevimab vs. Abrysvo hos spædbørn født til termin

Nirsevimab og Abrysvo er begge effektive til at nedbringe antallet af lægetilsete RSV-infektioner og hospitalsindlæggelser som følge af RSV-infektioner.

For effektmålet lægetilsete RSV-infektioner i de nedre luftveje viste den sammenlignende analyse, at effekten af de to behandlinger var meget ens, når resultater for spædbørn født af kvinder, som blev vaccineret ved gestationsuge 28 eller senere blev anvendt. Hvis resultater for spædbørn født af kvinder, som blev vaccineret på et hvilket som helst tidspunkt i løbet af graviditeten blev anvendt i analysen, var Abrysvo mindre effektivt til at reducere antallet af sygdomstilfælde.

For effektmålet hospitalsindlæggelser indgik for Abrysvo resultater for den fulde population af spædbørn født af mødre, som var vaccineret i graviditeten uanset tidspunktet for vaccinen, fordi resultater ikke var tilgængelige for vaccination ved uge 28 eller senere. Der er overlappende konfidensintervaller for nirsevimab og Abrysvo i analysen, men punktestimatet for den relative risiko af nirsevimab vs. placebo er lavere end for Abrysvo vs. placebo. Medicinrådet vurderer, at det er meget sandsynligt, at man vil se samme effekt af Abrysvo vedr. effektmålet hospitalsindlæggelser som ved effektmålet lægetilsete RSV-infektioner, hvis vaccinen administreres på et tidspunkt efter uge 28. Dette underbygges af resultater fra MATISSE for svære tilfælde af RSV-infektioner, som fremgår af EMAs EPAR for Abrysvo [29].



Resultaterne viser, at effekten også vedr. dette effektmål er større, når vaccinen gives ved uge 28 eller senere. Vaccineeffekten for gestationsalder 28 - < 32 uger og 32 - < 36 uger var hhv.: 87,0 % ((95 % CI): 44,8; 98,6) og 32,2 % ((95 % CI): 47,6; 95,5) sammenlignet med 42,8 ((95 % CI): -32,4; 76,6) ved vaccination mellem gestationsuge 24 og < 28.

En analyse fra det amerikanske lægemiddelagentur, *Food and Drug Administration* (FDA), kan dog ikke vise, at effekten er den samme vedr. hospitalsindlæggelser som følge af RSV-infektion. FDA har modtaget data for subpopulationen af spædbørn, som blev født af kvinder, som var vaccineret mellem gestationsuge 32 og 36, fra virksomheden, der markedsfører Abrysvo. Vaccineeffekt vedr. hospitalsindlæggelser i denne population var 48,2 % (95 % CI: -22,9; 79,6). Effektpopulationen var: Abrysvo n=1572 og placebo n=1539. Det fremgår ikke, hvor mange hændelser, der var, men det meget brede konfidensinterval antyder, at der er få hændelser, og resultatet derfor er behæftet med stor usikkerhed [30]. Medicinrådet vurderer samlet set, at der er ensartet effekt af de to behandlinger.

Der ser ud til at være flere tilfælde af hospitalsindlæggelser i studierne af nirsevimab sammenlignet med dansk praksis. Der er tale om internationale studier, som er udført i en lang række lande, og det større antal indlæggelser sammenlignet med dansk praksis kan afspejle, at der er forskel mellem landene i, hvornår man indlægger børn som følge af RSV-infektion.

2.6.3 Øvrige overvejelser vedr. effekt

Effekten af både nirsevimab og Abrysvo aftager gradvist over tid, fordi antistofferne nedbrydes. Derfor har det stor betydning for lægemidlernes effekt, hvordan et immuniseringsprogram tilrettelægges.

For at opnå maksimal beskyttelse kan et immuniseringsprogram for nirsevimab tilrettelægges, således at spædbørn, som fødes i sæsonen, immuniseres umiddelbart efter fødslen, mens spædbørn, som fødes udenfor RSV-sæsonen, immuniseres i et catch-up program umiddelbart inden RSV-sæsonen.

Abrysvo skal gives i slutningen af graviditeten, og tidspunktet for administrationen kan derfor ikke tilrettelægges efter RSV-sæsonen. Hvis vaccinen gives i et helårsprogram til alle gravide, vil immuniteten være delvist aftaget, hos de spædbørn, som fødes udenfor RSV-sæsonen, når RSV-sæsonen starter. Effekten i den samlede population vil derfor ikke være den samme, som er set i studierne, hvor effekten kun er undersøgt de første seks måneder efter fødslen.

2.7 Effekt af nirsevimab versus placebo hos præmature spædbørn (født $\leq$ 34. gestationsuge)

For præmature spædbørn er placebo den relevante komparator (se afsnit 2.3.3).

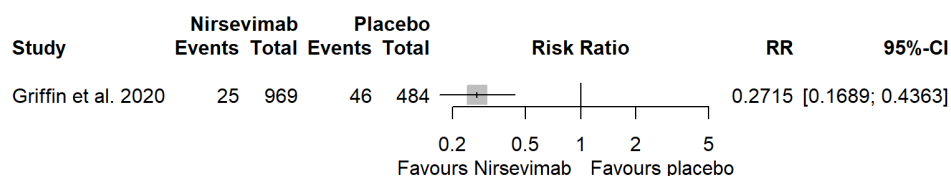
Præmature spædbørn indgik i studierne Griffin et al. og HARMONIE. I HARMONIE udgjorde præmature spædbørn en subpopulation af den samlede population.



Kun subpopulationen af præmature spædbørn er inkluderet i analysen. Effektmålet ”lægetilset RSV-infektion i de nedre luftveje” blev undersøgt i Griffin et al., mens effektmålet ”hospitalsindlæggelser” blev undersøgt i begge studier.

2.7.1 Lægetilset RSV-infektion i de nedre luftveje

Resultaterne for spædbørn født ≤ 34 . gestationsuge fremgår i Figur 6. Profylaktisk behandling med nirsevimab ledte til en reduktion af antal lægetilsete RSV-infektioner i de nedre luftveje. I nirsevimab-armen (n=969) var antallet af hændelser 25 sammenlignet med 46 i placeboarmen (n=484). Den relative risiko for nirsevimab vs. placebo var 0,2715 (95 % CI: 0,1689; 0,4363). Den absolutte risikoreduktion for nirsevimab vs. placebo var 6,71 %.



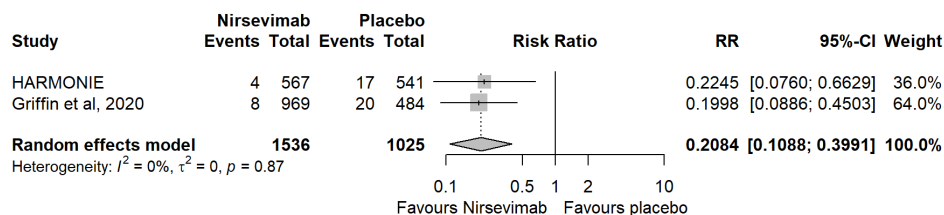
Figur 6. Resultater for nirsevimab vs. placebo for effektmålet ”lægetilsete RSV-infektion i de nedre luftveje” hos præmature spædbørn 150 dage efter injektion.

2.7.2 Hospitalsindlæggelse som følge af RSV-infektion i de nedre luftveje

Antallet af hændelser i hver arm i de to studier kan ses i Tabel 14, og resultatet af metaanalysen kan ses i Figur 7. Profylaktisk behandling med nirsevimab ledte til en reduktion i antallet af hospitalsindlæggelser hos præmature spædbørn sammenlignet med placebo/ingen profylaktisk behandling med en relativ risiko: 0,2084 (95 % CI: 0,1088; 0,3991). Den absolutte risikoreduktion var 2,83 %.

Tabel 14. Antal hospitalsindlæggelser af præmature spædbørn som følge af RSV-infektion i de nedre luftveje i de inkluderede studier

Studie	Population	Intervention	Antal hændelser, n (%)
Griffin et al. 2020	Spædbørn født mellem uge 29 + 0 og uge 34 + 6	Nirsevimab (n = 969) Placebo (n = 484)	Nirsevimab = 8 (0,83 %) Placebo = 20 (4,13%)
HARMONIE	Spædbørn født mellem uge 29 + 0 og uge 36 + 6	Nirsevimab (n = 567) Ingen prophylaxis (n = 541)	Nirsevimab = 4 (0,70 %) No prophylaxis = 17 (3,14 %)



Figur 7. Resultater fra metaanalysen af nirsevimab vs. placebo for effektmålet hospitalsindlæggelser hos præmature spædbørn 150 dage efter injektion.

Medicinerådets vurdering af effekt hos præmature spædbørn.

Profylaktisk behandling med nirsevimab er effektivt til at reducere antallet af RSV-infektioner, som fører til lægebesøg og antallet af infektioner, der fører til hospitalsindlæggelser hos præmature spædbørn.

Der er få hændelser i studierne, og enkelte flere eller færre tilfælde i hver arm vil have stor påvirkning på effektestimerne i det enkelte studie. Resultatet for metanalysen viser dog med stor sikkerhed, at nirsevimab er effektivt til at reducere antallet hospitalsindlæggelser som følge af RSV-infektioner.

2.8 Effekt af nirsevimab vs. palivizumab hos børn, der er kandidater til palivizumab-behandling

Ansøger har ikke foretaget en formel sammenligning af effekten af nirsevimab og palivizumab hos spædbørn, der er kandidater til behandling med palivizumab (se afsnit 1.4.1 og 2.3.1). Nirsevimab vs. palivizumab er undersøgt til denne population i studiet MEDLEY. I MEDLEY var andelen af spædbørn med lægetilset RSV-infektion i løbet af 150 dage efter første injektion 1,0 % i palivizumab-armen og 0,6 % i nirsevimab-armen. Andelen af indlæggelseskrevende RSV-infektioner var 0,6 % i palivizumab-armen og 0,3 % i nirsevimab-armen. Studiet er designet som et sikkerhedsstudie, og har ikke styrke til at detektere forskelle i effekt mellem de to behandlinger (se Tabel 44 i bilag). Nirsevimab er ikke undersøgt yderligere i denne subpopulation.

For at belyse effekten af palivizumab inddrager Medicinrådet et systematisk review fra *Cochrane Database of Systematic Reviews* af Garegnani et al. fra 2021 [6], der gennemgår effekten af palivizumab. Der findes ikke yderligere studier af nirsevimab, som undersøger effekten hos denne population. Garegnani et al. fra 2021 [6] gennemgår fem randomiserede kliniske studier med i alt 3343 deltagere, der undersøger effekten af 15 mg/kg palivizumab doseret hver måned i op til fem måneder sammenlignet med placebo eller ingen intervention. De fleste af studierne er foretaget hos børn med en høj risiko for RSV-infektion som følge af komorbiditet som kronisk lungesygdom (BPD) eller kronisk hjertesygdom.

Palivizumab reducerede risikoen for hospitalsindlæggelse som følge af RSV-infektion ved to års opfølgning (relativ risiko (95 % CI): 0,44 (0,30; 0,64)) (høj sikkerhed for evidensen). Der er ikke vist en forskel i dødelighed ved behandling med palivizumab (relativ risiko (95 % CI) 0,69 (0,42; 1,15)) (moderat sikkerhed for evidensen).



Palivizumab kan muligvis reducere antallet af RSV-infektioner betydeligt ved to års opfølgning (relativ risiko (95 % CI): 0,33 (0,20; 0,55) (lav sikkerhed for evidensen) [6].

Medicinerådets vurdering af effekt hos børn, der er kandidater til behandling med palivizumab

Antallet af hændelser i MEDLEY-studiet var lille (2-4 hændelser i hver arm), og det er ikke meningsfuldt at lave en statistisk sammenligning af effekten i de to grupper. Reviewet af Garegnani et al. fra 2021 [6] viste, at palivizumab kan reducere risikoen for hospitalsindlæggelse som følge af RSV-infektion. Fordi der ikke er foretaget yderligere studier, der undersøger effekten af nirsevimab hos denne population, er det ikke muligt at påvise en forskel i effekt mellem lægemidlerne. Baseret på nirsevimabs effekt i populationerne af raske spædbørn født til termin og præmature spædbørn, vurderer Medicinerådet, at nirsevimab ikke har en dårligere effekt end palivizumab til denne subpopulation, og at nirsevimab kan erstatte palivizumab til disse patienter. Det er en fordel, at nirsevimab skal administreres én gang i begyndelsen af sæsonen frem for en gang månedligt i sæsonen.

2.8.1 Effekt i real-world-studier

Effekt af nirsevimab er undersøgt i tre real-world studier fra Spanien og Luxembourg, hvor nirsevimab er indført som profylaktisk behandling.

Profylaktisk behandling med nirsevimab har været anbefalet i Luxembourg siden juli 2023. Børn der fødes i sæsonen immuniseres umiddelbart efter fødslen, mens børn født før sæsonen immuniseres i et catch-up-program umiddelbart inden sæsonen. Dækningsgraden for børn født i sæsonen fra oktober til midt-december 2023 var 84 % (1277 doser for 1524 fødsler). I 2023 var antallet af indlæggelser for børn under 5 år 241 sammenlignet med 389 i 2022. For spædbørn under 6 måneder var antallet af indlæggelser i 2023 72 vs. 232 i 2022 svarende til en reduktion på 69 %. Af de 72 indlagte spædbørn var 47 ikke immuniseret med nirsevimab. I gruppen af de mindste spædbørn under 3 måneder sås en reduktion i antal indlæggelser fra ca. 160 tilfælde i 2022 til ca. 55 tilfælde i 2023. For gruppen af større børn (over 1 år), som ikke blev tilbudt profylaktisk behandling, var antallet af indlæggelser sammenlignelige mellem 2022 og 2023 [31].

Profylaktisk behandling med nirsevimab til alle spædbørn blev indført i Spanien i april 2023. I regionerne Valencia, Murcia og Valladolid var dækningsgraden 78,8 % - 98,6 % afhængigt af hospital. Effekten af nirsevimab som profylaktisk behandling blev beregnet som andelen af spædbørn, som havde modtaget nirsevimab og blev hospitalsindlagt med RSV-infektion sammenholdt med andelen af spædbørn, som havde modtaget nirsevimab i regionen. Effektiviteten af nirsevimab som profylaktisk behandling mod hospitalsindlæggelse som følge af RSV-infektion var 84,4 % (95 % CI: 76,8 – 90,0 %) [32].

NIRSE-GAL-studiet er et longitudinalt populationsstudie sponsoreret af virksomheden med formål at bestemme effekten af nirsevimab til forebyggelse af RSV-infektion. Studiet udførtes i Galicien, hvor profylaktisk behandling af spædbørn med nirsevimab blev indført i september 2023. I sæsonen frem til 31. marts 2024 var dækningsgraden 91,7 % sammenlagt for spædbørn født i sæsonen og et catch-up-program.



I sæsonen blev 0,3 % af spædbørn, som havde modtaget nirsevimab indlagt på grund af RSV-infektion, og 1,9 % af spædbørn, som ikke havde modtaget nirsevimab svarende til en effektivitet af nirsevimab på 82,0 % (95 % CI: 65,6 – 90,2 %) [33].

Medicinrådets vurdering af effekt i real-world-studier

Studierne viser, at nirsevimab er effektivt til at forebygge hospitalsindlæggelser som følge af RSV-infektioner også i real-world-settings. Studiet fra Luxembourg kunne desuden understøtte, at nirsevimab også er effektivt til at forebygge infektioner hos de mindste spædbørn under tre måneder. Real-world-studierne underbygger den effekt, der er påvist i de kliniske studier.

2.9 Sammenligning af sikkerhed

De hyppigste alvorlige uønskede hændelser i nirsevimab-studierne var luftvejsinfektioner og gastroenteritis.

Antallet af uønskede hændelser i studierne fremgår af Tabel 15. En gennemgang af alle alvorlige uønskede hændelser i de inkluderede studier fremgår af tabellerne i bilag i afsnit 10.



Tabel 15. Oversigt over uønskede hændelser i de inkluderede studier

	MELODY NCT03979313 ^a		Griffin et al, 2020 NCT02878330 ^b		HARMONIE		Simoes et al, 2022 ^d		MATISSE	
	Nirsevimab (n=1997)	Placebo (n=997)	Nirsevimab (n=968)	Placebo (n=479)	Nirsevimab (n=4015)	Ingen intervention (n=4020)	Abrysvo (n=325)	Placebo (n=78)	Abrysvo (n=3568)	Placebo (n=3558)
Antal uønskede hændelser, n	8564	4167	3560	1842	■	■	Ikke rapporteret	Ikke rapporteret	Ikke rapporteret	Ikke rapporteret
Antal og andel af patienter med ≥1 uønsket hændelse, n (%)	1722 (86,2)	843 (84,6)	834 (86,2)	416 (86,8)	1479 (36,8)	1326 (33,0)	140 (43,1)	30 (38,5)	1324 (37,1)	1228 (34,5)
Antal alvorlige uønskede hændelser*, n	194	94	150	132	■	■	Ikke rapporteret	Ikke rapporteret	Ikke rapporteret	Ikke rapporteret
Antal og andel af patienter med ≥1 alvorlig uønsket hændelse, n (%)	149 (7,46)	83 (9,7)	108 (11,16)	81 (16,91)	89 (2,2)	67 (1,7)	69 (21,2)	12 (15,4)	553 (15,5)	542 (15,2)
Antal dødsfald, n (%)	3 (0,3)	0	2 (0,2)	3 (0,6)	0	0	0	0	5 (0,1)	12 (0,3)
Antal dødfødsler	- Ikke relevant -						0	1	10	8

^a MELODY: Population: Som-behandlet population; Tidsperiode: 360 dage efter injektion, Kilde: clinical study report og clinicaltrials.gov^b Griffin et al, 2020: Population: Som-behandlet population; Tidsperiode: 360 dage efter dosering; Kilde: clinical study report og clinicaltrials.gov^c HARMONIE: Population: Som-behandlet population; Tidsperiode: alvorlige uønskede hændelser: 12 måneder efter randomisering. ; Kilde: clinical study report^d Simoes et al, 2022: Population: Alle spædbørn født af mødre, som har modtaget vaccination/placebo. Tidsperiode: én måned efter fødslen; Kilde: Simoes et al. 2022^e MATISSE: Population: Alle spædbørn født af mødre, som har modtaget vaccination/placebo; Tidsperiode: Ikke alvorlige uønskede hændelser: = 1 måned efter fødslen, alvorlige uønskede hændelser = op til 24 måneder efter fødslen; Kilde: Kampmann et al, 2023



Bivirkningsprofil for nirsevimab

Den hyppigste bivirkning var udslæt (0,7 %) som opstod indenfor 14 dage efter dosering. De fleste tilfælde var milde til moderate i intensitet. Derudover blev der rapporteret feber og reaktioner på injektionsstedet med en frekvens på henholdsvis 0,5 % og 0,3 % indenfor 7 dage efter dosering. Reaktioner på injektionsstedet var ikke alvorlige [5].

Sikkerhedsprofilen for præmature spædbørn og spædbørn med kronisk hjerte- eller lungesygdom grundet præmaturitet var sammenlignelig med palivizumab og konsistent med sikkerhedsprofilen for fuldbårne og præmature spædbørn (gestationsalder $\geq$ 29 uger) [5].

Bivirkningsprofil for Abrysvo

Hos gravide i gestationsuge 24-36 var de hyppigst indberettede bivirkninger smerter på vaccinationsstedet (41 %), hovedpine (31 %) og myalgi (27 %). De fleste lokale og systemiske reaktioner hos de deltagende gravide var lette til moderate i sværhedsgrad og forsvandt inden for 2-3 dage efter debut [29].

Data fra gravide (mere end 4000 eksponerede graviditeter) indikerer ingen misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet. Resultater fra dyreforsøg med Abrysvo indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet.

I fase 3-studiet (MATISSE) var bivirkningerne rapporteret hos mødre inden for 1 måned efter vaccination identiske i Abrysvo-gruppen (14 %) og placebogruppen (13 %). Der blev ikke opdaget nogen sikkerhedssignaler hos spædbørn op til 24 måneder. Forekomsten af bivirkninger rapporteret inden for 1 måned efter fødslen var identiske i Abrysvo-gruppen (37 %) og i placebogruppen (35 %). Vigtige fødselsresultater vurderet i Abrysvo-gruppen sammenlignet med placebo omfattede præmatur fødsel (henholdsvis 201 (6 %) og 169 (5 %)), lav fødselsvægt (henholdsvis 181 (5 %) og 155 (4 %)) og medfødte misdannelser (henholdsvis 174 (5 %) og 203 (6 %)) [29].

Bivirkningsprofil for palivizumab

Meget almindelige bivirkninger ved behandling med palivizumab er udslæt. Almindelige bivirkninger er reaktioner og rødmen på injektionsstedet samt en pause i vejrtrækningen eller andet vejrtrækningsbesvær. Ikke almindeligt forekommende bivirkninger er krampeanfald og nældefeber. Der ses en lille øget forekomst af diarré ved behandling med palivizumab sammenlignet med placebo, ligesom der i studier af palivizumab er observeret flere tilfælde af forhøjede leverenzymmer ved behandling med palivizumab sammenlignet med placebo [34].



Tabel 16. Sammenligning af sikkerhed mellem nirsevimab og palivizumab

	Nirsevimab (n = 614)	Palivizumab (n =304)
Antal og andel af patienter med ≥ 1 uønsket hændelse, n (%)	444 (72,3 %)	215 (70,7 %)
Antal alvorlige uønskede hændelser, n	114	59
Antal og andel af patienter med ≥ 1 alvorlig uønsket hændelse, n (%)	80 (13,0 %)	38 (12,5 %)
Antal bivirkninger (behandlingsrelaterede*), n	6	10
Number and proportion of patients with ≥ 1 adverse reactions, n (%)	6 (2,0 %)	10 (1,6 %)

Kilde: Clinical study report

*Vurderet af investigator som værende behandlingsrelateret

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Antallet af alvorlige uønskede hændelser i studierne er højt. Gennemgangen af de specifikke alvorlige uønskede hændelser, som kan ses i bilag 10, viser dog, at de alvorlige uønskede hændelser er meget forskelligartede, og Medicinrådet vurderer, at behandlingerne ikke leder til en øget forekomst af alvorlige uønskede hændelser.

Der er rapporteret om numerisk flere for tidlige fødsler hos kvinder, der er blevet vaccineret med Abrysvo sammenlignet med placebo. EMA har konkluderet, at der ikke øget risiko for tidlig fødsel ved vaccination med Abrysvo, men FDA anbefaler kun vaccination mellem graviditetsuge 32 og 36 for at reducere risikoen for for tidlige fødsler. I dansk praksis kan man også tilrettelægge et vaccinationsprogram således, at vaccination gives ved uge 32 eller senere, og i dansk praksis vil den mulige risiko for for tidlig fødsel således også kunne reduceres.

I MATISSE var der 8 dødfødsler i placeboarmen vs. 10 i Abrysvo-armen. I Simoes et al. var der én dødfødsel i placeboarmen. Antallet af dødfødsler var lavere eller sammenligneligt med baggrundspopulationen [28].

Der er ikke påvist nogen øget risiko for død ved behandling af nirsevimab. I Griffin et al. var der to dødsfald i nirsevimab-armen og tre i placeboarmen, mens der i MELODY var der tre dødsfald i nirsevimab-armen og ingen i placeboarmen. To af dødsfaldene skyldtes gastroenteritis.

Medicinrådet bemærker, at man ikke tidligere har behandlet en hel population af spædbørn med et antistof, som man potentielt vil gøre med nirsevimab. Det er muligt, at behandling i en større gruppe afslører sikkerhedsproblemer, som opstår sjældent. Palivizumab har været anvendt i en længere årrække, og Medicinrådet vurderer, at det er en veltolereret behandling.



Medicinerådet vurderer ikke, at der er betydende forskel i sikkerhed mellem behandlingerne.

2.10 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Sammenligningen af nirsevimab og Abrysvo er baseret på indirekte analyser, hvilket er forbundet med usikkerhed. Der er samtidig grundlæggende forskel i, hvordan den profylaktiske behandling administreres (under graviditeten eller efter fødslen), hvilket medfører, at der er betydelige forskelle mellem populationerne. Børnene i nirsevimab-studierne er ældre end i Abrysvo-studierne. Desuden er kun nirsevimab undersøgt i en population af præmature spædbørn. Præmature spædbørn er inkluderet i studierne af Abrysvo, men udgør kun en lille andel af populationen.

I studierne af Abrysvo blev gravide kvinder vaccineret i graviditetsuge 24-36. Studierne har efterfølgende vist, at for effektmålet "lægetilsete RSV-infektioner i de nedre luftveje" har vaccinen større effekt, hvis den administreres ved uge 28 eller senere. Der er dog ikke rapporteret resultater for effektmålet "hospitalsindlæggelser som følge af RSV-infektion i de nedre luftveje" stratificeret efter vaccinationstidspunktet. Medicinerådets vurdering, at effekten af vaccinationstidspunktet vil have samme betydning for antallet af hospitalsindlæggelser som for antallet af lægetilsete infektioner, kan derfor ikke påvises i data.

Der foreligger ikke et tilstrækkeligt stort studie af nirsevimab hos spædbørn, som er kandidater til behandling med palivizumab til at bestemme effekten i denne population. Vurdering af effekten hos denne subpopulation er derfor baseret på en antagelse om, at resultater for den samlede population også gælder for denne subpopulation.

Dødsfald, dødfødsler, for tidlige fødsler og misdannelser er sjældne hændelser, og studierne er ikke dimensionerede til med sikkerhed at vurdere, om der er en effekt af behandlingerne på disse hændelser.



3. Sundhedsøkonomisk analyse

Ansøgers sundhedsøkonomiske analyser estimerer de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved forebyggende behandling mod RSV med nirsevimab sammenlignet med ingen profylaktisk behandling, Abrysvo eller palivizumab. Analyserne undersøger disse sammenligninger hos tre subpopulationer af spædbørn, som beskrevet i afsnit 2.3.1.3.

Ansøger har indsendt to cost-utility analyser, som er bygget op efter et beslutningstræ, der benyttes til at modellere én RSV-sæson. Analyserne er primært baseret på data fra Statens Serum Institut (SSI), som bruges til at beregne antal og fordeling af fødsler over året, raten af spædbørn som indlægges grundet RSV, samt fordelingen af RSV-infektioner på årets måneder. Herudover er der brugt en række studier som input til de enkelte parametre, herunder et studie af Mao et al. som bruges til at beregne mistet helbredsrelateret livskvalitet forbundet med forskellige sygdomshændelser, såsom indlæggelse [35].

Ansøger inkluderer tre subpopulationer i den sundhedsøkonomiske analyse:

- spædbørn født til termin eller sent præmature (født $\geq$ 35. graviditetsuge)
- raske præmature spædbørn (født $\leq$ 34. graviditetsuge)
- spædbørn, som er kandidater til behandling med palivizumab.

Ansøger definerer raske præmature spædbørn som børn født $\leq$ 34. graviditetsuge, og som ikke er kandidater til behandling med palivizumab. Ansøger definerer spædbørn, som er kandidater til behandling med palivizumab, på baggrund af rekommandationen fra Dansk Pædiatrisk Selskab som beskrevet i afsnit 2.3.1.3 [36]. Sidst definerer ansøger sent præmature spædbørn og spædbørn født til termin som de resterende spædbørn, der fødes i løbet af et år.

Medicinrådets vurdering af sundhedsøkonomisk analyse

Medicinrådet udfører både analyser, hvor nirsevimab sammenlignes med ingen profylaktisk behandling, og hvor nirsevimab sammenlignes med Abrysvo. Dette gøres, da Abrysvo ikke er vurderet af Medicinrådet, og fordi der er mulighed for, at Sundhedsstyrelsen beslutter, at Abrysvo skal være standardbehandling i dansk klinisk praksis, evt. kun for gravide kvinder, som forventer at føde op til eller i RSV-sæsonen. Sammenligningen mellem nirsevimab og Abrysvo er således udarbejdet som beslutningsstøtte.

I Medicinrådets opdaterede analyse for spædbørn født til termin ændres analyseperspektivet, så alle spædbørn født sent præmaturot ikke længere er inkluderet i analyserne med spædbørn født til termin, da nirsevimab allerede er anbefalet præmature spædbørn (født $<$ 37. gestationsuge). Medicinrådet anvender dog stadig effektdata fra hhv. MELODY og HARMONIE baseret på data for spædbørn født til termin og spædbørn født sent præmaturot til at belyse omkostningseffektiviteten af nirsevimab til spædbørn født til termin. Medicinrådet antager, at 93,68 % af alle spædbørn fødes til termin.



Medicinrådet udfører følgende overordnede analyser:

- Analyse 1: Sammenligning af nirsevimab og ingen profylaktisk behandling til spædbørn født til termin.
- Analyse 2: Sammenligning af nirsevimab og Abrysvo til spædbørn født til termin/sent præmature spædbørn.
- Analyse 3: Sammenligning af nirsevimab og ingen profylaktisk behandling til raske præmature spædbørn.
- Analyse 4: Sammenligning af nirsevimab og palivizumab til spædbørn, som er kandidater til behandling med palivizumab.

Hvis nirsevimab indføres til alle spædbørn i deres første RSV-sæson kan immunisering af spædbørn født i sæsonen foregå i forbindelse med fødslen. For spædbørn som bliver født udenfor RSV-sæsonen vil det være nødvendigt at tilrettelægge et catch-up program, hvor børnene modtager behandling umiddelbart inden RSV-sæsonen. Dette kan eksempelvis foregå i et ambulatorie, da nirsevimab har udleveringsbestemmelse BEGR, og derfor skal gives på sygehus. Omkostninger til etablering og drift af et sådant catch-up program indgår ikke i Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyser. Et sådan program vil ikke være nødvendigt for Abrysvo. Abrysvo skal gives i slutningen af graviditeten og kan fx gives ved et allerede eksisterende svangrebese i uge 32. Medicinrådet præsenterer både en inkrementel-omkostnings-effektivitets-ratio (ICER) og en omkostning per sparet indlæggelse, for de analyser, hvor der modelleres en effektforskel.

Analyse 1 Nirsevimab vs. ingen profylaktisk behandling til spædbørn født til termin

Analyse 1 er en cost-utility-analyse, som modellerer en forskel i effekt mellem nirsevimab og ingen profylaktisk behandling til spædbørn født til termin. I Medicinrådets opdaterede analyse præsenterer Medicinrådet tre scenarier for Analyse 1:

- 1) Helårsprogram: Alle spædbørn, som ikke er beskyttet mod RSV af den materielle vaccine, tilbydes nirsevimab
- 2) Reduceret program: Alle spædbørn i RSV-sæsonen, som ikke er beskyttet mod RSV af den materielle vaccine, tilbydes nirsevimab. Spædbørn, som er født til termin op til tre måneder før start af RSV-sæsonen inkluderes i et catch-up program. Denne afgrænsning af, hvilke spædbørn som tilbydes behandling mod RSV, anvendes ligeledes i det materielle vaccinationsprogram
- 3) Indeværende sæson: Spædbørn født til termin, som fødes i den indeværende sæson, og som ikke er beskyttet mod RSV via den materielle vaccine, tilbydes nirsevimab.

I Medicinrådets opdaterede analyse anvendes fordelingen af fødsler henover året baseret på data fra 2024 [37] samt Danmarks Statistik estimat for antallet af fødsler i 2026 (60.685) [38].

Analyse 2 Nirsevimab vs. Abrysvo til spædbørn født til termin/sent præmature

Jævnfør afsnit 2.6.2 vurderer Medicinrådet, at der ikke forventes en forskel i effekt mellem nirsevimab og Abrysvo til spædbørn født til termin/sent præmature spædbørn.



Medicinrådet vurderer i afsnit 3.2.2, at der vil være forskellige dækningsgrader for de to behandlinger, hvilket vil medføre en effektforskel. Denne forskel vurderes dog at have minimalbetydning, så Medicinrådet har valgt at udføre en omkostningsanalyse ved sammenligningen af de to behandlinger for populationen af spædbørn født til termin/sent præmature spædbørn, hvor der antages samme effekt og dækningsgrad for behandlingerne. Derfor er Medicinrådets ene scenarie i Analyse 2 en omkostningsanalyse, der kun baserer sig på omkostninger til behandlingerne, administration af nirsevimab og patientomkostninger.

Hos spædbørn, som fødes udenfor RSV-sæsonen af vaccinerede mødre, vil effekten af vaccinen i nogen grad aftage inden eller i løbet af den efterfølgende RSV-sæson. Derfor præsenterer Medicinrådet i Analyse 2 flere scenarier. I begge scenarier administreres nirsevimab eller Abrysvo til hele populationen uanset fødselstidspunkt. I dette scenarie antager Medicinrådet, at alle spædbørn født til termin/sent præmature spædbørn har fuld effekt af Abrysvo i RSV-sæsonen, uafhængigt af deres fødselstidspunkt. Dette medfører samlet, at der ikke ses en effektforskel mellem nirsevimab og Abrysvo.

I det andet scenarie antager Medicinrådet, at effekten af Abrysvo ophører fuldstændigt 6 måneder efter fødselstidspunktet. Dette vil medføre en forskel i effekt, fordi nirsevimab er effektivt hos alle spædbørn uanset fødselstidspunkt, hvis der indføres et catch-up-program umiddelbart inden sæsonen for spædbørn, som fødes udenfor sæsonen. Dette scenarie indeholder derfor en cost-utility analyse.

Analyse 3 Nirsevimab vs. ingen profylaktisk behandling til raske præmature spædbørn

Analyse 3 er en cost-utility analyse, som modellerer en effektforskel mellem nirsevimab og ingen profylaktisk behandling til raske præmature spædbørn. Nirsevimab administreres til de fulde populationer over hele året, uanset fødselstidspunkt, hvilket kræver indførsel af et catch-up program til administrering af nirsevimab til spædbørn, som er født udenfor RSV-sæsonen.

Analyse 4 Nirsevimab vs. palivizumab til spædbørn i særlig risiko

Medicinrådet antager ens effekt af nirsevimab og palivizumab til populationen af spædbørn i særlig risiko for et alvorligt forløb ved RSV-infektion baseret på gennemgangen af effekten i afsnit 2.8. Derfor er analyse 4 en omkostningsanalyse.

3.1 Analyseperspektiv

Ansøger benytter et begrænset samfundsperspektiv, og en tidshorisont på 1 år, med en antagelse om, at RSV-sæsonen varer 4 måneder, fra november til og med februar. Ansøger inkluderer en engangsomkostning for komplikationer relateret til RSV indenfor tre år, hvorfor de benytter en diskonteringsrate på 3,5 % pr. år.

Medicinrådets vurdering af analyseperspektiv

Medicinrådet vurderer, jævnfør dialog med Sundhedsstyrelsen (SST) og tilgængelig evidens, at en RSV-sæson varer fra oktober til og med februar. Dermed ændrer Medicinrådet længden på RSV-sæsonen til 5 måneder. I den opdaterede analyse for spædbørn født til termin antages, at RSV-sæsonen ligeledes at varer 5 måneder, men



ændres til at være mellem november til marts Herudover benytter Medicinrådet ansøgers overordnede analysetilgang.

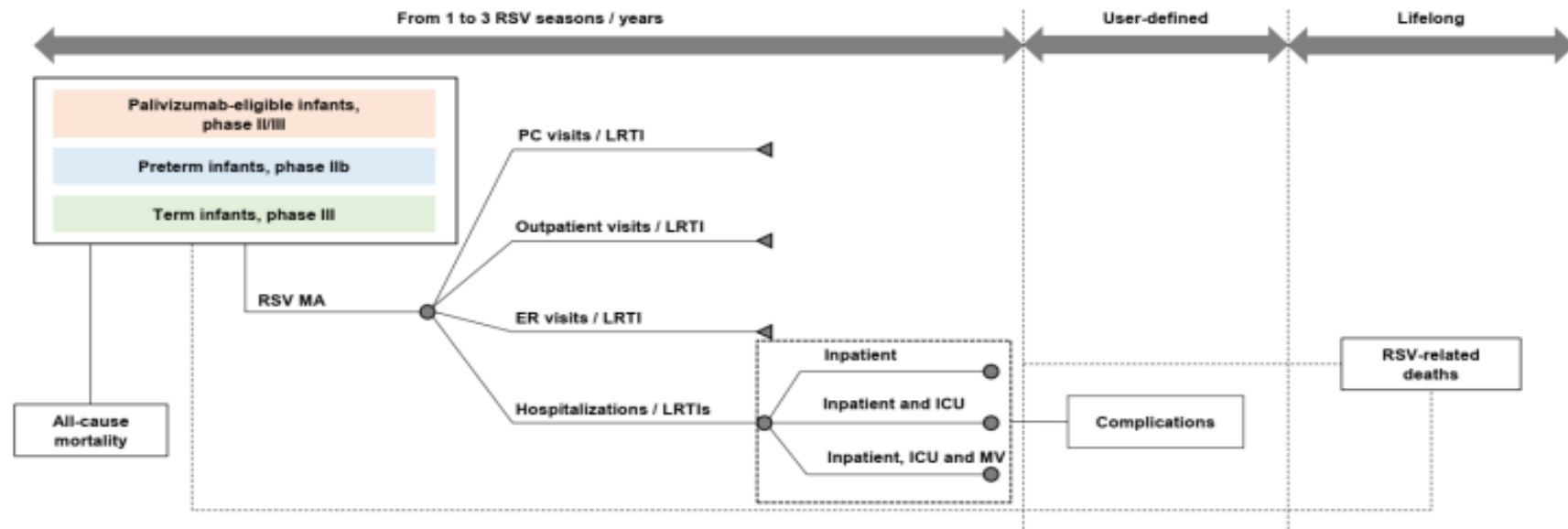
3.2 Model

Ansøger har indsendt et beslutningstræ, som omfatter én RSV-sæson, samt langsigtede komplikationer for en tre-årig periode. Alle spædbørn starter som raske, og har så mulighed for at opleve forskellige hændelser relateret til RSV-infektion.

Spædbørn som får en RSV-infektion vil fordele sig mellem fire muligheder: besøg hos egen læge, besøg på skadestue, besøg på ambulatorie i forbindelse med åben indlæggelse eller indlæggelse på hospital. Spædbørn som indlægges på hospital vil videre fordele sig mellem indlæggelse, indlæggelse på intensivafdeling eller indlæggelse på intensivafdeling kombineret med respiratorbehandling. Alle spædbørn, som får en RSV-infektion, vil have risiko for RSV-relateret død, og alle spædbørn som indlægges på hospital vil have mulighed for at få langsigtede komplikationer. Ansøger har herudover inkluderet baggrunds dødelighed i den samlede population. I Figur 8 er beslutningstræet vist. Den samlede population af spædbørn, der indgår i hver RSV-sæson, er yderligere delt op i månedlige fødselskohorter, således at der køres et separat beslutningstræ for hver af de 12 fødselskohorter.

Medicinrådets vurdering af model

Medicinrådet benytters ansøgers overordnede tilgang til modellering af effekt og omkostninger i forbindelse med RSV-infektion. Medicinrådet lægger dog omkostninger for ambulante besøg i forbindelse med åben indlæggelse sammen med omkostninger til besøg på akutmodtagelse, da man i dansk klinisk praksis vil anvende besøg på akutmodtagelse i forbindelse med åben indlæggelse. Da enhedsomkostningen for disse ydelser er den samme, har det ikke betydning for analysens resultater.



Figur 8. Ansøgers modelstruktur



3.2.1 Transitionssandsynligheder

For hver beslutningsknode i beslutningstræet, illustreret ved runde grå cirkler i Figur 8, er der en række transitionssandsynligheder, som afgør fordelingen af spædbørn mellem de efterfølgende "grene". Ansøger modellerer sandsynligheden for, at spædbørn med en RSV-infektion modtager behandling, enten ved lægebesøg eller hospitalsindlæggelse, og inkluderer dermed ikke spædbørn, som får en RSV-infektion, der ikke er behandlingskrævende, i den sundhedsøkonomiske analyse.

Sandsynlighed for forskellige sygdomsforløb

Ansøger modellerer sandsynligheden for hospitalsindlæggelse hos spædbørn som følge af en RSV-infektion på baggrund af data fra SSI for 2023/24 sæsonen, samt effektestimater fra ansøgers NMA [3]. I den opdaterede beregning for spædbørn født til termin anvendes i stedet data fra SSI fra 2024/25. Disse kilder opgør den samlede indlæggelsesrate for infektioner over RSV-sæsonerne. Ansøger benytter desuden et spansk studie fra 2022 til at modellere fordelingen af indlæggelser på RSV-sæsonens måneder for den generelle population af spædbørn samt for raske præmature spædbørn. For spædbørn, som er kandidater til behandling med palivizumab, benytter ansøger tre amerikanske studier fra henholdsvis 1998, 2005 og 2013 til at modellere fordelingen af RSV-relaterede hospitalsindlæggelser over årets måneder.

Til at estimere effekten af lægemidlerne benytter ansøger de relative risici estimeret i NMA'en ved sammenligning af nirsevimab og placebo, samt Abrysvo og placebo. Disse relative risici ganges på førnævnte data fra SSI, hvorved sandsynligheden for indlæggelse hos spædbørn med RSV-infektion nedsættes jævnt før Tabel 17.

Tabel 17. Relativ risikoreduktion for indlæggelse, sammenlignet med ingen forebyggende behandling

Behandling	Kandidater til pavalizumab	Raske præmature spædbørn	Sent præmature spædbørn/spædbørn født til termin
Nirsevimab	56,0 %	79,2 %	80,4 %
Abrysvo	56,6 %	56,6 %	56,6 %
Palivizumab	56,0 %	56,0 %	56,0 %

Sandsynligheden for at et indlagt spædbarn med RSV-infektion modtager behandling på intensivafdeling, og/eller modtager respiratorbehandling, baseres på registerdata for danske spædbørn med RSV-infektion i perioden 2010-2022. Ansøger har identificeret disse fordelinger ved registrering af procedurekoderne NABE (intensiv observation), NABB (intensiv behandling) og BDGA (respiratorbehandling og anden assisteret ventilation, uden BGDA6 (manuel ventilation)). Samtidig modelleres sandsynligheden for respiratorbehandling under indlæggelse på baggrund af et dansk studie af Nygaard et al., som undersøgte indlæggelsesmønstre og behov for respiratorbehandling hos børn med RSV-infektion i perioden 2016-2021 [10]. Herudover har ansøger inkluderet muligheden for at modellere sandsynligheden for respiratorbehandling på førnævnte registerdata.



Da risikoen for indlæggelse og behov for respiratorbehandling, som følge af en RSV-infektion, er afhængig af hvilken subpopulation spædbørn tilhører, benytter ansøger et amerikansk studie til at modellere distributionen af indlæggelser på tværs af de tre subpopulationer [39]. Ansøger modellerer ligeledes den aldersbaserede fordeling af indlæggelser på baggrund af førnævnte amerikanske studie [39].

Ansøger modellerer sandsynligheden for øvrige udfald for børn med RSV-infektion; besøg ved praktiserende læge, besøg på ambulatorie og besøg på akut børnemodtagelse på baggrund af en række udenlandske studier, herunder amerikanske og engelske. Disse beskrives ikke yderligere, da disse har minimal betydning for analysens samlede resultat.

Sandsynlighed for komplikationer

Ansøger har inkluderet tilbagevendende hvæsen som en langsigtet komplikation af indlæggelseskrævende RSV-infektion, og inkluderer sandsynligheden for denne komplikation over en treårig periode. Sandsynligheden for tilbagevendende hvæsen i år 1 modelleres på baggrund af et tysk studie, som fandt en sandsynlighed på 31 % ved opfølgning af hospitalsindlagte spædbørn [40]. Ansøger modellerer sandsynligheden for tilbagevendende hvæsen i år 2 og 3 på baggrund af et amerikansk retrospektivt studie med data fra 1996-2004, hvor sandsynligheden var 27 % i år 2 og 17 % i år 3 [41].

Et israelsk studie af Danino et al. undersøgte betydningen af covid-19 for pneumokok-infektioner hos børn under 5 år, og fandt, at andelen af børn med bærertilstand af pneumokokker var uændret, men at færre af disse børn fik en pneumokok infektion [42]. Som konsekvens af sammenhængen mellem virale infektioner og bakterielle infektioner ses i dansk klinisk praksis en stigning i antibiotikaforbruget under RSV-sæsonen. Ved profylakse af RSV forventes dermed et afledt fald af antallet af bakterielle infektioner, samt et fald i forbruget af antibiotika til behandling heraf. Medicinrådet er opmærksomt på disse afledte effekter, men inkluderer dem ikke direkte i den sundhedsøkonomiske analyse.

Sandsynlighed for RSV-relateret død

Ansøger benytter et dansk retrospektivt studie med data fra 2010-2015, som blev udført for børn under 5 år, til at estimere sandsynligheden for død som følge af en indlæggelseskrævende RSV-infektion. Dette studie viste en dødelighed på 0,04% hos den pågældende patientgruppe.

Medicinrådets vurdering af transitionssandsynligheder

Jævnfør afsnit 2.6.2 vurderer Medicinrådet, at der ikke er en forskel i effekt ved sammenligning af nirsevimab og Abrysvo, hvorfor sandsynlighederne angivet i Tabel 17 for nirsevimab ligeledes benyttes til at modellere effekten af Abrysvo.

Medicinrådet vurderer, at ansøgers overordnede tilgang til modellering af forskellige transitionssandsynligheder i modellen er meningsfuld, og benytter ansøgers tilgang til modellering af størstedelen af transitionssandsynlighederne. Dog vurderer Medicinrådet ved sammenligning af det modellerede antal indlæggelser og antallet af indlæggelser præsenteret af SST i deres faglige grundlag for vurdering af Abrysvo [15], at ansøger overestimerer antallet af indlæggelser. Ansøger modellerer ca. 1650 indlæggelser årligt, hvorimod SST på baggrund af data fra Landspatientregisteret estimerer ca. 1400 indlæggelser årligt.



Medicinrådet ændrer derfor sandsynligheden for indlæggelse, så den i stedet baseres på data fra Landspatientregistret præsenteret af SST. I den opdaterede analyse anvendes data fra SSI for sæson 2024/25. Data er kun tilgængelig for populationen af spædbørn født til termin/sent præmature, hvorfor analyserne for subpopulationerne af raske præmature spædbørn og spædbørn, som er kandidater til palivizumab, fortsat vil inkludere en potentielt overestimeret sandsynlighed for indlæggelse. Medicinrådet bemærker, at det medfører usikkerhed, at der benyttes en række udenlandske og ældre studier, men benytter disse i hovedanalysen, da der ikke findes bedre evidens, og da behandling i klinisk praksis har ændret sig meget lidt over en lang årrække. Samtidig vurderer Medicinrådet, at der primært benyttes usikre data til mindre betydelige parametre.

Medicinrådet vurderer på baggrund af erfaring fra dansk klinisk praksis, at spædbørn med RSV-infektion meget sjældent indlægges på intensiv afdeling i Danmark, blandt andet fordi CPAP benyttes på øvrige afdelinger. Af denne grund ændrer Medicinrådet tilgangen til modellering af indlæggelser, og opdeler kun disse i indlæggelse med og uden respiratorbehandling.

Grundet den lave dødelighed, og uklarhed om, hvorvidt disse dødsfald skyldes øvrig komorbiditet, ekskluderer Medicinrådet RSV-relateret død fra de sundhedsøkonomiske analyser.

3.2.2 Dækningsgrad

Ansøger anvender i analyserne en dækningsgrad for hvor mange spædbørn, som vil modtage den profylaktiske behandling, for henholdsvis nirsevimab og Abrysvo. Denne indikerer hvor stor en andel af den samlede population af spædbørn, som forventes at kunne have effekt af lægemidlerne.

Ansøger baserer dækningsgraden for nirsevimab på erfaring fra tidligere implementeringer i henholdsvis Luxembourg og Spanien, hvor dækningsgraden var på henholdsvis 84 % og 92 %. Ansøger forventer på baggrund af ekspertvurdering fra danske klinikere, at dækningsgraden vil være en smule lavere i dansk klinisk praksis, og antager derfor en dækningsgrad på 80 %. Denne dækningsgrad forventes hos alle tre subpopulationer.

For Abrysvo benytter ansøger information om dækningsgraden fra SSI for kighoste-vaccine fra 2023/24-sæsonen som proxy. Herved estimeres en dækningsgrad på 70 % hos spædbørn født til termin/sent præmature. Medicinrådet vurderer i afsnit 2.3.1.1, at Abrysvo formentlig vil administreres ved uge 32 af graviditeten i dansk klinisk praksis. Da studiedata viser, at der kræves minimum 2 uger efter vaccination til immunisering af barnet [29], vil behandling med Abrysvo jævnfør opdelingen i raske præmature spædbørn og spædbørn født til termin/sent præmature, som skiller ved uge 34/35, ikke have effekt hos raske præmature spædbørn. Hos spædbørn som er kandidater til behandling med palivizumab antager ansøger, at dækningsgraden af Abrysvo er 0 %, da disse børn vil være født for tidligt til at kunne have effekt af vaccinen.



Medicinerådets vurdering af dækningsgrad

Medicinerådet benytter ansøgers estimer for dækningsgraden af nirsevimab. Medicinerådet vurderer i afsnit 3, at den relativt lille forskel i dækningsgrad mellem nirsevimab og Abrysvo ikke har væsentlig betydning for Analyse 2. Derfor benytter Medicinerådet samme dækningsgrad for Abrysvo, som ansøger antager for nirsevimab, i alle scenarier for Analyse 2.

De benyttede dækningsgrader ses i Tabel 18.

Tabel 18. Dækningsgrad i de inkluderede subpopulationer

Behandling	Spædbørn født til termin/sent præmature	Raske præmature spædbørn	Kandidater til behandling med palivizumab
Nirsevimab	80%	80 %	80 %
Abrysvo	80 %	N/A	0 %

I den opdaterede analyse for spædbørn født til termin anvendes månedsspecifikke dækningsgrader for at tage højde for, at det maternelle vaccinationsprogram er blevet implementeret fra oktober 2025. De opdaterede dækningsgrader tager udgangspunkt i, at vaccinationstilslutningen for januar-marts 2026 vil være 56,8 % baseret på data for den nuværende vaccinationstilslutning fra Statens Serum Institut [14]. I efterfølgende sæsoner antager Medicinerådet, at vaccinationstilslutningen vil være 70 %. Medicinerådet antager, at 80 % af spædbørn født til termin, som fødes i sæsonen, vil tage imod nirsevimab, hvis de ikke er dækket af den maternelle vaccine. Medicinerådet antager, at lidt færre vil tage imod nirsevimab, hvis de får det tilbudt i et catch-up-program. Her estimerer Medicinerådet at 64 % vil tage imod nirsevimab.

De månedsspecifikke dækningsgrader for nirsevimab er præsenteret i Tabel 19

Tabel 19. De månedsspecifikke dækningsgrader, som anvendes i Medicinerådets opdaterede ansøgning for spædbørn født til termin

Måned	Dækningsgrad
Januar	$43,2 \%^* \times 80 \% = 34,6 \%$
Februar	$43,2 \%^* \times 80 \% = 34,6 \%$
Marts	$43,2 \%^* \times 80 \% = 34,6 \%$
April	64 %**
Maj	64 %**
Juni	64 %**
Juli	$64 \%^{**} \times 30 \%^{***} = 19,2 \%$



August	$64 \%^{**} \times 30 \%^{***} = 19,2 \%$
September	$64 \%^{**} \times 30 \%^{***} = 19,2 \%$
Oktober	$64 \%^{**} \times 30 \%^{***} = 19,2 \%$
November	$30 \%^{***} \times 80 \% = 24 \%$
December	$30 \%^{***} \times 80 \% = 24 \%$

* Den estimerede tilslutning til den materielle vaccine i det resterende af sæson 2026 dvs. januar-marts (100 % - 56,8 %), ** Den estimerede tilslutning til catch-up programmet, *** Den estimerede tilslutning til den materielle vaccine fra sæson 2026/2027 (100 % - 70 %).

3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

Ansøger har benyttet eksterne studier til at estimere indflydelsen af behandling med henholdsvis nirsevimab og Abrysvo på HRQoL hos den pågældende patientpopulation. Dette skyldes, at HRQoL ikke var inkluderet i studierne af lægemidlerne.

Ansøger modellerer helbredsrelateret livskvalitet baseret på de sygdomsrelaterede hændelser spædbørn med RSV-infektion oplever. Ansøger modellerer livskvalitet som et tidsbegrænset fald i nytteværdi ud fra andelen af den samlede population, som oplever hver sygdomsrelateret hændelse, ganget med det fald i nytteværdi, som hver hændelse forventes at medføre. Dermed er fald i nytteværdi afhængigt af sygdomsforløbet, og ikke i øvrigt af behandling, alder eller hvilken subpopulation patienter tilhører.

Ansøger benytter et studie af Mao et al. [35] til at estimere fald i nytteværdi forbundet med besøg ved praktiserende læge, besøg på akut børnemodtagelse, hospitalsindlæggelse, behandling på intensivafdeling samt ved respiratorbehandling. Herudover inkluderer ansøger "åben indlæggelse" og fald i nytte relateret til dette. Åben indlæggelse dækker over patienter, som bliver hospitalsindlagt, men som udskrives og har lettere adgang til privat praktiserende læge eller akutmodtagelse efterfølgende ved behov.

Studiet af Mao et al. er et prospektivt observationelt studie udført i Storbritannien, Spanien, Finland og Holland fra 2017-2019, hvor man fulgte spædbørn i deres første leveår gennem RSV-sæsonerne 2017/2018, 2018/2019 og 2019/2020. Ved børn som fik en RSV-infektion udfyldte værgerne hver dag dele af EQ-5D-5L og -3L spørgeskemaerne. Værgerne udfyldte "sædvanlige aktiviteter" og "angst/depression" fra EQ-5D-5L for sig selv, samt EQ-5D-VAS. Herudover udfyldte værgerne "Smerte/ubehag" og "Tristhed" fra EQ-5D-3L-Y- spørgeskemaet, som er en version af EQ-5D-3L rettet mod børn, samt en EQ-5D-VAS på vegne af det syge barn. Ved beregning af nytteværdi antog man, at alle andre dimensioner end de førnævnte forblev de samme, og dermed ikke påvirkede faldet i nytteværdi.

Fald i nytteværdi benyttet i den sundhedsøkonomiske model ses i Tabel 20.



Tabel 20. Helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL)

HRQoL	Fald i nytteværdi pr. år	Instrument	Præferencevægte
Hospitalsindlæggelse	0,0101	EQ-5D-3L-Y	Spanske EQ-5D-Y
Respiratorbehandling under indlæggelse	0,0101	EQ-5D-3L-Y	Spanske EQ-5D-Y
Besøg på akut børnemodtagelse	0,0063	EQ-5D-3L-Y	Spanske EQ-5D-Y
Besøg hos alment praktiserende læge	0,0063	EQ-5D-3L-Y	Spanske EQ-5D-Y
"Åben indlæggelse"	0,0038	EQ-5D-3L-Y	Spanske EQ-5D-Y

Ansøger har ligeledes medtaget fald i nytte for spædbørn som efter RSV-infektion oplever tilbagevendende hvæsen, baseret på et studie af Li X. et al. Her ses et fald i nytteværdi på 0,0392 for hvert år med tilbagevendende hvæsen [43].

Medicinrådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Medicinrådet benytter ansøgers tilgang til modellering af fald i nytteværdi relateret til forskellige sygdomsrelaterede hændelser. Medicinrådet er dog opmærksom på den store usikkerhed, som er forbundet med at estimere helbredsrelateret livskvalitet (*health-related quality of life*, HRQoL) hos spædbørn, som ikke selv kan besvare de respektive spørgeskemaer, og som spørgeskemaerne ikke er udviklet til. Da RSV-infektion er en relativt akut og oftest kortvarig sygdom, er der samtidig et tidsmæssigt perspektiv, som betyder, at livskvaliteten opgjort for et helt år forventes at være meget lidt følsom overfor RSV-relaterede sygdomshændelser. Derfor lægger Medicinrådet begrænset vægt på ændring i livskvalitet i vurderingen.

Forældres livskvalitet forventes også at være væsentligt påvirket, når deres børn indlægges som følge af RSV-infektion. Der findes studier, som rapporterer den øjeblikkelige påvirkning af forældrenes livskvalitet. Herudover er belastningsreaktioner hos forældre til RSV-indlagte børn kendt fra dansk klinisk praksis. Det er dog uvist, hvor hyppigt de forekommer [44].

Jf. Medicinrådet metodevejledning medtager Medicinrådet ikke påvirkningen af forældrenes livskvalitet i den sundhedsøkonomiske analyse, men bemærker det som en væsentlig faktor i vurderingen af helbredsrelateret livskvalitet.

3.4 Omkostninger

I alle cost-utility analyser inkluderer Medicinrådet lægemiddelomkostninger, administrationsomkostninger, patientomkostninger, omkostninger til sygdomsrelaterede hændelser samt omkostninger til behandling af tilbagevendende hvæsen.



Ansøger har ikke inkluderet omkostninger til bivirkninger, da disse forventes at være uden betydning for analysens samlede resultat. Medicinrådet er enig i dette valg.

Det er særligt lægemiddelomkostninger og omkostninger relateret til sygdomsrelaterede hændelser, som har betydning for analysens resultater.

Medicinrådet er opmærksomt på, at begrænsede ressourcer på hospitalsafdelinger og belastning af de relevante hospitalsafdelinger i RSV-sæsonen ikke kan medregnes i den sundhedsøkonomiske analyse på en retvisende måde på trods af, at disse elementer har væsentlig betydning for behandling af RSV-infektioner hos spædbørn i Danmark. Det samme gør sig gældende for omkostninger til oprettelse og drift af ambulatorier til varetagelse af catch-up program for nirsevimab. Disse omkostninger vil ligeledes være af en væsentlige størrelse, men de kan ikke inkluderes retvisende i Medicinrådets analyser.

3.4.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har, jf. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler, estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekets indkøbspris (AIP).

Ansøger har anvendt doser for nirsevimab, Abrysvo og palivizumab som beskrevet i hhv. afsnit 1.3 og 1.4.1.

Da dosis for nirsevimab bestemmes af, om spædbarnet vejer over eller under 5 kg, antager ansøger, at 60 % af spædbørnene vejer over 5 kg i et helårsprogram. I den opdaterede analyse for spædbørn født til termin har ansøger opdateret AIP-priserne for nirsevimab, som har samme pris for begge doser, hvorfor spædbørnenes vægt ikke har betydning for resultaterne.

Ansøger antager for palivizumab, at vægten af patienter er ligeligt fordelt mellem de to pakningsstørrelser, og benytter derfor blot den gennemsnitlige pris pr. pakning til at estimere omkostningen pr. dosis af palivizumab.

Ansøger inkluderer ikke lægemiddelspild forbundet med administration af nogen af behandlingerne, da den fulde pakning altid vil blive brugt for nirsevimab og Abrysvo, og da ansøger antager, at dosis af palivizumab rundes op, således at hele pakningen anvendes.

3.4.1.1 Alternativ prisaftale i den opdaterede analyse for spædbørn født til termin

Virksomheden har tilbudt en volume-baseret prisaftale, hvor prisen for nirsevimab afhænger af det indkøbte antal doser.

[REDACTED]

[REDACTED] Aftalen er inddelt i fem prisintervaller, som ses i Tabel 21:



Tabel 21. Prisintervallerne for den alternative prisaf tale

Mængdeinterval (antal doser)	Pris pr. dosis (DKK)
■	■
■	■
■	■
■	■
■	■

■
■
■

Medicinerådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende opgørelse af lægemiddelomkostninger.

Medicinerådet antager en rabat sammenlignet med AIP for Abrysvo på 30 %, baseret på usikkert estimat fra SSI, hvor 20-40 % rabat forventes.

Medicinerådet udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 22.

Priser anvendt i beregningerne for præmature spædbørn og spædbørn i særlig risiko for et alvorligt forløb fremgår af Tabel 22.

Tabel 22. Lægemiddelpriser anvendt i Medicinerådets analyser

Behandling	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Nirsevimab	100 mg	1,0 ml	■	Ansøger
	50 mg	0,5 ml	■*	Ansøger
Abrysvo	NA	0,5 ml	875	Antagelse, SSI
Palivizumab	100 mg	1,0 ml	■	Ansøger
	50 mg	0,5 ml	■	Ansøger

* I Medicinerådets opdaterede analyse for spædbørn født til termin er disse priser ikke gældende.



Prisen og tilgængeligheden af nirsevimab afhænger af populationen som lægemidlet anbefales til. Ved anbefaling kun til raske præmature spædbørn og spædbørn i særlig risiko vil det ikke være muligt at købe nirsevimab af Sanofi. Derfor forventes lægemiddelpriisen for disse subgrupper at være på niveau med den AIP som ansøger har opgivet for nirsevimab, og Medicinrådet regner derfor analyserne for disse subgrupper på baggrund af en pakkepris på henholdsvis 5.580 DKK for 50 mg, og 11.160 DKK for 100 mg.

Medicinrådet ændrer antagelsen vedrørende vægtfordeling til beregning af lægemiddelomkostningerne for Analyse 3 og Analyse 4, da de præmature spædbørn og spædbørn i særlig risiko typisk vil have en lavere vægt ved tidspunktet for administration af nirsevimab, end de øvrige spædbørn. Til denne population antager Medicinrådet, med udgangspunkt i Sundhedsstyrelsens Monitorering af vægt hos 0-5 årige børn, samt erfaring fra klinisk praksis, at 75% vil veje under 5 kg ved tidspunktet for administration [45].

Priser anvendt i de opdaterede beregninger for spædbørn født til termin

I Medicinrådets opdaterede analyse for spædbørn født til termin beregnes prisen for nirsevimab ud fra den volumebaserede pris aftale. Her er der behov for at estimere, hvor mange pakninger, der forventes benyttet [REDACTED]. I disse beregninger inkluderes doser til spædbørn født til termin, præmaturog og spædbørn, som er i særlig risiko for et alvorligt sygdomsforløb. For at beregne patientantallet tages udgangspunkt i de tre scenarier, som er tilhørende Analyse 1 (se Afsnit 3). Det forventede antal pakninger, er estimeret til at være følgende for de tre scenarier:

- Scenarie 1: 26.142
- Scenarie 2: 13.746
- Scenarie 3: 4.751

Ud fra det forventede antal pakninger beregnes den gennemsnitlige pris for nirsevimab for en patient. For scenarie 1, 2 og 3 er dette hhv. [REDACTED] DKK, [REDACTED] DKK og [REDACTED] DKK.

Medicinrådet har anvendt en række antagelser til at beregne det forventede patientantal indtil udgangen af sæson 2026/2027, som er præsenteret i Bilag.

3.4.2 Administrationsomkostninger

Administration af nirsevimab til børn, som fødes i eller op til RSV-sæsonen, forventes at kunne varetages i forbindelse med blodprøvetagning for PKU, og vil derfor ikke være forbundet med yderligere omkostninger. Ansøger inkluderer administrationsomkostninger for spædbørn, som fødes udenfor RSV-sæsonen og som modtager behandling med nirsevimab, da disse spædbørn ikke vil kunne få behandlingen i forbindelse med øvrige lægebesøg. Ansøger modellerer dette som et besøg ved privat praktiserende læge, og takserer dermed besøget til 153,50 DKK. Ansøger medtager ikke administrationsomkostninger for Abrysvo og palivizumab, da ansøger antager, at disse ikke vil kræve yderligere kontakt til sundhedsvæsenet, og dermed ikke vil medføre væsentlige ekstra omkostninger.



Medicinrådets vurdering af administrationsomkostninger

Medicinrådet ændrer ansøgers tilgang vedrørende estimering af omkostninger forbundet med administration af behandlingen, da administration af nirsevimab til spædbørn, som fødes udenfor RSV-sæsonen, vil foregå ved et ambulant besøg på hospitalet, og ikke hos privat praktiserende læge. Derfor benyttes DRG-taksten 17MA98 (MDC17 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år) på 1.989 DKK til ambulant administration. Medicinrådet ændrer også ansøgers antagelse, om at Abrysvo ikke vil medføre administrationsomkostninger, da administration af øvrige vacciner ved planlagte besøg takseres til 52,62 DKK, jævnfør PLO's honorartabel. Derfor benyttes denne takst til al administration af Abrysvo.

Medicinrådet antager, at administration af nirsevimab til raske præmature spædbørn og første administration til spædbørn, som er kandidater til behandling med palivizumab, vil foregå i forbindelse med øvrig indlæggelse, hvorfor dette ikke vil medføre yderligere administrationsomkostninger. Da palivizumab administreres 5 gange medregnes administrationsomkostninger for de 4 øvrige administrationer, som foregår ved ambulant besøg.

3.4.3 Monitoreringsomkostninger

Ansøger inkluderer ikke monitoreringsomkostninger, da de forventes at være ens for de inkluderede behandlinger.

Medicinrådets vurdering af monitoreringsomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med monitorering.

3.4.4 Omkostninger til sygdomsrelaterede hændelser

Ansøger inkluderer omkostninger til de sygdomsrelaterede hændelser ved brug af gældende DRG-takster, samt enhedsomkostninger fra Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger. Ansøger antager, at hospitalsindlæggelse, og hospitalsindlæggelse med respiratorbehandling repræsenterer de to niveauer af kompleksitetsgrad for indlæggelse af spædbørn i DRG. Herudover antager ansøger, at besøg på akut børnemodtagelse og "åben indlæggelse" varer under 12 timer, og dermed ikke udløser en indlæggelsestakst, men blot en dagstakst. Omkostninger til de forskellige grader af indlæggelse ses i Tabel 23, mens øvrige omkostninger til sygdomsrelaterede hændelser ses i Tabel 24. Frekvenser for de enkelte sygdomsrelaterede hændelser baseres på sandsynlighederne for disse hændelser, som beskrevet i afsnit 3.2.1.

Ansøger antager, at DRG-taksterne for hospitalsindlæggelse af spædbørn kan opdeles som følgende:

- Gestationsalder <28 uger = spædbørn der er kandidater til behandling med palivizumab
- Gestationsalder 28-35 uger = raske præmature spædbørn
- Gestationsalder >35 uger = spædbørn født til termin/sent præmature spædbørn.

Ansøger benytter derved en takst, som baseres på børnenes gestationsalder ved fødslen, på trods af, at størstedelen af indlæggelserne ikke forekommer ved fødslen. Da



gestationsalder 28-35 uger dækker over to undergrupper af DRG-takster, benytter ansøger et gennemsnit af disse takster til den pågældende gruppe.

Tabel 23. Omkostninger forbundet med forskellige alvorlighedsgrader af hospitalsindlæggelse, afhængig af børnenes gestationsalder ved fødslen

Hændelse	GA (< 28 uger)	GA (28-31 uger)	GA (32-35 uger)	GA (> 35 uger)
Hospitalsindlæggelse	219.171 DKK, 15MP05	180.478 DKK, 15MP08	71.858 DKK, 15MP11	20.868 DKK, 15MP14
Hospitalsindlæggelse med respiratorbehandling	435.033 DKK, 15MP03	336.117 DKK, 15MP06	191.139 DKK, 15MP09	180.448 DKK, 15MP12

Tabel 24. Omkostninger forbundet med øvrige sygdomsrelaterede hændelser

Hændelse	Enhedsomkostning	DRG-kode	Reference	Hændelse
Besøg på akut børnemodtagelse	3.321 DKK	15MP15	DRG 2024	Besøg på akut børnemodtagelse
"Åben indlæggelse"	3.321 DKK	15MP15	DRG 2024	"Åben indlæggelse"
Besøg hos alment praktiserende læge	154 DKK	NA	Medicinerådets værdisætning af enhedsomkostninger	Besøg hos alment praktiserende læge

Medicinerådets vurdering af omkostninger til sygdomsrelaterede hændelser

Medicinerådet ændrer på tilgangen til estimering af omkostninger forbundet med hospitalsindlæggelse, da ansøger benytter DRG-takster for indlæggelse i forbindelse med fødslen. Medicinerådet benytter i stedet taksten 04MA16 (Lungebetændelse og pleuritis, pat. 0-17 år, u. kompl. bidiag.) på baggrund af diagnosekoden DJ121 (Pneumoni forårsaget af respiratorisk syncytialvirus). Denne takseres til 26.423 DKK. Til indlæggelse med respiratorbehandling tillægges procedurekoden BGDA0 (Respiratorbehandling), hvorved den samlede takst bliver 98.697 DKK. Herudover ekskluderer Medicinerådet jævnfør afsnit 3.2.1 opgørelse af indlæggelser på intensivafdeling, således at indlæggelserne udelukkende gradueres ud fra om patienten modtager respiratorbehandling eller ej.

I analysen, hvor effekten af nirsevimab og Abrysvo antages at være ens, ekskluderer sygdomsrelaterede hændelser, da en forskel i disse udelukkende vil forekomme som resultat af en forskel i effekt. Det samme gør sig gældende for analysen, hvor effekten af nirsevimab og palivizumab. Dette betyder ikke, at de samlede omkostninger til behandling er lavere, end for analyserne hvor der antages en effektforskel, men blot at omkostninger til sygdomsrelaterede hændelser ikke medregnes i disse samlede omkostninger for de tilfælde, hvor den inkrementelle omkostning forventes at være 0.



3.4.5 Patientomkostninger

Ansøger inkluderer patientomkostninger relateret til administrations- og monitoreringsbesøg på hospitalet og inkluderer patientens effektive tid på hospitalet, ventetid og transporttid.

Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 203 DKK pr. time og transportomkostninger på 140 DKK pr. besøg, jf. Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger. Ansøgers antagelser vedr. patienternes tidsforbrug er præsenteret i Tabel 25, hvor ansøger antager, at tidsforbrug i forbindelse med hospitalsindlæggelser kan baseres på trimpunktet for DRG-taksterne brugt til at modellere hospitalsindlæggelse. Ansøger beregner omkostninger for 12 af døgnets 24 timer under indlæggelse.

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet ændrer tilgangen til opgørelse af patienttid i forbindelse med indlæggelser, da trimpunktet jævnfør DRG takstvejledningen beregnes ved at tage den tredje kvartil af liggetiden plus 1,5 gange forskellen mellem første og tredje kvartil. Dermed vil tidsforbruget antaget af ansøger være højere end gennemsnittet. Samtidig vurderer Medicinrådet, at data fra Sundhedsstyrelsen for den gennemsnitlige indlæggelsestid for spædbørn i Danmark relateret til RSV-infektion er kortere, end antaget af ansøger. Derfor benytter Medicinrådet i stedet Sundhedsstyrelsens estimat på 3,4 dage til spædbørn født til termin/sent præmature spædbørn [15]. Sundhedsstyrelsen har ikke opgjort den gennemsnitlige indlæggelsestid for hver af de tre subpopulationer, derfor benyttes ansøgers estimater for raske præmature spædbørn. Grundet antagelse om ens effekt af nirsevimab og palivizumab i analysen for spædbørn i særlig risiko vil der ikke være forskel på tidsforbrug til sygdomsrelaterede hændelse i denne gruppe af spædbørn. Samtidig vurderer Medicinrådet, at 24 timers patienttid bør tælles per døgn under indlæggelse.

Tabel 25. Patienters tidsforbrug i forbindelse med sygdomsrelaterede hændelser anvendt i Medicinrådets analyser

Aktivitet	Tidsforbrug, spædbørn født til termin/sent præmature spædbørn	Tidsforbrug, raske præmature spædbørn
Hospitalsindlæggelse	3,4 dage	17,5 dage
Besøg på akut børnemodtagelse	12 timer	12 timer
Besøg hos alment praktiserende læge	1 time	1 time

Medicinrådet ændrer opgørelsen af patienttid, således at der påregnes patienttid for én pårørende ved alle hændelser, som er tidsforbrugende.



Da der vil være minimum én forælder til stede ved alle hændelser gøres dette, for at inkludere den tilstedeværende forælders tid. Ved alvorlige indlæggelser, blandt andet kendetegnet ved brug af respiratorbehandling, kan begge forældre være til stede. Disse tilfælde udgør dog så lille en andel af indlæggelserne, at Medicinrådet ikke regner det med. Medicinrådet tilføjer videre tidsforbrug i forbindelse med administration af nirsevimab i de scenarieanalyser, hvor børn, som fødes udenfor RSV-sæsonen, indgår i et catch-up program hvor de modtager nirsevimab umiddelbart inden RSV-sæsonen. For disse påregnes transportomkostninger for ét besøg på ambulatorie, samt 30 minutter til administration. Sidst ekskluderer Medicinrådet omkostninger til patienttid under indlæggelse for de indlagte spædbørn, da indvirkningen af indlæggelse på spædbørnene i forvejen inkluderes ved opgørelse af disutilities. Dermed vil kun omkostninger til én forældres tid inkluderes ved indlæggelser.

3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyser til Medicinrådets analyser

Medicinrådet udfører en række forskellige analyser og scenarieanalyser, hvor nirsevimab sammenlignes med Abrysvo, palivizumab eller ingen profylaktisk behandling, og til forskellige subpopulationer af spædbørn. Medicinrådet har i forbindelse med disse forskellige analyser foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyser, som fremgår af Tabel 26, Tabel 27, Tabel 28 og Tabel 29.

Tabel 26. Forskelle mellem ansøgers analyse for nirsevimab vs. ingen profylaktisk behandling for spædbørn født til termin/sent præmature spædbørn, Medicinrådets Analyse 1

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Varighed af RSV-sæson	4 måneder, november til og med februar	5 måneder, november til og med marts	Afsnit 3.1
Datagrundlag for indlæggelsessandsynlighed	Data fra SSI, ca. 1650 indlæggelser	Data fra SSI fra sæson 2024/2025	Afsnit 3.2.1
Opdeling af indlæggelser	Inklusive intensiv afdeling uden respiratorbehandling	Eksklusive intensiv afdeling uden respiratorbehandling	Afsnit 3.2.1
Administrationsomkostninger	Nirsevimab: 153,5 DKK Abrysvo: 0 DKK	Nirsevimab: 1.989 DKK Abrysvo: 52,62 DKK	Afsnit 0
Patientomkostninger for indlæggelsestid	Tid baseres på trimpunkt, 12 timer pr. døgn	Tid baseres på halvdelen af trimpunkt, 24 timer pr. døgn	Afsnit 3.4.5
Dækningsgraden	80% i hele perioden	Månedsafhengige dækningsgrader	3.2.2
Antal fødsler om året	58.530	60.685	



Tabel 27. Forskelle mellem ansøgers analyse for nirsevimab vs. Abrysvo for spædbørn født til termin/sent præmature spædbørn, Medicinrådets Analyse 2*

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Effekt af nirsevimab vs. Abrysvo	Bedre effekt af nirsevimab	Ens effekt af de to lægemidler	Afsnit 3
Effektvarighed af Abrysvo	6 måneder	Både 6 måneder og 12 måneder undersøges i scenarier	Afsnit 3
Varighed af RSV-sæson	4 måneder, november til og med februar	5 måneder, oktober til og med marts	Afsnit 3.1
Datagrundlag for indlæggelsessandsynlighed	Data fra SSI, ca. 1650 indlæggelser	Data fra SST, ca. 1400 indlæggelser	Afsnit 3.2.1
Opdeling af indlæggelser	Inklusive intensiv afdeling uden respiratorbehandling	Eksklusive intensiv afdeling uden respiratorbehandling	Afsnit 3.2.1
Dækningsgrad for Abrysvo	70 %	80 %	Afsnit 3.2.2
Patientomkostninger for indlæggelsestid	Tid baseres på trimpunkt, 12 timer pr. døgn	Tid baseres på halvdelen af trimpunkt, 24 timer pr. døgn	Afsnit 3.4.5

* Denne analyse er ikke opdateret i forbindelse det nye pristilbud på nirsevimab

Tabel 28. Forskelle mellem ansøgers analyse for nirsevimab vs. ingen profylaktisk behandling og Medicinrådets for raske præmature spædbørn, Medicinrådets Analyse 3*

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Varighed af RSV-sæson	4 måneder, november til og med februar	5 måneder, oktober til og med marts	Afsnit 3.1
Datagrundlag for indlæggelsessandsynlighed	Data fra SSI, ca. 1650 indlæggelser	Data fra SST, ca. 1400 indlæggelser	Afsnit 3.2.1
Opdeling af indlæggelser	Inklusive intensiv afdeling uden respiratorbehandling	Eksklusive intensiv afdeling uden respiratorbehandling	Afsnit 3.2.1
Patientomkostninger for indlæggelsestid	Tid baseres på trimpunkt, 12 timer pr. døgn	Tid baseres på halvdelen af trimpunkt, 24 timer pr. døgn	Afsnit 3.4.5

* Denne analyse er ikke opdateret i forbindelse det nye pristilbud på nirsevimab



Tabel 29. Forskelle mellem ansøgers analyse for nirsevimab vs. Palivizumab, spædbørn i særlig risiko, Medicinrådets Analyse 4*

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Varighed af RSV-sæson	4 måneder, november til og med februar	5 måneder, oktober til og med marts	Afsnit 3.1
Datagrundlag for indlæggelsessandsynlighed	Data fra SSI, ca. 1650 indlæggelser	Data fra SST, ca. 1400 indlæggelser	Afsnit 3.2.1
Opdeling af indlæggelser	Inklusive intensiv afdeling uden respiratorbehandling	Eksklusive intensiv afdeling uden respiratorbehandling	Afsnit 3.2.1
Patientomkostninger for indlæggelsestid	Tid baseres på trimpunkt, 12 timer pr. døgn	Tid baseres på halvdelen af trimpunkt, 24 timer pr. døgn	Afsnit 3.4.5

* Denne analyse er ikke opdateret i forbindelse det nye pristilbud på nirsevimab

3.6 Resultater

Medicinrådet lægger ikke stor vægt på QALY-gevinsten og dermed ICER-estimatet i vurderingen af nirsevimab, da der ses store usikkerheder forbundet med vurderingen af helbredsrelateret livskvalitet hos den pågældende patientpopulation, som angivet i afsnit 0. For at se på det samlede antal indlæggelser for en hel årgang, opgøres den samlede effekt for hele populationen født over tidshorizonten på 1 år, og dermed fordeles omkostningerne pr. individ ligeledes på den fulde population født over tidshorizonten.

Hvis nirsevimab indføres som et helårsprogram, hvor alle spædbørn tilbydes immunisering uanset fødselstidspunkt på året, vil det være nødvendigt, at spædbørn født udenfor RSV-sæsonen skal indgå i et catch-up program, hvor børnene modtager nirsevimab umiddelbart inden RSV-sæsonen i et ambulatorie. Dette vil indebære yderligere administrationsomkostninger og kapacitetsopbygning. Omkostninger i forbindelse med oprettelse og drift af et sådan ambulatorie indgår ikke i Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyser.

Spørgsmålet om ressourcetræk og belastning af børneafdelinger på de danske sygehuse er særdeles væsentligt i forbindelse med behandling af RSV, og derfor har Medicinrådet beregnet, hvor meget det koster at undgå én indlæggelse ved behandling med nirsevimab, sammenlignet med ingen profylaktisk behandling eller Abrysvo. I analysen hvor effekten af nirsevimab og Abrysvo antages at være ens, vil det absolutte antal indlæggelser, som kan undgås årligt, være det samme for begge behandlinger. Omkostninger for at undgå en indlæggelse regnes uden omkostninger for patienttid og transport, da denne analyse foretages med et rent hospitalsperspektiv. Dermed regnes omkostninger for at undgå en indlæggelse, som forskellen i samlede omkostninger, baseret på lægemiddelomkostninger og omkostninger til sygdomsrelaterede hændelser, divideret med antallet af undgåede indlæggelser.



Den potentielle ibrugtagning af Abrysvo i dansk klinisk praksis har stor betydning for Medicinrådets beslutning vedr. nirsevimab. Hvis Sundhedsstyrelsen anbefaler Abrysvo til behandling af alle gravide, vil sammenligningen mellem nirsevimab og Abrysvo være afgørende for Medicinrådets beslutning. Hvis ikke Abrysvo anbefales, vil det især være sammenligningen af nirsevimab og ingen profylaktisk behandling, som er afgørende. Hvis Abrysvo anbefales til gravide, som føder op til eller i RSV-sæsonen, kan nirsevimab indføres som et catch-up program for de børn, som fødes uden for denne periode. For denne population vil det ligeledes være sammenligningen mellem nirsevimab og ingen profylaktisk behandling, som er relevant, men til et mindre antal børn.

3.6.1 Resultater af Medicinrådets Analyse 1: Sammenligning af nirsevimab og ingen profylaktisk behandling for spædbørn født til termin/sent præmature spædbørn

Scenarie 1: Alle spædbørn født til termin i løbet af året tilbydes behandling

I scenariet hvor nirsevimab benyttes som et helårs-program med catch-up umiddelbart før RSV-sæsonen, er de inkrementelle omkostninger ved behandling med nirsevimab sammenlignet med ingen profylaktisk behandling på ca. [REDACTED] DKK per spædbarn. QALY-gevinsten er på ca. 0,00029. Dette medfører samlet en ICER på ca. [REDACTED] DKK/QALY. Samtidig ses ca. 211 færre indlæggelser ved behandling med nirsevimab, svarende til en samlet udgift per undgået indlæggelse på ca. [REDACTED] DKK. Resultaterne af dette scenarie fremgår af Tabel 30.

Tabel 30. Resultatet af Medicinrådets Analyse 1, nirsevimab vs. Ingen profylaktisk behandling, helårsprogram, diskonterede tal, pr. spædbarn

	Nirsevimab	Ingen profylaktisk behandling	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	-	[REDACTED]
Administrationsomkostninger	452 DKK	-	452 DKK
Sygdomsrelaterede hændelser	546 DKK	702 DKK	-155 DKK
Patientomkostninger	681 DKK	762 DKK	-82 DKK
Totale omkostninger	[REDACTED]	1.464 DKK	[REDACTED]
QALY gevinst	-0,0010	-0,0013	0,00029
Antal indlæggelser (pr. population pr. år)	988	766	-211



	Nirsevimab	Ingen profylaktisk behandling	Forskel
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER):		Beregnet med AIP: 8.120.802 DKK/QALY	
		Beregnet med SAIP: [REDACTED] DKK/QALY	
Omkostninger per undgået indlæggelse:		[REDACTED] Beregnet med AIP: 650.723 DKK/indlæggelse	
		Beregnet med SAIP: [REDACTED] DKK/indlæggelse	

Scenarie 2: Alle spædbørn født til termin i sæsonen og tre måneder før sæsonen starter tilbydes behandling

I scenariet hvor nirsevimab benyttes som et reduceret program med catch-up umiddelbart før RSV-sæsonen for spædbørn på 0-3 måneder, er de inkrementelle omkostninger ved behandling med nirsevimab sammenlignet med ingen profylaktisk behandling på ca. [REDACTED] DKK per spædbarn. QALY-gevinsten er på ca. 0,0002. Dette medfører samlet en ICER på ca. [REDACTED] DKK/QALY. Samtidig ses ca. 160 færre indlæggelser ved behandling med nirsevimab, svarende til en samlet udgift per undgået indlæggelse på ca. [REDACTED] DKK. Resultaterne af dette scenarie fremgår af Tabel 31.

Tabel 31. Resultatet af Medicinrådets Analyse 1, nirsevimab vs. Ingen profylaktisk behandling, reduceret program, diskonterede tal, pr. spædbarn

	Nirsevimab	Ingen profylaktisk behandling	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	-	[REDACTED]
Administrationsomkostninger	98 DKK	-	98 DKK
Sygdomsrelaterede hændelser	597 DKK	701 DKK	-105 DKK
Patientomkostninger	687 DKK	763 DKK	-76 DKK
Totale omkostninger	[REDACTED]	1.464 DKK	[REDACTED]
QALY gevinst	-0,0011	-0,0013	0,0002
Antal indlæggelser (pr. population pr. år)	988	827	-160



	Nirsevimab	Ingen profylaktisk behandling	Forskel
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER):		Beregnet med AIP: 4.751.272 DKK/QALY	
		Beregnet med SAIP: [REDACTED] DKK/QALY	
Omkostninger per undgået indlæggelse:		Beregnet med AIP: 367.658 DKK/ indlæggelse	
		Beregnet med SAIP: [REDACTED] DKK/indlæggelse	

Scenarie 3: Spædbørn født i den indeværende sæson.

I scenariet hvor nirsevimab benyttes i den indeværende sæson er de inkrementelle omkostninger ved behandling med nirsevimab sammenlignet med ingen profylaktisk behandling på ca. [REDACTED] DKK per spædbarn. QALY-gevinsten er på ca. 0,00006. Dette medfører samlet en ICER på ca. [REDACTED] DKK/QALY. Samtidig ses ca. 47 færre indlæggelser ved behandling med nirsevimab, svarende til en samlet udgift per undgået indlæggelse på ca. [REDACTED] DKK. Resultaterne af dette scenarie fremgår af Tabel 32.

Tabel 32. Resultatet af Medicinrådets Analyse 1, nirsevimab vs. Ingen profylaktisk behandling, for sæson 2026, diskonterede tal, pr. spædbarn

	Nirsevimab	Ingen profylaktisk behandling	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	-	[REDACTED]
Administrationsomkostninger	-	-	-
Sygdomsrelaterede hændelser	674 DKK	701 DKK	-27 DKK
Patientomkostninger	751 DKK	763 DKK	-12 DKK
Totale omkostninger	[REDACTED]	1.464 DKK	[REDACTED]
QALY gevinst	0,0013	0,0013	0,00006
Antal indlæggelser (pr. population pr. år)	988	941	-47



	Nirsevimab	Ingen profylaktisk behandling	Forskel
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER):		Beregnet med AIP: 8.471.172 DKK/QALY Beregnet med SAIP: [REDACTED] DKK/QALY	
Omkostninger per undgået indlæggelse:		Beregnet med AIP: 584.529 DKK/indlæggelse Beregnet med SAIP: [REDACTED] DKK/indlæggelse	

3.6.2 Resultater af Medicinrådets Analyse 2: Sammenligning af nirsevimab og Abrysvo for spædbørn født til termin/sent præmature spædbørn

I scenariet hvor nirsevimab benyttes som et helårs-program med catch-up umiddelbart før RSV-sæsonen, og hvor Abrysvo ligeledes benyttes som helårs-program og antages at have fuld effekt i hele tidshorisonten, er de inkrementelle omkostninger ved at behandle med nirsevimab ca. [REDACTED] DKK per spædbarn. Resultaterne af dette scenarie fremgår af Tabel 33.

Tabel 33. Resultatet af Medicinrådets Analyse 2, nirsevimab vs. Abrysvo, helårsprogram (fuld effekt Abrysvo), pr. spædbarn*

	Nirsevimab	Abrysvo	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED] DKK	700 DKK	[REDACTED] DKK
Administrationsomkostninger	954 DKK	42 DKK	912 DKK
Patientomkostninger	539 DKK	522 DKK	17 DKK
Totale omkostninger	[REDACTED] DKK	1.264 DKK	[REDACTED] DKK

* Denne analyse er ikke opdateret i forbindelse det nye pristilbud på nirsevimab

I scenariet hvor nirsevimab benyttes som et helårs-program med catch-up umiddelbart før RSV-sæsonen, og hvor Abrysvo ligeledes benyttes som helårs-program, men antages kun at have effekt i 6 måneder efter fødslen, ses inkrementelle omkostninger på ca. [REDACTED] DKK per spædbarn, og en QALY-gevinst på ca. 0,0001. Dette medfører samlet en ICER på ca. [REDACTED] DKK/QALY. Samtidig ses ca. 105 færre indlæggelser ved behandling med nirsevimab, svarende til en samlet udgift per undgået indlæggelse på ca. [REDACTED] DKK. Resultaterne af dette scenarie fremgår af Tabel 34.



Tabel 34. Resultatet af Medicinrådets Analyse 2, nirsevimab vs. Abrysvo, helårsprogram (effekt af Abrysvo ophører efter 6 måneder), diskonterede tal, pr. spædbarn*

	Nirsevimab	Abrysvo	Forskel
Lægemiddelomkostninger	██ DKK	700 DKK	██ DKK
Administrationsomkostninger	954 DKK	42 DKK	912 DKK
Sygdomsrelaterede hændelser	307 DKK	395 DKK	-88 DKK
Patientomkostninger	539 DKK	629 DKK	-90 DKK
Totale omkostninger	██ DKK	1.772 DKK	██ DKK
QALY gevinst	-0,0006	-0,0007	0,0001
Antal indlæggelser (pr. population pr. år)	464	570	-105

Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER):

Beregnet med AIP:
48.705.430 DKK/QALY

Beregnet med SAIP: ██
DKK/QALY

Omkostninger per undgået indlæggelse:

██ Beregnet med SAIP:
██ DKK

* Denne analyse er ikke opdateret i forbindelse det nye pristilbud på nirsevimab

Spændet mellem resultaterne i de to scenarier for Analyse 2 repræsenterer yderpunkterne for et spænd, som estimerer den potentielle forskel i effekt og omkostninger, som vil kunne ses ved sammenligning af nirsevimab og Abrysvo ved indførsel som helårsprogram til spædbørn født til termin og sent præmature spædbørn. Hvor i spændet resultaterne i virkeligheden vil befinde sig, afhænger dermed af, hvor længe effekten af Abrysvo varer ved.

3.6.3 Resultater af Medicinrådets Analyse 3: Sammenligning af nirsevimab og ingen profylaktisk behandling for raske præmature spædbørn

I scenariet hvor nirsevimab benyttes som et helårs-program med catch-up umiddelbart før RSV-sæsonen for raske præmature spædbørn, er de inkrementelle omkostninger ved behandling med nirsevimab sammenlignet med ingen profylaktisk behandling ca. 380 DKK pr. spædbarn. QALY-gevinsten er ca. 0,0010. Dette medfører samlet en ICER på ca. 370.000 DKK/QALY. Samtidig ses ca. 47 færre indlæggelser ved behandling med nirsevimab, svarende til en samlet omkostning pr. undgået indlæggelse på ca. 150.000 DKK. Resultaterne af dette scenarie fremgår af Tabel 35.



Tabel 35. Resultatet af Medicinrådets Analyse 3, nirsevimab vs. Ingen profylaktisk behandling, helårsprogram, diskonterede tal, pr. spædbarn*, **

	Nirsevimab	Ingen profylaktisk behandling	Forskel
Lægemiddelomkostninger	5.589 DKK	0 DKK	5.589 DKK
Sygdomsrelaterede hændelser	622 DKK	1.637 DKK	-1.005 DKK
Patientomkostninger	2.903 DKK	7.097 DKK	-4.194 DKK
Totale omkostninger	9.126 DKK	8.744 DKK	382 DKK
QALY gevinst	-0,0010 QALY	-0,0020 QALY	0,0010 QALY
Antal indlæggelser (pr. population pr. år)	29	75	-47

Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER):

Beregnet med AIP: 369.878 DKK/QALY

Omkostninger per undgået indlæggelse:

Beregnet med AIP: 151.491 DKK

* Denne analyse er ikke opdateret i forbindelse det nye pristilbud på nirsevimab

** Denne analyse er baseret på AIP-priser

3.6.4 Resultater af Medicinrådets Analyse 4: Sammenligning af nirsevimab og palivizumab for spædbørn i særlig risiko

I scenariet hvor nirsevimab benyttes som et helårs-program med catch-up umiddelbart før RSV-sæsonen for spædbørn i særlig risiko, er de inkrementelle omkostninger ved behandling med nirsevimab sammenlignet med palivizumab på ca. [REDACTED] DKK per spædbarn. Det er således billigere at anvende nirsevimab end palivizumab. Resultaterne af dette scenarie fremgår af Tabel 36.

Tabel 36. Resultatet af Medicinrådets Analyse 4, nirsevimab vs. palivizumab, helårsprogram, pr. spædbarn*, **

	Nirsevimab	Palivizumab	Forskel
Lægemiddelomkostninger	5.589	[REDACTED] DKK	[REDACTED] DKK
Administrationsomkostninger	0 DKK	5.023 DKK	-5.023 DKK
Patientomkostninger	29.464 DKK	31.894 DKK	-2.430 DKK
Totale omkostninger	35.053 DKK	[REDACTED] DKK	[REDACTED] DKK

* Denne analyse er ikke opdateret i forbindelse det nye pristilbud på nirsevimab



** Denne analyse er baseret på AIP-priser

3.6.5 Samlede resultater

En samlet oversigt over resultaterne af Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyser fremgår af Tabel 37.

Tabel 37. Resultaterne af Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyser

Analyse	Patientpopulation	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger	ICER	Undgåede indlæggelser	Omkostning per undgået indlæggelse
Analyse 1, nirsevimab vs. Ingen profylaktisk behandling, helårsprogram	Spædbørn født til termin/sent præmature spædbørn	0,00029	■	■ DKK/QALY	-211	■ DKK
Analyse 1, nirsevimab vs. Ingen profylaktisk behandling, reduceret program	Spædbørn født til termin/sent præmature spædbørn	0,0002	■	■ DKK/QALY	-160	■ DKK
Analyse 1, nirsevimab vs. Ingen profylaktisk behandling, indeværende sæson	Spædbørn født til termin/sent præmature spædbørn	0,00006	■	■ DKK/QALY	-47	■ DKK
Analyse 2, nirsevimab vs. Abrysvo (fuld effekt)*	Spædbørn født til termin/sent præmature spædbørn	Ingen forskel	■ DKK	N/A	Ingen forskel	N/A
Analyse 2, nirsevimab vs. Abrysvo (effektophør efter 6 måneder)*	Spædbørn født til termin/sent præmature spædbørn	0,0001	■ DKK	■ DKK/QALY	105	■ DKK
Analyse 3, nirsevimab vs. Ingen profylaktisk behandling*, **	Raske præmature spædbørn	0,0010	382 DKK	369.878 DKK/QALY	47	151.491 DKK



Analyse	Patientpopulation	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger	ICER	Undgåede indlæggelser	Omkostning per undgået indlæggelse
Analyse 4, nirsevimab vs. Palivizumab*	Spædbørn i særlig risiko	Ingen forskel	■ DKK	N/A	Ingen forskel	N/A

* Denne analyse er ikke opdateret i forbindelse det nye pristilbud på nirsevimab

** Denne analyse er baseret på AIP

3.6.6 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske og probabilistiske følsomhedsanalyser

De store usikkerheder i de præsenterede sundhedsøkonomiske analyser ligger i opgørelsen af ændringen i helbredsrelateret livskvalitet hos spædbørn, og hvordan et forebyggende program sammensættes. Her er det især usikkerheden om, hvordan et catch-up program for spædbørn født udenfor RSV-sæsonen sammensættes, som spiller en stor rolle, og hvordan antistofbehandling og den materielle vaccine kunne spille sammen i et samlet program, ligesom tilslutningen til et forebyggelsesprogram, har stor betydning for resultatet.

Da disse parametre er mest afgørende for beslutningsgrundlaget, har Medicinrådet ikke udarbejdet deterministiske eller probabilistiske følsomhedsanalyser på baggrund af modellens inputparametre, som indgår i de præsenterede analyser.

4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har antaget, at der vil være ca. 62.240 spædbørn i år 1, der ved anbefaling vil være kandidater til behandling med nirsevimab. Af disse udgør spædbørn, som er i særlig risiko, 0,17 %, raske præmature spædbørn 2,64 % og spædbørn født til termin eller sent præmature udgør 97,18 %. Ansøger vurderer, at den totale patientpopulation vil vokse med tiden baseret på en antagelse om øget befolkningstal over de næste fem år, hvormed der vil være ca. 71.781 spædbørn, der ved anbefaling vil være kandidater til behandling med nirsevimab i år 5. Antagelser om antal spædbørn og fordeling mellem subpopulationerne baseres på data fra Danmarks Statistik. Ansøger antager, at nirsevimab ved anbefaling vil få 100 % markedsandel i alle år, men at dækningsgraden som i de øvrige analyser vil være 80 %. Dette vil sige, at kun 80 % af det estimerede antal spædbørn vil modtage behandling med nirsevimab i budgetkonsekvensanalyserne.



Medicinerådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Patientantal anvendt i beregningerne for præmature spædbørn og spædbørn i særlig risiko for et alvorligt forløb

Medicinerådet ændrer tilgangen til opgørelse af antal patienter, da befolkningsfremskrivning fra Danmarks Statistik estimerer, at der fødes ca. 64.000 i år 5 [46]. Medicinerådet vurderer, at denne stigning vil være lineær fra år 1-5.

For Analyse 2 præsenterer Medicinerådet kun budgetkonsekvenser for scenariet, hvor effekten af Abrysvo forventes at aftage efter 6 måneder, da dette vurderes at være det mest plausible scenarie af de to scenarier i Analyse 2. Da det ikke er besluttet, hvorvidt nirsevimab indføres som helårsprogram ved en eventuel anbefaling, præsenteres to scenarier for budgetkonsekvenserne af Analyse 1, hvor nirsevimab sammenlignes med ingen forebyggende behandling. I det ene scenarie tilbydes nirsevimab til alle spædbørn født til termin/sent præmature spædbørn, uanset fødselstidspunkt.

Tabel 38. Medicinerådets estimat af antal nye patienter pr. år, helårsprogram

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Spædbørn født til termin/sent præmature spædbørn	60.486	60.913	61.342	61.770	62.197
Raske præmature spædbørn	1.646	1.657	1.669	1.681	1.692
Børn i særlig risiko	108	108	109	110	111

I det andet scenarie tilbydes nirsevimab kun til spædbørn født til termin/sent præmature spædbørn, som fødes i eller op til tre måneder før RSV-sæsonen, varende fra oktober til og med februar. Denne analyse repræsenterer et reduceret program fokuseret mod de mest sårbare i populationen af spædbørn født til termin/sent præmature spædbørn, da det særligt er børn under tre måneder, der er i risiko for indlæggelse og et alvorligt forløb. For scenariet med nirsevimab til børn født i sæsonen og op til tre måneder før benyttes en vægtfordeling hvor 60 % antages at veje under 5 kg, og 40 % antages at veje over 5 kg, estimeret på baggrund af Sundhedsstyrelsens Monitorering af Vækst hos 0-5-årige børn [45]. Denne ændring foretages, da vægtfordelingen er afgørende for lægemiddelomkostningerne til nirsevimab.

Tabel 39. Medicinerådets estimat af antal nye patienter pr. år, reduceret program

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Spædbørn født til termin/sent præmature spædbørn	40.264	40.549	40.834	41.119	41.403



	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Raske præmature spædbørn	1.095	1.103	1.111	1.119	1.126
Børn i særlig risiko	72	72	73	73	74

Patientantal anvendt i beregningerne for spædbørn født til termin

I de opdaterede beregninger har Medicinrådet estimeret antallet af spædbørn født til termin ud fra antagelserne præsenteret i bilag. I disse beregninger har Medicinrådet blandt andet taget højde for vaccinationstilslutning og tilslutning til catch-up programmet.

Det estimerede antal spædbørn født til termin i 2026, som vil tage imod nirsevimab i tilfælde af en anbefaling, er 19.883, 9.728 og 4.751.

[REDACTED]

[REDACTED]

4.2 Resultater af budgetkonsekvensanalyserne

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af nirsevimab som helårsprogram sammenlignet med ingen profylaktisk behandling til spædbørn født til termin ved en anbefaling vil resultere i budgetkonsekvenser i 2026 på ca. [REDACTED] DKK beregnet med fortrolige priser og 137,6 mio. DKK beregnet med offentlige listepreiser. Ved indførsel af nirsevimab som et reduceret program ses budgetkonsekvenser i 2026 på ca. [REDACTED] DKK beregnet med fortrolige priser og 58,9 mio. DKK beregnet med offentligste listepreiser. Ved indførsel af nirsevimab i indeværende sæson vil det budgetkonsekvenserne i 2026 være [REDACTED] DKK beregnet med fortrolige priser og 27,3 mio. DKK med offentlige tilgængelige listepreiser. De udregnede budgetkonsekvenser fremgår af Tabel 40.

Tabel 40. Medicinrådets resultater af budgetkonsekvensanalyserne for analyse 1

	Budgetkonsekvenser i 2026, mio. DKK
Analyse 1, helårsprogram	[REDACTED]
Analyse 1, reduceret program	[REDACTED]
Analyse 1, indeværende sæson	[REDACTED]

Anvendelse af nirsevimab som helårsprogram sammenlignet med Abrysvo til behandling af spædbørn født til termin/sent præmature vil ved en anbefaling resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Denne analyse baseres på en antagelse om, at Abrysvo vil blive benyttet til profylaktisk behandling, hvis ikke



nirsevimab anbefales, og at effekten af Abrysvo varer 6 måneder. Resultaterne er præsenteret i Tabel 41.

Tabel 41. Medicinrådets analyser af totale budgetkonsekvenser, Analyse 2, nirsevimab vs. Abrysvo for spædbørn født til termin/sent præmature spædbørn, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	69,1	69,6	70,1	70,6	71,1
Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■

* Denne analyse er ikke opdateret i forbindelse det nye pristilbud på nirsevimab

Anvendelse af nirsevimab som helårsprogram sammenlignet med ingen profylaktisk behandling til raske præmature spædbørn vil ved en anbefaling resultere i budgetkonsekvenser på ca. 10,4 mio. DKK i år 5. Resultaterne er præsenteret i Tabel 42.

Tabel 42. Medicinrådets analyser af totale budgetkonsekvenser, Analyse 3, nirsevimab vs. Ingen profylaktisk behandling for raske præmature spædbørn, mio. DKK, ikke-diskonterede tal*, **

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	12,9	12,9	13,0	13,1	13,2
Anbefales ikke	2,7	2,7	2,7	2,8	2,8
Totale budgetkonsekvenser	10,1	10,2	10,3	10,4	10,4

* Denne analyse er ikke opdateret i forbindelse det nye pristilbud på nirsevimab

** Denne analyse er beregnet på AIP

Anvendelse af nirsevimab som helårsprogram sammenlignet med palivizumab til behandling af spædbørn i særlig risiko, vil ved en anbefaling resultere i budgetkonsekvenser på ca. ■ DKK i år 5. Resultaterne er præsenteret i Tabel 43.

Tabel 43. Medicinrådets analyser af totale budgetkonsekvenser, Analyse 4, nirsevimab vs. palivizumab for spædbørn i særlig risiko, mio. DKK, ikke-diskonterede tal*

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■



Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■
----------------------------------	---	---	---	---	---

* Denne analyse er ikke opdateret i forbindelse det nye pristilbud på nirsevimab



5. Diskussion

Gennemgangen af effekt og sikkerhed af nirsevimab vs. Abrysvo viste, at begge lægemidler er effektive til at reducere antallet af lægekontakter og hospitalsindlæggelser som følge af RSV-infektion hos spædbørn født til termin eller sent præmature. Studierne viste desuden, at nirsevimab var effektivt til at reducere antallet af lægekontakter og hospitalsindlæggelser som følge af RSV-infektion hos raske præmature spædbørn sammenlignet med ingen profylaktisk behandling. Medicinrådet vurderer, at nirsevimab og palivizumab har en ensartet effekt hos spædbørn i særlig risiko, som var kandidater til behandling med palivizumab.

Profylaktisk behandling med nirsevimab kan for det enkelte barn reducere risikoen for et sygdomsforløb, hvor der er behov for, at barnet bliver set af en læge eller bliver indlagt på hospitalet. Hvis profylaktisk behandling indføres til hele populationen af spædbørn inden deres første RSV-sæson, kan det samtidig nedbringe det samlede antal indlæggelser på landets børneafdelinger. Under epidemierne anvendes en stor del af afdelingernes ressourcer til at behandle RSV-patienter, og det belaster afdelingerne. Hvis behovet for at hospitalsindlægge kan nedbringes, vil det frigøre kapacitet på afdelingerne.

Hvis forebyggende behandling med nirsevimab eller Abrysvo indføres som helårsprogrammer i Danmark, vil det have betydning for behandlingernes effekt, fordi effekten af behandlingerne aftager 5-6 måneder efter hhv. injektion og fødsel (nirsevimab og Abrysvo). Effekten vil derfor ikke være lige så stor, som den er i studierne, fordi immuniteten hos en andel af spædbørnene vil aftage inden RSV-sæsonen starter eller i løbet af RSV-sæsonen. Denne overvejelse er ikke afspejlet i de sundhedsøkonomiske analyser, men vil præsentere sig ved en øget omkostning per QALY, eller per indlæggelse som undgået, i sammenligningen af lægemidlerne mod placebo.

For nirsevimab kan et immuniseringsprogram tilrettelægges som et helårsprogram, hvor spædbørn, som fødes i RSV-sæsonen, vaccineres umiddelbart efter fødslen, mens børn, som fødes udenfor RSV-sæsonen, vaccineres umiddelbart op til sæsonen i et catch-up-program. Et program for vaccination med Abrysvo kan ikke tilrettelægges på samme måde, fordi vaccinationen ikke kan udskydes. Hvis vaccinationen med Abrysvo indføres som et sæsonprogram, kan det evt. kombineres med et catch-up-program med nirsevimab til spædbørn født udenfor sæsonen samt til raske præmature spædbørn og børn i risiko for alvorlig infektion, som ikke er dækket af maternal vaccination i deres første RSV sæson.

Et catch-up-program kræver, at der etableres ambulatorier med tilhørende sundhedsfagligt personale på hospitalernes børneafdelinger, som kan forestå immuniseringen. Dette er en væsentlig udfordring for ibrugtagning af nirsevimab. Udgifterne til etablering og drift af ambulatorier er ikke medtaget i den sundhedsøkonomiske analyse.

I Danmark har man i mange år anvendt vaccinationer for at forebygge smitte med infektionssygdomme, og der er stor tilslutning til børnevaccinationsprogrammet i Danmark. Man har i Danmark ikke tidligere behandlet en hel kohorte af spædbørn med



et antistof. Sundhedsstyrelsen har foretaget en målgruppeanalyse hos gravide kvinder, som viste, at et flertal af kvinderne i undersøgelsen ville foretrække selv at blive vaccineret, frem for at immunisere det nyfødte barn [15]. I dansk praksis vil det have stor betydning for reduktionen i antal sygdomstilfælde samt indlæggelser, hvor mange gravide kvinder/forældre til spædbørn vil tage imod tilbuddet om profylakse. Behandlingen vil fortsat beskytte det enkelte spædbarn, men hvis ikke tilstrækkeligt mange tager imod tilbuddet, vil belastningen på hospitaler fortsat være betydelig.

Selvom studierne viser, at lægemidlerne har god effekt i forhold til at beskytte det enkelte barn, viser studierne også, at der er gennembrudsinfektioner, altså spædbørn, som får infektioner på trods af profylaktisk behandling med nirsevimab eller Abrysvo. Dette bidrager med usikkerhed om, hvor meget antallet af hospitalsindlæggelser i RSV-sæsonen kan reduceres.

Ved indførelse af vacciner eller passiv immunisering med antistoffer mod vira, er der altid risiko for udvikling af escape virus, som vaccinen/antistoffet ikke er effektivt overfor. Fordi kun en lille del af befolkningen vil blive immuniseret, hvis nirsevimab eller Abrysvo indføres i Danmark, er risikoen lille, men det kan ikke udelukkes. Hvis escape virus udvikles, og hvis denne virus type bliver den primære virus i befolkningen, vil den profylaktiske behandling ikke længere være effektiv.

I vurderingen af omkostningseffektiviteten har Medicinrådet ikke medtaget beskyttelse mod RSV hos vaccinerede mødre. Alvorlig sygdom som følge af RSV er dog meget sjælden i denne aldersgruppe, og Medicinrådet vurderer ikke, at det har betydning for vurderingen af omkostningseffektiviteten.

Omkostningseffektiviteten af nirsevimab såvel som Abrysvo er afhængig af en række implementeringsorienterede faktorer, hvilket betyder, at resultaterne af de præsenterede analyser ikke nødvendigvis vil afspejle de omkostninger og effekter, som lægemidlerne vil have ved indførelse i dansk klinisk praksis. Dette er en væsentlig overvejelse i vægtningen af, hvor meget de forskellige analyser bidrager som beslutningsstøtte hver især, da forskellige undersøgte scenarier, vil være mere relevante end andre, afhængig af implementeringsstrategien.

Ved indførelse af en maternal vaccine har scenarie 3 stadig stor relevans, da de raske præmature børn meget sjældent vil nå at få effekt af vaccinen, selv hvis moderen modtager vaccinen inden barnet bliver født. Derfor kan det have stor relevans, at behandle de raske præmature spædbørn med nirsevimab. For Analyse 4, som omhandler børn i særlig risiko, vurderes det videre, at nirsevimab kan være et omkostningseffektivt alternativ i forhold til palivizumab til spædbørn, da det forventes, at man opnår samme effekt, men til en lavere samlet omkostning.

I de sundhedsøkonomiske analyser, hvor der indgår en effektforskel, ses meget små QALY-gevinster. Dette kan være et udtryk for, at EQ-5D ikke er et optimalt redskab til vurdering af effekt i den pågældende sag, hvilket ligeledes er grunden til, at omkostningen per undgået indlæggelse er et relevant alternativ at vurdere omkostningseffektiviteten på. Dette mål er i højere grad relevant set fra et samfunds- og betalingsmæssigt perspektiv, da det især er et udtryk for en optimering af ressourceforbrug.



6. Referencer

1. Stensballe LG, Kristensen K. Respiratorisk syncytialvirus. Ugeskrift for læger. 2005.
2. Kristensen K, Hjuler T, Ravn H, Simoes EAF, Stensballe LG. Chronic Diseases, Chromosomal Abnormalities, and Congenital Malformations as Risk Factors for Respiratory Syncytial Virus Hospitalization: A Population-Based Cohort Study. *Clinical Infectious Diseases*. 2012;54(6):810–7.
3. Statens Serum Institut. RSV-dashboard [internet]. 2024 [citeret 3. maj 2024]. Tilgængelig fra: <https://experience.arcgis.com/experience/220fef27d07d438889d651cc2e00076c/page/RS-virus/>
4. Levendefødte efter moders alder og barnets køn - Statistikbanken - data og tal [internet]. [citeret 18. september 2024]. Tilgængelig fra: <https://www.statistikbanken.dk/statbank5a/selectvarval/define.asp?PLanguage=0&subword=tabel&MainTable=FOD&PXId=236614&tablestyle=&ST=SD&buttons=0>
5. European Medicines Agency. Beyfortus : EPAR - Produktresumé. 2023.
6. Garegnani L, Styrismisdóttir L, Roson Rodriguez P, Escobar Liquitay CM, Esteban I, Franco JVA. Palivizumab for preventing severe respiratory syncytial virus (RSV) infection in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021;2021(11).
7. Sundhed.dk. Lægehåndbogen - Respiratorisk syncytial virus [internet]. 2023 [citeret 3. maj 2024]. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/paediatri/tilstande-og-sygdomme/infektioner/respiratorisk-syncytial-virus/>
8. Stensballe LG, Kristensen K. Respiratorisk syncytialvirus [internet]. Ugeskrift for læger. 2005 [citeret 6. maj 2024]. Tilgængelig fra: <https://ugeskriftet.dk/videnskab/respiratorisk-syncytialvirus>
9. Williams TC, Marlow R, Hardelid P, Lyttle MD, Lewis KM, Mpamhanga CD, et al. Clinical Impact of Serious Respiratory Disease in Children Under the Age of 2 Years During the 2021–2022 Bronchiolitis Season in England, Scotland, and Ireland. *J Infect Dis* [internet]. 2024 [citeret 25. oktober 2024];230(1):e111–20. Tilgængelig fra: <https://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiad551>
10. Nygaard U, Hartling UB, Nielsen J, Vestergaard LS, Dungu KHS, Nielsen JSA, et al. Hospital admissions and need for mechanical ventilation in children with respiratory syncytial virus before and during the COVID-19 pandemic: a Danish nationwide cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2023;7(3):171–9.
11. Jepsen MT, Trebbien R, Emborg¹ H-D, Krause¹ TG, Schønning K, Voldstedlund¹ M, et al. Surveillance and outbreak report Incidence and seasonality of respiratory



- syncytial virus hospitalisations in young children in Denmark, 2010 to 2015. [citeret 27. august 2024];1. Tilgængelig fra: www.eurosurveillance.org
12. Statens Serum Institut. Diagnostisk håndbog: Respiratorisk syncytialvirus (RSV) (RNA) (R-nr. 297) [internet]. 2024 [citeret 17. maj 2024]. Tilgængelig fra: <https://www.ssi.dk/produkter-og-ydelser/diagnostik/diagnostiskhaandbog/r/297>
 13. Statens Serum Institut. Respiratorisk syncytialvirus - sygdomsleksikon hos Statens Serum Institut.
 14. Statens Serum Institut. Overvågning af RS-virus [internet]. [citeret 9. december 2025]. Tilgængelig fra: <https://www.ssi.dk/sygdomme-beredskab-og-forskning/sygdomsovervaagning/r/rs-virusovervaagning>
 15. Sundhedsstyrelsen. Forebyggelse af RS-virus hos spædbørn - fagligt grundlag. 2024.
 16. Chawes BLK, Poorisrisak P, Johnston SL, Bisgaard H. Neonatal bronchial hyperresponsiveness precedes acute severe viral bronchiolitis in infants. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012;130(2).
 17. Battles MB, McLellan JS. Respiratory syncytial virus entry and how to block it. Bd. 17, *Nature Reviews Microbiology*. Nature Publishing Group; 2019. s. 233–45.
 18. Rigshospitalet - Afdeling for børn og unge. RS-virus hos børn [internet]. [citeret 15. maj 2024]. Tilgængelig fra: <https://www.rigshospitalet.dk/undersogelse-og-behandling/find-undersogelse-og-behandling/Sider/RS-virus-hos-boern--30750.aspx>
 19. European Medicines Agency. Synagis: EPAR - Produktresumé. 2023.
 20. Viuff A-C, Schmidt C, Vittrup M, Buchvald F, Idorn L, Jensen L, et al. RSV-profylakse.
 21. Griffin MP, Yuan Y, Takas T, Domachowske JB, Madhi SA, Manzoni P, et al. Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. *New England Journal of Medicine* [internet]. 2020 [citeret 16. maj 2024];383(5):415–25. Tilgængelig fra: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1913556>
 22. Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, Cots MB, Bosheva M, Madhi SA, et al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. *New England Journal of Medicine* [internet]. 2022 [citeret 16. maj 2024];386(9):837–46. Tilgængelig fra: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2110275>
 23. Domachowske J, Madhi SA, Simões EAF, Atanasova V, Cabañas F, Furuno K, et al. Safety of Nirsevimab for RSV in Infants with Heart or Lung Disease or Prematurity. *New England Journal of Medicine* [internet]. 2022 [citeret 31. maj 2024];386(9):892–4. Tilgængelig fra: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2112186>



24. Drysdale SB, Cathie K, Flamein F, Knuf M, Collins AM, Hill HC, et al. Nirsevimab for Prevention of Hospitalizations Due to RSV in Infants. *New England Journal of Medicine* [internet]. 2023 [citeret 31. maj 2024];389(26):2425–35. Tilgængelig fra: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2309189>
25. Simões EAF, Center KJ, Tita ATN, Swanson KA, Radley D, Houghton J, et al. Prefusion F Protein–Based Respiratory Syncytial Virus Immunization in Pregnancy. *New England Journal of Medicine* [internet]. 2022 [citeret 20. juni 2024];386(17):1615–26. Tilgængelig fra: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2106062>
26. Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, Simões EAF, Pahud BA, Llapur C, et al. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. *New England Journal of Medicine* [internet]. 2023 [citeret 20. juni 2024];388(16):1451–64. Tilgængelig fra: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2216480>
27. European Medicines Agency. Beyfortus : EPAR - Public assessment report [internet]. 2022. Tilgængelig fra: www.ema.europa.eu/contact
28. European Medicines Agency. Abrysvo: EPAR - public assessment report [internet]. 2023. Tilgængelig fra: www.ema.europa.eu/contact
29. European Medicines Agency. Abrysvo: EPAR - Produktresumé. 2023.
30. Fleming-Dutra KE, Jones JM, Roper LE, Prill MM, Ortega-Sanchez IR, Moulia DL, et al. Use of the Pfizer Respiratory Syncytial Virus Vaccine During Pregnancy for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus–Associated Lower Respiratory Tract Disease in Infants: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [internet]. 2023 [citeret 29. oktober 2024];72(41):1115–22. Tilgængelig fra: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/72/wr/mm7241e1.htm>
31. Ernst C, Bejko D, Gaasch L, Hannelas E, Kahn I, Pierron C, et al. Rapid communication Impact of nirsevimab prophylaxis on paediatric respiratory syncytial virus (RSV)-related hospitalisations during the initial 2023/24 season in Luxembourg. [citeret 22. august 2024];1. Tilgængelig fra: www.eurosurveillance.org
32. López-Lacort M, Muñoz-Quiles C, Mira-Iglesias A, Xavier López-Labrador F, Mengual-Chuliá B, Fernández-García C, et al. Early estimates of nirsevimab immunoprophylaxis effectiveness against hospital admission for respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in infants. [citeret 22. august 2024]; Tilgængelig fra: www.eurosurveillance.org
33. Ares-Gómez S, Mallah N, Santiago-Pérez M-I, Pardo-Seco J, Pérez-Martínez O, Otero-Barrós M-T, et al. Effectiveness and impact of universal prophylaxis with nirsevimab in infants against hospitalisation for respiratory syncytial virus in Galicia, Spain: initial results of a population-based longitudinal study. 2024 [citeret 23. september 2024];817. Tilgængelig fra: <https://www.nirsegal.com>



34. EMA. Produktresumé palivizumab [internet]. [citeret 24. september 2024]. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/synagis-epar-scientific-discussion_en.pdf
35. Mao Z, Li X, Dacosta-Urbieta A, Billard M-N, Wildenbeest J, Korsten K, 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* [internet]. 2023 [citeret 21. august 2024];41:2707–15. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.03.024>
36. Jens Peter Nielsen TJ. RSV- profylakse med Palivisumab (Synagis).
37. Danmarks Statistik. FODDAG: Levendefødte efter fødselsdag og fødselsmåned [internet]. Statistikbanken. [citeret 9. december 2025]. Tilgængelig fra: <https://www.statistikbanken.dk/FODDAG>
38. Danmarks Statistik. FRDK125: Befolkningsfremskrivning 2025 for hele landet efter herkomst, køn og alder. 2025-2030. 0-årige [internet]. Statistikbanken. [citeret 9. december 2025]. Tilgængelig fra: <https://www.statistikbanken.dk/FRDK125>
39. Arriola CS, Kim L, Langley G, Anderson EJ, Openo K, Martin AM, et al. Estimated burden of community-onset respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among children aged less than 2 years in the united states. *Jounrla of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2019;
40. Schauer U, Hoffjan S, Bittscheidt J, Köchling A, Hemmis S, Bongartz S, et al. RSV bronchiolitis and risk of wheeze and allergic sensitisation in. *European Respiratory Journal*. 2002;
41. Escobar GJ, Masaquel AS, Li SX, Walsh EM, Kipnis P. Persistent recurring wheezing in the fifth year of. *BMC Pediatr*. 2013;
42. Danino D, Ben-Shimol S, Adriaan Van Der Beek B, Givon-Lavi N, Avni YS, Greenberg D, et al. Decline in Pneumococcal Disease in Young Children during the COVID-19 Pandemic in Israel Associated with Suppression of seasonal Respiratory Viruses, despite Persistent Pneumococcal Carriage: A Prospective Cohort Study.
43. Li X, Bilcke J, Fernández LV, Bont L, Willem L, Wisløff T, et al. RSV Prevention Cost-effectiveness in Norway. *JID* [internet]. 2022 [citeret 21. august 2024];2022:226. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiac064>
44. Wrotek A, Wrotek O, Jackowska T. The Estimate of Parental Quality of Life Loss Due to Respiratory Syncytial Virus (RSV) Hospitalization. *Diseases* [internet]. 2023 [citeret 10. oktober 2024];11(4). Tilgængelig fra: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37873770/>
45. Sundhedsstyrelsen. Monitorering af vækst hos 0-5-årige børn - vejledning til sundhedsplejersker og praktiserende læger [internet]. 2015 [citeret 7. november



2024]. Tilgængelig fra: <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2015/Monitorering-af-vaekst-hos-0-5-aarige-boern---vejledning-til-sundhedsplejersker-og-praktiserende-lae>

46. Danmarks Statistik. Befolkningen forventes at runde 6 mio. i 2028. 2024.



7. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende infektionssygdomme hos børn

Forperson	Indstillet af
Lisbeth Samsø Schmidt <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Pædiatrisk Selskab (repræsenterer også Region Hovedstaden)
Medlemmer	Udpeget af
Lars Bender <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
<i>Deltager ikke</i>	Region Midtjylland
Stine Lund <i>Ledende overlæge</i>	Region Hovedstaden (tidl. Region Syddanmark)
Lise Heilmann Jensen (næstforperson) <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Peter Esbech <i>Hoveduddannelseslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Louise Moreau Kaa <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Betina Hebbelstrup Jensen <i>Speciallæge</i>	Dansk Selskab for Almen Medicin
Jens Søndergaard <i>Professor, forskningsleder, praktiserende læge, klinisk farmakolog</i>	Dansk Epidemiologisk Selskab
Niels Fisker <i>Specialeansvarlig overlæge</i>	Sundhedsstyrelsens Vaccinationsråd
Ida Glode Helmuth* <i>Afdelingslæge</i>	Sundhedsstyrelsens Enhed for beredskab og smitsomme sygdomme
Rune Pedersen <i>Afdelingslæge, klinisk lektor</i>	Dansk Selskab for Klinisk Mikrobiologi
<i>Deltager ikke</i>	Danske Patienter

* Udtrådt af fagudvalget, men har deltaget i arbejdet med vurderingen



8. Versionslog

Version	Dato	Ændring
2.0	17. december 2025	Godkendt af Medicinrådet. I version 1.0 vurderede Medicinrådet nirsevimab som forebyggende behandling af RSV til for tidligt fødte (præmature) spædbørn og spædbørn i særlig risiko i deres første RSV-sæson. Sagen gik i clock-stop for spædbørn født til termin, da Rådet ville afvente Sundhedsstyrelsens beslutning om implementering af den maternelle vaccine. I denne version 2.0 er den sundhedsøkonomiske analyse opdateret for spædbørn født til termin som følge af et nyt pristilbud fra virksomheden.
1.0	29. januar 2025	Godkendt af Medicinrådet.



9. Bilag

9.1 Øvrige resultater

9.1.1 Resultater for effekt fra studiet MEDLEY.

Tabel 44. Tilfælde af RSV-infektioner i de nedre luftveje og hospitalsindlæggelser som følge af RSV-infektion i de nedre luftveje i MEDLEY [27]. Studiet er opdelt i til subpopulationer: præmature spædbørn, som er kandidater til behandling med palivizumab af andre årsager end CLD/CHD og præmature patienter, som er kandidater til behandling med palivizumab fordi de har CHD eller CLD.

	Antal (%) deltagere			
	Præmature		CLD/CHD	
	Palivizumab (n=208)	Nirsevimab (n=407)	Palivizumab (n=101)	Nirsevimab (n=209)
Hospitalsindlæggelser som følge af RSV-infektion frem til 150 dage efter første injektion	0	0	2 (2,0)	2 (1,0)
RSV-infektion i de nedre luftveje frem til 150 dage efter første injektion	1 (0,5)	2 (0,5)	2 (2,0)	2 (1,0)



10. Bilag

10.1 Alvorlige uønskede hændelser i de inkluderede studier

Tabel 45. Serious adverse events observed in MELODY

Adverse event	Nirsevimab (n = 1997)	Placebo (n = 997)
Hypochromic anaemia	1 (0.05%)	0 (0.00%)
Bronchogenic cyst	1 (0.05%)	0 (0.00%)
Phenylketilnuria	0 (0.00%)	1 (0.10%)
Pyloric stenosis	1 (0.05%)	0 (0.00%)
Food poisoning	0 (0.00%)	1 (0.10%)
Gastritis	1 (0.05%)	0 (0.00%)
Gastroesophageal reflux disease	2 (0.10%)	0 (0.00%)
Impaired gastric emptying	1 (0.05%)	0 (0.00%)
Intestinal obstruction	0 (0.00%)	1 (0.10%)
Vomiting	1 (0.05%)	0 (0.00%)
Allergic colitis	1 (0.05%)	0 (0.00%)
Allergic gastroenteritis	0 (0.00%)	1 (0.10%)
Colitis	1 (0.05%)	1 (0.10%)
Constipation	0 (0.00%)	1 (0.10%)
Diarrhoea	3 (0.15%)	0 (0.00%)
Enteritis	1 (0.05%)	0 (0.00%)
Death	1 (0.05%)	0 (0.00%)
Fever neonatal	1 (0.05%)	1 (0.10%)
Pyrexia	6 (0.30%)	1 (0.10%)
Cholelithiasis	1 (0.05%)	0 (0.00%)
Jaundice	1 (0.05%)	0 (0.00%)
Milk allergy	1 (0.05%)	0 (0.00%)
Abscess limb	0 (0.00%)	1 (0.10%)
Abscess neck	1 (0.05%)	0 (0.00%)
Abscess of external auditilry meatus	0 (0.00%)	1 (0.10%)
Adenoviral upper respiratily infection	3 (0.15%)	0 (0.00%)
Bacterial sepsis	0 (0.00%)	1 (0.10%)
Botulism	1 (0.05%)	0 (0.00%)
Bronchiolitis	27 (1.35%)	17 (1.71%)
Bronchitis	3 (0.15%)	4 (0.40%)
Bronchitis viral	1 (0.05%)	0 (0.00%)



Adverse event	Nirsevimab (n = 1997)	Placebo (n = 997)
Covid-19	3 (0.15%)	2 (0.20%)
Covid-19 pneumonia	1 (0.05%)	1 (0.10%)
Cellulitis	0 (0.00%)	1 (0.10%)
Conjunctivitis viral	1 (0.05%)	0 (0.00%)
Enterovirus infection	1 (0.05%)	0 (0.00%)
Escherichia pyelonephritis	1 (0.05%)	0 (0.00%)
Escherichia urinary tract infection	2 (0.10%)	0 (0.00%)
Exanthema subitum	1 (0.05%)	0 (0.00%)
Gastroenteritis	14 (0.70%)	5 (0.50%)
Gastroenteritis escherichia coli	0 (0.00%)	1 (0.10%)
Gastroenteritis adenovirus	0 (0.00%)	1 (0.10%)
Gastroenteritis clostridial	1 (0.05%)	0 (0.00%)
Gastroenteritis norovirus	0 (0.00%)	1 (0.10%)
Gastroenteritis rotavirus	2 (0.10%)	1 (0.10%)
Gastroenteritis viral	1 (0.05%)	0 (0.00%)
Hand-foot-and-mouth disease	1 (0.05%)	0 (0.00%)
Impetigo	1 (0.05%)	0 (0.00%)
Infection	1 (0.05%)	0 (0.00%)
Laryngitis	3 (0.15%)	3 (0.30%)
Lower respiratily tract infection	6 (0.30%)	0 (0.00%)
Lower respiratily tract infection viral	3 (0.15%)	1 (0.10%)
Nasopharyngitis	2 (0.10%)	0 (0.00%)
Otitis media	0 (0.00%)	2 (0.20%)
Otitis media acute	1 (0.05%)	0 (0.00%)
Pertussis	1 (0.05%)	0 (0.00%)
Pharyngotilsillitis	1 (0.05%)	0 (0.00%)
Pneumonia	13 (0.65%)	5 (0.50%)
Pneumonia aspiration	1 (0.05%)	0 (0.00%)
Pneumonia pneumococcal	1 (0.05%)	0 (0.00%)
Pneumonia respiratily syncytial viral	2 (0.10%)	1 (0.10%)
Pneumonia viral	2 (0.10%)	0 (0.00%)
Pyelonephritis	1 (0.05%)	0 (0.00%)
Respiratily syncytial virus bronchiolitis	5 (0.25%)	10 (1.00%)
Respiratily syncytial virus bronchitis	1 (0.05%)	2 (0.20%)



Adverse event	Nirsevimab (n = 1997)	Placebo (n = 997)
Staphylococcal abscess	1 (0.05%)	0 (0.00%)
Staphylococcal scalded skin syndrome	0 (0.00%)	1 (0.10%)
Streptococcal sepsis	1 (0.05%)	1 (0.10%)
Tilnsillitis	0 (0.00%)	1 (0.10%)
Tracheobronchitis	0 (0.00%)	2 (0.20%)
Upper respiratily tract infection	4 (0.20%)	2 (0.20%)
Urinary tract infection	7 (0.35%)	5 (0.50%)
Urosepsis	1 (0.05%)	0 (0.00%)
Viral infection	2 (0.10%)	0 (0.00%)
Viral upper respiratily tract infection	4 (0.20%)	0 (0.00%)
Accidental exposure til product by child	0 (0.00%)	1 (0.10%)
Accidental overdose	1 (0.05%)	0 (0.00%)
Burns third degree	1 (0.05%)	0 (0.00%)
Concussion	0 (0.00%)	1 (0.10%)
Fall	1 (0.05%)	0 (0.00%)
Femur fracture	1 (0.05%)	0 (0.00%)
Hand fracture	1 (0.05%)	0 (0.00%)
Head injury	0 (0.00%)	1 (0.10%)
Skull fractured base	1 (0.05%)	0 (0.00%)
Thermal burn	0 (0.00%)	1 (0.10%)
Dairy intillrance	0 (0.00%)	1 (0.10%)
Decreased appetite	1 (0.05%)	0 (0.00%)
Dehydration	1 (0.05%)	1 (0.10%)
Failure til thrive	1 (0.05%)	0 (0.00%)
Food refusal	1 (0.05%)	0 (0.00%)
Hypoglycaemia	1 (0.05%)	0 (0.00%)
Scoliosis	0 (0.00%)	1 (0.10%)
Facial paralysis	0 (0.00%)	1 (0.10%)
Febrile convulsion	4 (0.20%)	0 (0.00%)
Hypotilnia	1 (0.05%)	0 (0.00%)
Idiopathic generalised epilepsy	0 (0.00%)	1 (0.10%)
Seizure	2 (0.10%)	1 (0.10%)
Subarachnoid haemorrhage	1 (0.05%)	0 (0.00%)
Jaundice neonatal	1 (0.05%)	0 (0.00%)



Adverse event	Nirsevimab (n = 1997)	Placebo (n = 997)
Behavioural insomnia of childhood	1 (0.05%)	0 (0.00%)
Sleep terror	1 (0.05%)	0 (0.00%)
Staring	1 (0.05%)	0 (0.00%)
Apnoea	1 (0.05%)	0 (0.00%)
Aspiration	1 (0.05%)	0 (0.00%)
Bronchial hyperreactivity	1 (0.05%)	0 (0.00%)
Pneumonitis	1 (0.05%)	0 (0.00%)
Petechiae	1 (0.05%)	0 (0.00%)
Kawasaki's disease	2 (0.10%)	1 (0.10%)
Shock	1 (0.05%)	0 (0.00%)

Source: *Clinicaltrials.gov*

Notes: Infection-related AE account for all types of infections (including RSV)

Tabel 46. Serious adverse events observed in Griffin et al. 2020

Adverse event	Nirsevimab (n = 968)	Placebo (n = 479)
Anaemia neonatal	0 (0.00%)	1 (0.21%)
Cardiac arrest	1 (0.10%)	0 (0.00%)
Cardiac failure	1 (0.10%)	0 (0.00%)
Cardiac failure congestive	1 (0.10%)	0 (0.00%)
Myocarditis	0 (0.00%)	1 (0.21%)
Pericardial effusion	0 (0.00%)	1 (0.21%)
Muscular dystrophy	1 (0.10%)	0 (0.00%)
Deafness bilateral	1 (0.10%)	0 (0.00%)
Abdominal pain	1 (0.10%)	0 (0.00%)
Diarrhoea	2 (0.21%)	1 (0.21%)
Dysphagia	1 (0.10%)	0 (0.00%)
Enteritis	1 (0.10%)	1 (0.21%)
Gastroesophageal reflux disease	1 (0.10%)	0 (0.00%)
Incarcerated umbilical hernia	1 (0.10%)	0 (0.00%)
Inguinal hernia	1 (0.10%)	6 (1.25%)
Malabsorption	1 (0.10%)	0 (0.00%)
Vomiting	2 (0.21%)	0 (0.00%)
Death	1 (0.10%)	0 (0.00%)
Pyrexia	3 (0.31%)	1 (0.21%)
Jaundice	1 (0.10%)	0 (0.00%)
Drug hypersensitivity	1 (0.10%)	0 (0.00%)
Abscess limb	1 (0.10%)	0 (0.00%)



Adverse event	Nirsevimab (n = 968)	Placebo (n = 479)
Adenovirus infection	0 (0.00%)	1 (0.21%)
Anal abscess	1 (0.10%)	0 (0.00%)
Bronchiolitis	20 (2.07%)	21 (4.38%)
Bronchitis	14 (1.45%)	11 (2.30%)
Croup infectious	2 (0.21%)	0 (0.00%)
Cytomegalovirus infection	0 (0.00%)	1 (0.21%)
Gastroenteritis	9 (0.93%)	4 (0.84%)
Gastroenteritis escherichia coli	0 (0.00%)	1 (0.21%)
Gastroenteritis adenovirus	1 (0.10%)	0 (0.00%)
Gastroenteritis rotavirus	0 (0.00%)	2 (0.42%)
Gastroenteritis salmonella	1 (0.10%)	1 (0.21%)
Gastroenteritis viral	1 (0.10%)	1 (0.21%)
Influenza	0 (0.00%)	1 (0.21%)
Laryngitis	1 (0.10%)	0 (0.00%)
Lower respiratory tract infection	14 (1.45%)	13 (2.71%)
Lower respiratory tract infection viral	5 (0.52%)	3 (0.63%)
Meningitis	0 (0.00%)	1 (0.21%)
Meningitis bacterial	0 (0.00%)	1 (0.21%)
Otitis media	2 (0.21%)	0 (0.00%)
Peritonsillar abscess	0 (0.00%)	1 (0.21%)
Pharyngitis	1 (0.10%)	0 (0.00%)
Pneumonia	13 (1.34%)	10 (2.09%)
Pneumonia bacterial	0 (0.00%)	1 (0.21%)
Pneumonia parainfluenzae viral	0 (0.00%)	1 (0.21%)
Pneumonia respiratory syncytial viral	2 (0.21%)	2 (0.42%)
Pneumonia viral	7 (0.72%)	2 (0.42%)
Pseudomonal bacteraemia	0 (0.00%)	1 (0.21%)
Respiratory syncytial virus bronchiolitis	1 (0.10%)	2 (0.42%)
Salmonellosis	1 (0.10%)	0 (0.00%)
Sepsis	2 (0.21%)	1 (0.21%)
Sepsis neonatal	1 (0.10%)	0 (0.00%)
Staphylococcal scalded skin syndrome	0 (0.00%)	1 (0.21%)
Tonsillitis	1 (0.10%)	0 (0.00%)
Upper respiratory tract infection	3 (0.31%)	3 (0.63%)



Adverse event	Nirsevimab (n = 968)	Placebo (n = 479)
Urinary tract infection	0 (0.00%)	4 (0.84%)
Viral upper respiratory tract infection	1 (0.10%)	0 (0.00%)
Exposure to toxic agent	1 (0.10%)	0 (0.00%)
Fall	1 (0.10%)	0 (0.00%)
Palate injury	0 (0.00%)	1 (0.21%)
Thermal burn	2 (0.21%)	0 (0.00%)
Dehydration	2 (0.21%)	1 (0.21%)
Hypoglycaemia	1 (0.10%)	0 (0.00%)
Eyelid haemangioma	1 (0.10%)	0 (0.00%)
Cerebrovascular accident	0 (0.00%)	1 (0.21%)
Febrile convulsion	1 (0.10%)	0 (0.00%)
Hypotonia	0 (0.00%)	1 (0.21%)
Infantile spasms	0 (0.00%)	1 (0.21%)
Intraventricular haemorrhage	0 (0.00%)	1 (0.21%)
Seizure	0 (0.00%)	1 (0.21%)
Irritability	0 (0.00%)	1 (0.21%)
Nephrolithiasis	2 (0.21%)	0 (0.00%)
Penile adhesion	0 (0.00%)	1 (0.21%)
Apnoea	1 (0.10%)	1 (0.21%)
Asthma	1 (0.10%)	0 (0.00%)
Laryngeal stenosis	0 (0.00%)	1 (0.21%)
Pneumonia aspiration	2 (0.21%)	0 (0.00%)
Pulmonary vein stenosis	1 (0.10%)	0 (0.00%)
Dermatitis allergic	0 (0.00%)	1 (0.21%)

Source: clinicaltrials.gov

Notes: Infection-related AE account for all types of infections (including RSV)

Tabel 47. All serious adverse events observed in HARMONIE

Adverse event	Nirsevimab (n = 4015)	Placebo (n = 4020)
Pyelonephritis	■	■
COVID-19	■	■
Influenza	■	■
Upper respiratory tract infection	■	■
Viral infection	■	■
Urinary tract infection	■	■
Coronavirus infection	■	■
Croup infectious	■	■
Gastroenteritis	■	■



Adverse event	Nirsevimab (n = 4015)	Placebo (n = 4020)
Adenovirus infection	■	■
Gastroenteritis viral	■	■
Gastrointestinal infection	■	■
Meningitis enteroviral	■	■
Meningitis viral	■	■
Tilnsillitis	■	■
Viral rhinitis	■	■
Bacterial infection	■	■
Beta haemolytic streptilcoccal infection	■	■
Cellulitis orbital	■	■
Conjunctivitis bacterial	■	■
Eczema infected	■	■
Enterovirus infection	■	■
Escherichia pyelonephritis	■	■
Gastric infection	■	■
Gastrointestinal viral infection	■	■
Laryngitis	■	■
Mastiliditis	■	■
Meningitis neonatal	■	■
Nasopharyngitis	■	■
Norovirus infection	■	■
Otitis media	■	■
Otitis media acute	■	■
Parainfluenzae virus infection	■	■
Respiratily syncytial virus infection	■	■
Sepsis	■	■
Streptilcoccal infection	■	■
Suspected COVID-19	■	■
Tilnsillitis bacterial	■	■
Viral diarrhoea	■	■
Viral pharyngitis	■	■
Alloimmunisation	■	■
Milk allergy	■	■
Adrenal insufficiency	■	■
Failure til thrive	■	■
Feeding disorder	■	■
Hypophagia	■	■
Dehydration	■	■



Adverse event	Nirsevimab (n = 4015)	Placebo (n = 4020)
Febrile convulsion	■	■
Epilepsy	■	■
Infantile spasms	■	■
Loss of consciousness	■	■
Lethargy	■	■
Seizure	■	■
Seizure like phenomena	■	■
Cardiac arrest	■	■
Tachycardia	■	■
Tachycardia	■	■
Apnoea	■	■
Aspiration	■	■
Brief resolved unexplained event	■	■
Cough	■	■
Neonatal respiratory distress syndrome	■	■
Respiratory depression	■	■
Vomiting	■	■
Gastroesophageal reflux disease	■	■
Inguinal hernia	■	■
Diarrhoea	■	■
Haematemesis	■	■
Inguinal hernia, obstructive	■	■
Intestinal obstruction	■	■
Intestinal obstruction	■	■
Haematemesis	■	■
Inguinal hernia perforation	■	■
Jaundice	■	■
Dermatitis allergic	■	■
Breast inflammation	■	■
Arteriovenous malformation	■	■
Cataract congenital	■	■
Cleft palate	■	■
Congenital megacolon	■	■
Laryngomalacia	■	■
Pyloric stenosis	■	■
Pyrexia	■	■
Hernia	■	■
Hypothermia	■	■



Adverse event	Nirsevimab (n = 4015)	Placebo (n = 4020)
Malaise	■	■
Weight decreased	■	■
Human rhinovirus test positive	■	■
Oxygen saturation decreased	■	■
Contusion	■	■
Clavicle fracture	■	■
Concussion	■	■
Forearm fracture	■	■
Head injury	■	■
Seroma	■	■
Skull fracture	■	■
Stilma prolapse	■	■
Traumatic haematilma	■	■

Source: clinical study report. Notes: Infection-related AE account for all types of infections (including RSV)

Tabel 48. All serious adverse events observed in MEDLEY

Adverse event	Nirsevimab (n = 614)	Placebo (n = 304)
Anaemia	0 (0.00%)	1 (0.33%)
Arrhythmia	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Atrioventricular block second degree	1 (0.16%)	0 (0.00%)
Bradycardia	1 (0.16%)	2 (0.66%)
Cardiac failure	1 (0.16%)	2 (0.66%)
Cardiac failure congestive	1 (0.16%)	1 (0.33%)
Cardiogenic shock	1 (0.16%)	1 (0.33%)
Tricuspid valve incompetence	1 (0.16%)	0 (0.00%)
Atrial septal defect	0 (0.00%)	1 (0.33%)
Atrioventricular septal defect	0 (0.00%)	1 (0.33%)
Craniosynostilsis	0 (0.00%)	1 (0.33%)
Fallot's tetralogy	1 (0.16%)	0 (0.00%)
Vascular malformation	0 (0.00%)	1 (0.33%)
Ventricular septal defect	1 (0.16%)	1 (0.33%)
Retinopathy of prematurity	1 (0.16%)	0 (0.00%)
Diarrhoea	0 (0.00%)	1 (0.33%)
Duodenal ulcer	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Enterocolitis	1 (0.16%)	0 (0.00%)
Gastric fistula	1 (0.16%)	0 (0.00%)
Incarcerated inguinal hernia	1 (0.16%)	0 (0.00%)



Adverse event	Nirsevimab (n = 614)	Placebo (n = 304)
Inguinal hernia	1 (0.16%)	1 (0.33%)
Intestinal obstruction	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Intussusception	1 (0.16%)	0 (0.00%)
Vomiting	0 (0.00%)	1 (0.33%)
Abdominal distension	0 (0.00%)	1 (0.33%)
Anal fissure	1 (0.16%)	0 (0.00%)
Ascites	1 (0.16%)	0 (0.00%)
Crying	0 (0.00%)	1 (0.33%)
Fatigue	1 (0.16%)	0 (0.00%)
Hyperthermia	1 (0.16%)	0 (0.00%)
Oedema peripheral	0 (0.00%)	1 (0.33%)
Pyrexia	2 (0.33%)	0 (0.00%)
Systemic inflammatory response syndrome	1 (0.16%)	0 (0.00%)
Adenovirus infection	1 (0.16%)	0 (0.00%)
Bacterial infection	1 (0.16%)	1 (0.33%)
Bone abscess	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Bronchiolitis	11 (1.79%)	4 (1.32%)
Bronchitis	5 (0.81%)	2 (0.66%)
Bronchitis viral	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Covid-19	3 (0.49%)	1 (0.33%)
Dacryocystitis	1 (0.16%)	0 (0.00%)
Ear infection	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Gastric infection	1 (0.16%)	0 (0.00%)
Gastroenteritis	6 (0.98%)	1 (0.33%)
Gastroenteritis norovirus	0 (0.00%)	1 (0.33%)
Gastroenteritis viral	1 (0.16%)	0 (0.00%)
Gastrointestinal infection	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Gastrointestinal viral infection	1 (0.16%)	0 (0.00%)
Hand-foot-and-mouth disease	1 (0.16%)	0 (0.00%)
Lower respiratory tract infection	1 (0.16%)	2 (0.66%)
Lower respiratory tract infection viral	2 (0.33%)	0 (0.00%)
Mastitis	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Meningitis aseptic	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Metapneumovirus bronchiolitis	1 (0.16%)	0 (0.00%)
Nasopharyngitis	0 (0.00%)	1 (0.33%)



Adverse event	Nirsevimab (n = 614)	Placebo (n = 304)
Otitis media	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Otitis media acute	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Pharyngitis	0 (0.00%)	1 (0.33%)
Pneumonia	5 (0.81%)	1 (0.33%)
Pneumonia respiratily syncytial viral	1 (0.16%)	0 (0.00%)
Pneumonia viral	1 (0.16%)	1 (0.33%)
Pyelonephritis	1 (0.16%)	0 (0.00%)
Pyelonephritis acute	1 (0.16%)	1 (0.33%)
Respiratily syncytial virus bronchiolitis	4 (0.65%)	2 (0.66%)
Rotavirus infection	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Scrotal infection	1 (0.16%)	0 (0.00%)
Sepsis	2 (0.33%)	1 (0.33%)
Septic shock	1 (0.16%)	0 (0.00%)
Upper respiratily tract infection	1 (0.16%)	4 (1.32%)
Urinary tract infection	2 (0.33%)	1 (0.33%)
Varicella	1 (0.16%)	0 (0.00%)
Viral infection	1 (0.16%)	0 (0.00%)
Viral upper respiratily tract infection	3 (0.49%)	1 (0.33%)
Endotracheal intubation complication	0 (0.00%)	1 (0.33%)
Gastrostomy tube site complication	1 (0.16%)	0 (0.00%)
Head injury	1 (0.16%)	0 (0.00%)
Lower limb fracture	0 (0.00%)	1 (0.33%)
Skull fracture	1 (0.16%)	0 (0.00%)
Vaccination complication	0 (0.00%)	1 (0.33%)
Catheterisation cardiac	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Oxygen saturation decreased	0 (0.00%)	1 (0.33%)
Dehydration	1 (0.16%)	0 (0.00%)
Failure til thrive	2 (0.33%)	0 (0.00%)
Feeding disorder	1 (0.16%)	0 (0.00%)
Feeding intilliance	2 (0.33%)	0 (0.00%)
Hypophagia	1 (0.16%)	0 (0.00%)
Underweight	0 (0.00%)	1 (0.33%)
Haemangioma	1 (0.16%)	0 (0.00%)
Dyskinesia	1 (0.16%)	0 (0.00%)



Adverse event	Nirsevimab (n = 614)	Placebo (n = 304)
Embolic stroke	1 (0.16%)	0 (0.00%)
Epilepsy	0 (0.00%)	1 (0.33%)
Haemorrhage intracranial	1 (0.16%)	0 (0.00%)
Hypotilnia	1 (0.16%)	0 (0.00%)
Loss of consciousness	1 (0.16%)	0 (0.00%)
Nystagmus	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Syncope	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Calculus urinary	1 (0.16%)	0 (0.00%)
Hydronephrosis	1 (0.16%)	0 (0.00%)
Intermenstrual bleeding	1 (0.16%)	0 (0.00%)
Anaemic hypoxia	0 (0.00%)	1 (0.33%)
Apnoea	0 (0.00%)	1 (0.33%)
Bronchopulmonary dysplasia	1 (0.16%)	0 (0.00%)
Chylothorax	0 (0.00%)	1 (0.33%)
Diaphragm muscle weakness	0 (0.00%)	1 (0.33%)
Hypoxia	1 (0.16%)	0 (0.00%)
Infantile apnoea	1 (0.16%)	0 (0.00%)
Laryngeal stenosis	0 (0.00%)	1 (0.33%)
Pleural effusion	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Pulmonary artery stenosis	1 (0.16%)	0 (0.00%)
Pulmonary hypertensive crisis	1 (0.16%)	0 (0.00%)
Pulmonary oedema	0 (0.00%)	1 (0.33%)
Respiratily distress	1 (0.16%)	0 (0.00%)
Angioedema	1 (0.16%)	0 (0.00%)
Social problem	1 (0.16%)	0 (0.00%)
Social stay hospitalisation	1 (0.16%)	0 (0.00%)
Cyanosis	0 (0.00%)	0 (0.00%)

Source: *Clinicaltrials.gov*

Notes: *Infection-related AE account for all types of infections (including RSV)*

Tabel 49. All serious adverse events observed in Simoes et al. 2022

Adverse event	Abrysvo, 120ug, no adjuvant (n = 79)	Abrysvo, 120ug, adjuvant (n = 84)	Abrysvo, 240ug, no adjuvant (n = 77)	Abrysvo, 240ug, adjuvant (n = 85)	Placebo (n = 78)
Cyanosis	0	1 (1.2%)	0	0	0
Mitral valve incompetence	1 (1.3%)	0	0	0	0



Adverse event	Abrysvo, 120ug, no adjuvant (n = 79)	Abrysvo, 120ug, adjuvant (n = 84)	Abrysvo, 240ug, no adjuvant (n = 77)	Abrysvo, 240ug, adjuvant (n = 85)	Placebo (n = 78)
Ankyloglossia congenital	3 (3.8%)	0	2 (2.6%)	2 (2.4%)	2 (2.6%)
Aplasia cutis congenita	0	0	0	0	1 (1.3%)
Atrial septal defect	1 (1.3%)	2 (2.4%)	0	0	0
Birth mark	1 (1.3%)	0	0	0	0
Chordee	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)	0	0
Cleft lip	1 (1.3%)	0	0	0	0
Congenital naevus	5 (6.3%)	3 (3.6%)	4 (5.2%)	4 (4.7%)	0
Congenital skin dimples	0	0	1 (1.3%)	0	0
Cryptorchism	0	0	0	2 (2.4%)	1 (1.3%)
Cystic fibrosis	0	0	0	0	1 (1.3%)
Dacryostenosis congenital	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
Gastrointestinal disorder congenital	1 (1.3%)	0	0	0	0
Hydrocele	1 (1.3%)	0	0	1 (1.2%)	1 (1.3%)
Hypospadias	0	1 (1.2%)	0	0	0
Labial tie	1 (1.3%)	0	0	0	1 (1.3%)
Laryngomalacia	0	1 (1.2%)	0	0	0
Naevus flammeus	1 (1.3%)	1 (1.2%)	2 (2.6%)	1 (1.2%)	0
Patent ductus arteriosus	1 (1.3%)	0	0	0	0
Penile tilrsion	0	0	0	1 (1.2%)	0
Penoscrotal fusion	0	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
Spina bifida cystica	0	1 (1.2%)	0	0	0
XXX syndrome	0	0	0	0	1 (1.3%)
Tilngue cyst	1 (1.3%)	0	0	0	0
Umbilical hernia	2 (2.5%)	3 (3.6%)	4 (5.2%)	3 (3.5%)	1 (1.3%)
Pyrexia	0	1 (1.2%)	0	0	0
Swelling	0	1 (1.2%)	0	0	0
Hyperbilirubinaemia	0	1 (1.2%)	0	0	1 (1.3%)
Jaundice	1 (1.3%)	3 (3.6%)	1 (1.3%)	3 (3.5%)	0
Bronchiolitis	0	0	0	0	1 (1.3%)
Gastroenteritis viral	0	0	1 (1.3%)	0	0
Respiratily syncytial virus infection	0	0	0	0	2 (2.6%)
Sepsis	0	0	1 (1.3%)	0	0



Adverse event	Abrysvo, 120ug, no adjuvant (n = 79)	Abrysvo, 120ug, adjuvant (n = 84)	Abrysvo, 240ug, no adjuvant (n = 77)	Abrysvo, 240ug, adjuvant (n = 85)	Placebo (n = 78)
Urinary tract infection	0	0	0	1 (1.2%)	0
Cardiac murmur	0	0	0	1 (1.2%)	0
Cardiac murmur functional	0	1 (1.2%)	0	0	0
Right ventricular systilic pressure	0	1 (1.2%)	0	0	0
Metabolic acidosis	0	1 (1.2%)	0	0	0
Underweight	0	1 (1.2%)	0	0	0
Seizure	0	1 (1.2%)	1 (1.3%)	0	0
Low birth weight baby	0	0	0	1 (1.2%)	0
Premature baby	2 (2.5%)	2 (2.4%)	1 (1.3%)	1 (1.2%)	1 (1.3%)
Acute respiratily failure	0	1 (1.2%)	0	0	0
Meconium aspiration syndrome	0	2 (2.4%)	0	0	0
Neonatal aspiration	0	1 (1.2%)	0	0	0
Neonatal respiratily depression	0	0	0	1 (1.2%)	0
Neonatal respiratily failure	0	1 (1.2%)	0	0	0
Pneumothorax	0	0	0	1 (1.2%)	1 (1.3%)
Respiratily depression	0	0	0	0	1 (1.3%)
Respiratily distress	0	0	0	2 (2.4%)	1 (1.3%)

Source: Simoes et al. 2022 Notes: Infection-related AE account for all types of infections (including RSV)

Tabel 50. All serious adverse events observed in MATISSE

Adverse event	Abrysvo (n = 3568)	Placebo (n = 3558)
Pulmonary valve stenosis	6 (0.2%)	6 (0.2%)
Ankyloglossia congenital	15 (0.4%)	10 (0.3%)
Atrial septal defect	31 (0.9%)	40 (1.1%)
Cryptilchism	7 (0.2%)	16 (0.4%)
Developmental hip dysplasia	11 (0.3%)	12 (0.3%)
Hypospadias	7 (0.2%)	11 (0.3%)
Microcephaly	5 (0.1%)	7 (0.2%)



Adverse event	Abrysvo (n = 3568)	Placebo (n = 3558)
Patent ductus arteriosus	12 (0.3%)	10 (0.3%)
Ventricular septal defect	15 (0.4%)	20 (0.6%)
Inguinal hernia	6 (0.2%)	6 (0.2%)
Pyrexia	2 (<0.1%)	6 (0.2%)
Hyperbilirubinemia neonatal	49 (1.4%)	40 (1.1%)
Gastroenteritis	14 (0.4%)	12 (0.3%)
Infection	13 (0.4%)	12 (0.3%)
Sepsis	9 (0.3%)	4 (0.1%)
Sepsis neonatal	19 (0.5%)	19 (0.5%)
Urinary tract infection	12 (0.3%)	14 (0.4%)
Dehydration	6 (0.2%)	8 (0.2%)
Failure to thrive	6 (0.2%)	5 (0.1%)
Hypoglycemia	20 (0.6%)	17 (0.5%)
Hypoglycemia neonatal	13 (0.4%)	10 (0.3%)
Torticollis	5 (0.1%)	7 (0.2%)
Cerebral cyst	6 (0.2%)	3 (<0.1%)
Febrile convulsion	5 (0.1%)	6 (0.2%)
Hypoxic-ischemic encephalopathy	6 (0.2%)	3 (<0.1%)
Jaundice neonatal	75 (2.1%)	66 (1.9%)
Low birth weight baby	27 (0.8%)	31 (0.9%)
Premature baby	49 (1.4%)	42 (1.2%)
Small for dates baby	6 (0.2%)	10 (0.3%)
Hydronephrosis	5 (0.1%)	9 (0.3%)
Pyelocaliectasis	5 (0.1%)	8 (0.2%)
Hypoxia	6 (0.2%)	3 (<0.1%)
Infantile apnea	10 (0.3%)	3 (<0.1%)
Meconium aspiration syndrome	9 (0.3%)	7 (0.2%)
Neonatal asphyxia	8 (0.2%)	7 (0.2%)
Neonatal respiratory distress	11 (0.3%)	14 (0.4%)
Neonatal respiratory distress syndrome	10 (0.3%)	14 (0.4%)
Respiratory distress	47 (1.3%)	43 (1.2%)
Tachypnea	6 (0.2%)	8 (0.2%)
Transient tachypnea of the newborn	33 (0.9%)	29 (0.8%)

Source: Kampmann et al. 2023

Notes: Infection-related AE account for all types of infections (including RSV)



10.2 Antagelser anvendt til at estimere forbruget af nirsevimab

Medicinerådet antager, at alle præmature, som fødes før uge 35 og spædbørn i særlig risiko for et alvorligt sygdomsforløb tager imod behandlingen. For spædbørn født efter uge 35 estimeret Medicinerådet patientantallet ud fra følgende antagelser:

- Antallet af fødsler i 2026: 60.685
- Antallet af fødsler i 2027: 61.764
- Fordelingen af fødsler henover året: [37]
- Andel som fødes til termin: 93,63%
- Andel, som fødes præmaturot ≥ 35 : 2,64%
- Andel, som fødes præmaturot < 35 : 3,46%
- Andel, som er i særlig risiko for et alvorligt forløb: 0,27%
- Vaccinedækning i løbet af første sæson: 56,8%
- Vaccinedækning efterfølgende sæsoner: 70%
- Andelen af ikke-vaccinedækkede spædbørn, som får behandlingen: 80%
 - Hvis spædbørnene er en del af catch-up programmet, som antages at vare fra april-oktober: 64%

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk