

Bilag til Medicinrådets vurdering af clesrovimab som forebyggende behandling af RSV-infektion hos spædbørn

Vers. 1.0



Bilagsoversigt

1. Ansøgers notat til Rådet vedr. clesrovimab
2. Amgros' forhandlingsnotat vedr. clesrovimab
3. Ansøgning vedr. clesrovimab

Havneholmen 27. april 2026



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

«AddressBlock»
Simon.leth@msd.com
MSD Danmark ApS
Havneholmen 25, 1561 København V
msd.com

Notat til udkast til Medicinrådets anbefaling vedr. clesrovimab som forebyggende behandling af RS-virus hos spædbørn

MSD Danmark kvitterer for muligheden for at komme med bemærkninger til ovennævnte udkast til anbefaling.

Indledningsvist vil vi sige tak til sekretariatet for god og konstruktiv dialog, både før og undervejs i processen. Dialogen har hjulpet os til at skrive en relevant og målrettet ansøgning og til hurtigt at foretage de ønskede justeringer.

Clesrovimab [REDACTED] til raske spædbørn født til termin i sæsonen

Vi noterer os, at Medicinrådet vurderer, at clesrovimab er et sikkert og effektivt lægemiddel til risikogrupperne, og at clesrovimab derudover er meget effektivt til at forebygge RSV-infektioner hos raske spædbørn født til termin, hvis mødre ikke er dækket af den materielle vaccine.

Implementeringen af maternel vaccination har medført en reduktion i antallet af spædbørnsindlæggelser fra ca. 1.300 årligt til 290 i seneste opgørelse¹ og er i et systemperspektiv en stor succes. Der er dog stadig 290 spædbørn og familier, der har været påvirket af en indlæggelse. Medicinrådet bemærker i vurderingsrapporten, at belastningsreaktioner forekommer, og at forældrenes livskvalitet bliver væsentligt påvirket, når deres børn er indlagt. Dette er dog ikke medtaget i den sundhedsøkonomiske evaluering.

Selv uden disse faktorer er clesrovimab [REDACTED], når beregningerne foretages med vores fortrolige, rabatterede pris på børn født til termin i sæson.

Ifølge Vaccinationsrådet er det særligt unge kvinder og kvinder af anden etnisk herkomst, som ikke modtager vaccinen². En anbefaling af clesrovimab til børn, hvis mødre ikke er dækket af vaccinen, vil

¹ SSI RSV dashboard

² sst.dk: Referat fra møde i Vaccinationsrådet den 9. december 2025

således også kunne medvirke til at reducere en ulighed i sundhed, som er velkendt på vaccineområdet, og som man hidtil ikke er lykkedes med at reducere.

Herudover vil vi gøre opmærksom på, at en anbefaling til denne population kan modvirke ulighed i adgangen til forebyggelse. Der er generelt i det danske børnevaccinationsprogram mulighed for catch-up, selvom barnet ikke bliver vaccineret på det præcise tidspunkt for anbefalet vaccination. Eksempelvis anbefales det i Danmark, at børn bliver HPV-vaccineret, når de fylder 12 år, men barnet kan blive vaccineret efterfølgende op til det 18. år³.

MSD gør opmærksom på, at clesrovimab også er omkostningseffektivt, hvis administreret i de tre måneder før sæson, idet omkostningerne per undgået indlæggelse kun udgør [REDACTED] (vores beregninger). På den baggrund vurderer vi, at perioden for administration af antistof bør følge det nuværende vaccinationsprogram, hvor spædbørn født i perioden juli-marts tilbydes beskyttelse.

Vi håber, Medicinrådet vil tage disse kommentarer med i betragtning på mødet 27. maj 2026, og ser frem til at modtage Rådets beslutning.

Med venlig hilsen

Simon Leth

Chef for sundhedsøkonomi, MSD Danmark

³ SSI: Vaccination mod human papillomavirus (HPV)

Amgros I/S
Dampfærgevej 22
2100 København Ø
Danmark

T +45 88713000
F +45 88713008

Medicin@amgros.dk
www.amgros.dk

27.04.2026

DBS/HAS/KLE

Forhandlingsnotat

Dato for behandling i Medicinrådet	27.05.2026
Leverandør	MSD
Lægemiddel	Enflonsia (Clesrovimab)
Ansøgt indikation	Til forebyggelse af respiratorisk syncytialvirus (RSV)-sygdom i de nedre luftveje hos nyfødte og spædbørn i løbet af deres første RSV-sæson.
Nyt lægemiddel / indikationsudvidelse	Nyt lægemiddel

Prisinformation

Amgros har forhandlet to pristilbud med leverandøren.

Pristilbud 1, Tabel 1, er ikke betinget af Medicinrådets anbefaling.

Tabel 1: Ubetinget forhandlingsresultat-for tidligt fødte spædbørn og spædbørn i særlig risiko for et alvorligt forløb:

Lægemiddel	Styrke (pakkingsstørrelse)	AIP (DKK)	Forhandlet SAIP, (DKK)	Rabat ift. AIP
Enflonsia	105 mg, 1 stk.	6.138,00	██████	██████

Pristilbud 2, Tabel 2, er betinget af, at Enflonsia anbefales til behandling af raske spædbørn født til termin eller sent præmature børn, som ikke er beskyttet mod RSV via maternel vaccination.

Tabel 2: Betinget forhandlingsresultat – Raske spædbørn født til termin eller sent præmature børn, som ikke er beskyttet mod RSV via maternel vaccination.

Lægemiddel	Styrke (pakningsstørrelse)	AIP (DKK)	Forhandlet SAIP, (DKK)	Rabat ift. AIP
Enflonsia	105 mg, 1 stk.	6.138,00	[REDACTED]	[REDACTED]

Prisniveauet er således differentieret ud fra, om Enflonsia placeres i samme målgruppe som den eksisterende anbefaling for Beyfortus, eller om anbefalingen omfatter en bredere patientpopulation.

Aftaleforhold.

Amgros har mulighed for at indgå en aftale om Enflonsia med en [REDACTED]

Informationer fra forhandlingen

[REDACTED]

Konkurrencesituationen

Ansøgningen vedr. Enflonsia omfatter følgende populationer:

- For tidligt fødte spædbørn og spædbørn i særlig risiko for et alvorligt forløb.
- Raske spædbørn født til termin eller sent præmaturt, som ikke er beskyttet mod RSV via den materielle vaccine.

Beyfortus (nirsevimab) blev i januar 2025 anbefalet til den første population (a), dvs. for tidligt fødte spædbørn og spædbørn i særlig risiko for et alvorligt forløb på grund af medfødt hjerte- eller lungesygdom (CHD/CLD).

[REDACTED]

I Tabel 3 vises lægemiddeludgiften pr. patient for, for tidligt fødte spædbørn og spædbørn i særlig risiko for et alvorligt forløb (a):

Tabel 3: Lægemiddeludgifter pr. patient.

Lægemiddel	Styrke (påkingsstørrelse)	Dosering	Pris pr. dosis (SAIP, DKK)	Lægemiddeludgift pr. patient (SAIP, DKK)
Enflonsia	105 mg, (1 stk.)	1 dosis	████████	████████
Beyfortus	100 mg, (1 stk.)	1 dosis	████████	████████

*Beyfortus: AIP-pris pr dosis. AIP pr. pakning med 5 doser 30.440 kr.

I Tabel 4 vises lægemiddeludgiften pr. patient for raske spædbørn født til termin eller sent præmature som ikke er beskyttet mod RSV via den maternal vaccination (b).

Tabel 4: Lægemiddeludgifter pr. patient

Lægemiddel	Styrke (påkingsstørrelse)	Dosering	Pris pr. dosis (SAIP, DKK)	Lægemiddeludgift pr. patient (SAIP, DKK)
Enflonsia Betinget pristilbud	105 mg, (1 stk.)	1 dosis	████████	████████
Beyfortus Betinget pristilbud	100 mg, (1 stk.)	1 dosis	████████	████████

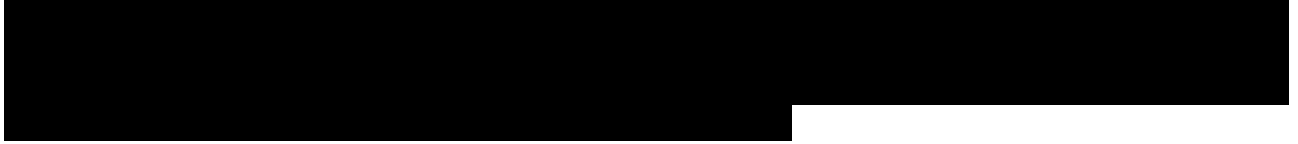
*Beyfortus: Pris pr dosis. SAIP pr. pakning med 5 doser ██████████

Status fra andre lande

Tabel 2: Status fra andre lande

Land	Status	Kommentar	Link
Norge	Under vurdering		Link til vurdering
England		Ingen status	
Sverige		Ingen status	

Opsummering





Ansøgning om vurdering af clesrovimab til forebyggelse af RSV-sygdom i nedre luftveje hos nyfødte og spædbørn i løbet af deres første RSV-sæson

Farveskema til tekstfremhævning	
Farve på fremhævet tekst	Definition af fremhævet tekst
	Fortrolige oplysninger

Ansøgningen er skrevet i Medicinrådets skabelon, version 1.5. Tilføjede tabeller og figurer er nummereret med romertal. Ansøgningen er skrevet på dansk; engelske ord er angivet i kursiv.



Kontaktoplysninger

Kontaktoplysninger

Virksomhed	MSD Danmark ApS
Navn	Tenna Bekker
Titel	Market Access Manager
Telefonnummer	+45 2892 1882
E-mail	tenna.bekker@msd.com



Indholdsfortegnelse

Kontaktoplysninger	2
Tabeller og figurer	7
Forkortelser	10
1. Oplysninger om lægemidlet	11
2. Oversigtstabel	13
3. Patientpopulation, intervention, valg af komparator(er) og relevante effektmaal	15
3.1 Sygdommen	15
3.2 Patientpopulation	17
3.3 Nuværende behandlingstilbud	19
3.4 Intervention	20
3.4.1 Beskrivelse af ATMP	21
3.4.2 Interventionen i forhold til dansk klinisk praksis	21
3.5 Valg af komparator(er)	21
3.6 Omkostningseffektivitet af komparator(er)	22
3.7 Relevante effektmaal	23
3.7.1 Definition af effektmaal inkluderet i ansøgningen	23
4. Sundhedsøkonomisk analyse	25
4.1 Modelstruktur	25
4.2 Modelkarakteristika	27
5. Oversigt over litteratur	28
5.1 Litteratur anvendt til den kliniske vurdering	29
5.2 Litteratur anvendt til vurdering af helbredsrelateret livskvalitet	32
5.3 Litteratur anvendt til input i den sundhedsøkonomiske model	33
6. Effekt	37
6.1 Effekt af clesrovimab sammenlignet med placebo til raske spædbørn født til termin	37
6.1.1 Relevante studier	37
6.1.2 Sammenlignelighed af studier	40
6.1.2.1 Sammenlignelighed af patienter på tværs af studier	40
6.1.3 Sammenlignelighed af studiepopulation(er) med danske patienter, der er egnede til behandling	41
6.1.4 Effekt – resultater fra CLEVER	41



6.2	Effekt af clesrovimab sammenlignet med nirsevimab til raske spædbørn født til termin og til for tidligt fødte spædbørn	44
6.2.1	Relevante studier	44
6.2.2	Sammenlignelighed af studier	46
6.2.2.1	Sammenlignelighed af patienter på tværs af studier	46
6.2.3	Sammenlignelighed af studiepopulation(er) med danske patienter, der er egnede til behandling	49
6.2.4	Effekt – resultater fra CLEVER	49
6.2.5	Effekt – resultater fra MELODY	51
6.2.6	Effekt – resultater fra fase IIB	51
6.3	Effekt af clesrovimab sammenlignet med nirsevimab til spædbørn i særlig risiko	52
6.3.1	Relevante studier	52
6.3.2	Sammenlignelighed af studier	55
6.3.2.1	Sammenlignelighed af patienter på tværs af studier	55
6.3.3	Sammenlignelighed af studiepopulation(er) med danske patienter, der er egnede til behandling	56
6.3.4	Effekt – resultater fra SMART	56
6.3.5	Effekt – resultater fra MEDLEY	58
6.3.6	Narrativ sammenligning af resultater fra SMART og MEDLEY	58
7.	Komparative analyser af effekt	59
7.1.1	Forskelle i definitioner af effektmål mellem studierne	59
7.1.2	Syntesemetode	60
7.1.3	Resultater fra de komparative analyser af clesrovimab vs. nirsevimab	60
7.1.4	Konklusioner vedr. de komparative analyser i raske spædbørn født til termin og sent præmature	61
7.1.5	Konklusioner vedr. de komparative analyser i for tidligt fødte spædbørn	61
8.	Modellering af effekt i den sundhedsøkonomiske analyse	62
8.1	Præsentation af effektdata fra den kliniske dokumentation, der anvendes i modellen	62
8.1.1	Ekstrapolering af effektdata	62
8.1.1.1	Ekstrapolering af [effektmål 1]	62
8.1.1.2	Ekstrapolering af [effektmål 2]	62
8.1.2	Beregning af transitionssandsynligheder	63
8.1.2.1.1	Indlæggelser (RSV-H)	63
8.1.2.1.2	Besøg på børnemodtagelse (RSV-ED)	64
8.1.2.1.3	Besøg i almen praksis (RSV-O)	64
8.1.2.1.4	Tilbagevendende hvæsen (RSV-RW)	64
8.2	Præsentation af effektdata fra [yderligere dokumentation]	65
8.3	Modellerings effekter af efterfølgende behandlinger	65
8.4	Andre antagelser vedrørende effekt i modellen	65
8.5	Oversigt over den modellerede gennemsnitlige behandlingstid og -tid i modellens helbredsstadier	65



9. Sikkerhed	66
9.1 Sikkerhedsdata fra den kliniske dokumentation.....	66
9.1.1 Sikkerhedsdata fra CLEVER	66
9.1.2 Sikkerhedsdata fra MELODY/fase IIB	69
9.1.3 Sikkerhedsdata fra SMART.....	71
9.1.4 Sikkerhedsdata fra MEDLEY	74
9.1.5 Uønskede hændelser i den sundhedsøkonomiske model	75
9.2 Sikkerhedsdata fra ekstern litteratur anvendt i den sundhedsøkonomiske model	75
10. Dokumentation af helbredsrelateret livskvalitet	76
10.1 Helbredsrelateret livskvalitet.....	76
10.1.1 Studiedesign og måleinstrument	76
10.1.2 Dataindsamling	76
10.1.3 Resultater for helbredsrelateret livskvalitet	76
10.2 Nyttевærdier anvendt i den sundhedsøkonomiske model.....	77
10.2.1 Beregning af nyttевærdier	77
10.2.1.1 Mapping.....	77
10.2.2 Beregning af <i>disutility</i> -værdier.....	77
10.2.3 Resultater af nyttевærdier.....	77
10.3 Nyttевærdier målt i andre studier end dem, der danner grundlag for relativ effekt.....	78
10.3.1 Studiedesign.....	78
10.3.2 Dataindsamling	78
10.3.3 Resultater for helbredsrelateret livskvalitet	78
10.3.4 Resultater for nyttевærdier	79
11. Ressourceforbrug og tilknyttede omkostninger	80
11.1 Lægemidler - intervention og komparator	80
11.2 Lægemidler - co-administration.....	80
11.3 Administrationsomkostninger	80
11.4 Omkostninger til sygdomshåndtering.....	81
11.5 Omkostninger forbundet med håndtering af uønskede hændelser	82
11.6 Efterfølgende behandlingsomkostninger	82
11.7 Patientomkostninger	82
11.8 Andre omkostninger (f.eks. omkostninger til hjemmesygeplejersker, omkostninger til ambulans rehabilitering og palliativ pleje).....	83
12. Resultater	84
12.1 Oversigt over base case	84
12.1.1 Base case-resultater.....	84
12.2 Følsomhedsanalyser	87
12.2.1 Deterministiske følsomhedsanalyser.....	87
12.2.2 Probabilistiske følsomhedsanalyser.....	88



13.	Budgetkonsekvensanalyse	91
14.	Liste over eksperter	94
15.	Referencer	95
Appendix A.	Studiekarakteristika	98
Appendix B.	Resultater vedr. effekt pr. studie	104
Appendix C.	Komparativ analyse af effekt	112
Appendix D.	Ekstrapolering	114
D.1	Ekstrapolering af [effekt mål 1]	114
D.1.1	Datainput	114
D.1.2	Model.....	114
D.1.3	Proportionale hazarder.....	114
D.1.4	Vurdering af statistisk fit (AIC og BIC)	114
D.1.5	Vurdering af visuel fit.....	114
D.1.6	Vurdering af hazard-funktioner	114
D.1.7	Validering og diskussion af ekstrapolerede kurver	114
D.1.8	Justering af baggrunds dødelighed	114
D.1.9	Justering for behandlingsskift/overkrydsning.....	114
D.1.10	Aftagende effekt	114
D.1.11	Kureringspunkt.....	114
D.2	Ekstrapolering af [effekt mål 2].....	114
Appendix E.	Alvorlige uønskede hændelser	115
Appendix F.	Helbredsrelateret livskvalitet	125
Appendix G.	Probabilistiske følsomhedsanalyser	126
Appendix H.	Litteratursøgninger for den kliniske vurdering	132
H.1	Effekt og sikkerhed af intervention og komparator(er).....	132
H.1.1	Søgestrategier	132
H.1.2	Systematisk valg af studier.....	132
H.1.3	Ekskluderede fuldtekstreferencer.....	133
H.1.4	Kvalitetsvurdering	133
H.1.5	Ikke-offentliggjorte data	133
Appendix I.	Litteratursøgninger for helbredsrelateret livskvalitet	134
I.1	Helbredsrelateret livskvalitet	134
I.1.1	Søgestrategier	134
I.1.2	Kvalitetsvurdering og generaliserbarhed af estimater	134
I.1.3	Ikke-offentliggjorte data	134



Appendix J. Litteratursøgninger for input til den sundheds-økonomiske model	135
J.1 Ekstern litteratur til input i den sundhedsøkonomiske model	135
J.1.1 Eks. systematisk søgning efter [...].....	135
J.1.2 Eks. målrettet litteratursøgning efter [estimer]	135
Appendix K. Beskrivelse af dødsfald i CLEVER	136

Tabeller og figurer

Tabel 1 Incidens af bekræftede RSV-infektioner og -indlæggelser i de seneste 5 år	17
Tabel 2 Estimer for antallet af patienter, der er egnede til behandling	19
Tabel 3 Effektmål, der er relevante for ansøgningen.....	23
Tabel 4 Funktioner i den sundhedsøkonomiske model	27
Tabel 5 Relevant litteratur inkluderet i vurderingen af effekt og sikkerhed.....	30
Tabel 6 Relevant litteratur inkluderet for (dokumentation af) helbredsrelateret livskvalitet (se afsnit 10).....	32
Tabel 7 Relevant litteratur anvendt til input i den sundhedsøkonomiske model.....	33
Tabel 8 Oversigt over studiedesign for studier inkluderet i sammenligningen af clesrovimab vs placebo til raske spædbørn født til termin og sent præmature (<i>catch-up</i>)	39
Tabel 9 Patienternes baselinekarakteristika i inkluderede studier til den komparative analyse af effekt og sikkerhed	40
Tabel 10 Karakteristika i den relevante danske population og i den sundhedsøkonomiske model	41
Tabel 11 Resultater fra de komparative analyser af clesrovimab vs. nirsevimab	60
Tabel 12 Oversigt over antagelser vedr. ekstrapolering af [effektmål].....	62
Tabel 13 Transitioner i den sundhedsøkonomiske model	65
Tabel 14 Estimer i modellen.....	65
Tabel 15 Oversigt over modelleret gennemsnitlig behandlingstid og -tid i modellens helbredsstadier, ikke-diskonteret og ikke justeret for halvcykluskorrektion	65
Tabel 16 Oversigt over sikkerhedshændelser fra CLEVER.....	67
Tabel 17 Alvorlige uønskede hændelser fra CLEVER (incidens > 5%).....	68
Tabel 18 Uønskede hændelser anvendt i den sundhedsøkonomiske model.....	75
Tabel 19 Uønskede hændelser, der forekommer hos mere end X % af patienter.....	75
Tabel 20 Oversigt over inkluderede instrumenter til helbredsrelateret livskvalitet.....	76
Tabel 21 Mønster med manglende data og fuldførelse.....	76
Tabel 22 Sammenfattet statistik om helbredsrelateret livskvalitet [instrument 1].....	77
Tabel 23 Oversigt over <i>disutility</i> -værdier	77
Tabel 24 Oversigt over nytteværdier (HSUV'er) [og <i>disutility</i> -værdier].....	79
Tabel 25 Oversigt over litteraturbaserede nytteværdier (HSUV'er)	79
Tabel 26 Lægemedler anvendt i modellen.....	80
Tabel 27 Administrationsomkostninger anvendt i modellen	81
Tabel 28 Omkostninger til sygdomshåndtering anvendt i modellen	81



Tabel 29 Omkostning forbundet med håndtering af uønskede hændelser	82
Tabel 30 Lægemidler ved efterfølgende behandlinger	82
Tabel 31 Patientomkostninger anvendt i modellen	82
Tabel 32 Oversigt over base case	84
Tabel 33 Base case-resultater, diskonterede estimater: subpopulation af spædbørn født til termin i juli-marts sammenlignet med placebo	85
Tabel 34 Resultater af one-way følsomhedsanalyser	87
Tabel 35 Antal nye patienter, der forventes behandlet i løbet af den næste femårsperiode, hvis clesrovimab indføres (justeret for markedsandel): subpopulation af spædbørn født til termin fra juli-marts	91
Tabel 36 Forventet budgetkonsekvens ved at anbefale clesrovimab til subpopulationen af spædbørn født til termin fra juli-marts sammenlignet med placebo	91
Tabel 37 Vigtigste karakteristika for inkluderede studier	98
Tabel 38 Resultater vedr. effekt per studie	104
Tabel 39 Komparativ analyse af studier, der sammenligner clesrovimab med nirsevimab til spædbørn født til termin eller sent præmaturot hhv. for tidligt fødte spædbørn	112
Tabel 40 Oversigt over parametre i PSA	126
Tabel 41 Bibliografiske databaser inkluderet i litteratursøgningen	132
Tabel 42 Andre kilder inkluderet i litteratursøgningen	132
Tabel 43 Konferencemateriale inkluderet i litteratursøgningen	132
Tabel 44 Søgestrategi for [navn på database]	132
Tabel 45 Inklusions- og eksklusionskriterier anvendt til vurdering af studier	132
Tabel 46 Oversigt over studiedesign for studier inkluderet i analyserne	133
Tabel 47 Bibliografiske databaser inkluderet i litteratursøgningen	134
Tabel 48 Andre kilder inkluderet i litteratursøgningen	134
Tabel 49 Konferencemateriale inkluderet i litteratursøgningen	134
Tabel 50 Søgestrategi for [navn på database]	134
Tabel 51 Kilder inkluderet i søgningen	135
Tabel 52 Kilder inkluderet i den målrettede litteratursøgning	135
Table I Årsager til frafald i CLEVER	42
Table II Lægetilsete RSV-infektioner (CLEVER)	42
Table III Hospitalsindlæggelser som følge af RSV-infektion (CLEVER)	43
Table IV Oversigt over studiedesign for studier inkluderet i sammenligningen af clesrovimab og nirsevimab til spædbørn født til termin og sent præmaturot (<i>catch-up</i>) og for tidligt fødte	45
Table V Patienternes baselinekarakteristika i inkluderede studier til de komparative analyser af effekt og sikkerhed af clesrovimab vs nirsevimab i spædbørn født til termin og sent præmaturot hhv. for tidligt fødte spædbørn	47
Table VI Karakteristika i den relevante danske population og i den sundhedsøkonomiske model	49
Table VII Lægetilsete RSV-infektioner (CLEVER; post-hoc)	49
Table VIII Hospitalsindlæggelser som følge af RSV-infektion i de nedre luftveje (CLEVER)	50



Table IX Lægetilsete RSV-infektioner (MELODY)	51
Table X Hospitalsindlæggelser som følge af RSV-infektion i de nedre luftveje (MELODY)	51
Table XI Lægetilsete RSV-infektioner (fase IIB)	51
Table XII Hospitalsindlæggelser som følge af RSV-infektion i de nedre luftveje (fase IIB)	52
Table XIII Oversigt over studiedesign for studier inkluderet i sammenligningen af clesrovimab og nirsevimab til spædbørn i særlig risiko	54
Table XIV Patienternes baselinekarakteristika i SMART og MEDLEY	55
Table XV Karakteristika i den relevante danske population og i den sundhedsøkonomiske model	56
Table XVI Årsager til frafald i SMART	57
Table XVII Lægetilsete RSV-infektioner (SMART)	57
Table XVIII Hospitalsindlæggelser som følge af RSV-infektion i de nedre luftveje (SMART).....	58
Table XIX Lægetilsete RSV-infektioner (MEDLEY).....	58
Table XX Indlæggelser per aldersgruppe.....	64
Table XXI Oversigt over sikkerhedshændelser fra MELODY/fase IIB.....	70
Table XXII Oversigt over sikkerhedshændelser fra SMART RSV-sæson 1.....	72
Table XXIII Alvorlige uønskede hændelser fra SMART RSV-sæson 1 (incidens > 5%)	73
Table XXIV Oversigt over sikkerhedshændelser fra MEDLEY	74
Table XXV Base case-resultater, diskonterede estimater: subpopulation af spædbørn født til termin i juli-marts sammenlignet med nirsevimab	86
Table XXVI Base case-resultater, diskonterede estimater: subpopulationer af spædbørn født præmaturt og spædbørn i høj risiko sammenlignet med nirsevimab.....	86
Table XXVII Forventet budgetkonsekvens ved at anbefale clesrovimab til subpopulationen af spædbørn født til termin fra juli-marts sammenlignet med nirsevimab.....	92
Table XXVIII Antal nye patienter, der forventes behandlet i løbet af den næste femårsperiode, hvis clesrovimab indføres (justeret for markedsandel): subpopulationerne af for tidligt fødte spædbørn og spædbørn i særlig risiko	92
Table XXIX Forventet budgetkonsekvens ved at anbefale clesrovimab til subpopulationerne af for tidligt fødte spædbørn og spædbørn i særlig risiko sammenlignet med nirsevimab.....	93
Figure I <i>Catch-up</i> population.....	18
Figure II Den sundhedsøkonomiske model	25
Figure III Studiedesign CLEVER	38
Figure IV Studiedesign SMART	53
Figure V Definitioner af 'lægetilsete RSV-infektioner' i CLEVER, MELODY og fase IIB	59
Figure VI Tornadodiagram.....	88
Figure VII Punktdiagram fra PSA	89
Figure VIII Acceptabilitetskurve for omkostningseffektiviteten fra PSA	89
Figure IX Konvergensplot fra PSA.....	90



Forkortelser

AE	<i>Adverse Events</i>
AESI	<i>Adverse Events of Special Interest</i>
ApāT	<i>All Participants as Treated</i>
CHD	<i>Chronic Heart Disease</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CI	<i>Confidence Interval</i>
CLD	<i>Chronic Lung Disease</i>
DKK	Danske kroner
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FAS	<i>Full Analysis Set</i>
GA	<i>Gestational Age</i>
i.m.	Intramuskulært
ICER	<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>
IPD	<i>Individual Patient Data</i>
ITC	<i>Indirect Treatment Comparison</i>
ITT	<i>Intention to Treat</i>
LRI	<i>Lower Respiratory Tract Infection</i>
MALRI	<i>Medically Attended Lower Respiratory Tract Infection</i>
QALD	<i>Quality-Adjusted Life Days</i>
QALY	<i>Quality Adjusted Life Years</i>
RCT	<i>Randomised Controlled Trial</i>
RRR	Relativ Risiko Reduktion
RSV	Respiratorisk syncytialvirus
RSV-ED	<i>RSV Emergency Department</i>
RSV-H	<i>RSV Hospitalisation</i>
RSV-ICU	<i>RSV Intensive Care Unit</i>
RSV-O	<i>RSV Outpatient</i>
RSV-RW	<i>RSV Recurrent Wheezing</i>
SD	<i>Standard Deviation</i>
SSI	Statens Serum Institut
VCR	Vaccinationsrate



1. Oplysninger om lægemidlet

Lægemiddelinformationer	
Handelsnavn	Enflonsia
Generisk navn	Clesrovimab
Indikation som formuleret af Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA)	Enflonsia er indiceret til forebyggelse af respiratorisk syncytialvirus (RSV)-sygdom i de nedre luftveje hos nyfødte og spædbørn i løbet af deres første RSV-sæson. Enflonsia skal anvendes i overensstemmelse med de officielle anbefalinger.
Indehaver af markedsføringstilladelse i Danmark	MSD Danmark ApS
ATC-kode	J06BD10
Kombinationsbehandling og/eller samtidig behandling	Nej
(Forventet) Dato for EU-godkendelse	CHMP positive opinion i september 2025 Kommissionens godkendelse forventes i november 2025
Har lægemidlet fået en betinget markedsføringstilladelse?	Nej
Har lægemidlet været i 'accelerated assessment' hos EMA?	Nej
Har lægemidlet 'orphan drug designation'? (medtag dato)	Nej
Andre indikationer godkendt af EMA	N/A
Andre indikationer, der er blevet evalueret af Medicinrådet (ja/nej)	Nej
Fælles nordisk vurdering (JNHB)	Nej
Udlevering	BEGR
Emballage – typer, størrelser/antal enheder og koncentrationer	0,7 ml opløsning i fyldt injektionssprøjte (type I glas) med en stempelprop og en spidshætte (syntetisk gummi) med eller uden kanyler.



Lægemiddelinformationer

Enflonsia fås i følgende pakningsstørrelser:

- 1 fyldt injektionssprøjte
- 1 fyldt injektionssprøjte + 1 kanyle
- 1 fyldt injektionssprøjte + 2 kanyler
- 10 fyldte injektionssprøjter
- 10 fyldte injektionssprøjter + 10 kanyler
- 10 fyldte sprøjter + 20 kanyler
- Multipakninger indeholdende 50 (5 pakninger med 10) fyldte injektionssprøjter

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.



2. Oversigtstabel

Oversigt	
Indikation, der er relevant for vurderingen	<p>Enflonsia er indiceret til forebyggelse af respiratorisk syncytialvirus (RSV)-sygdom i de nedre luftveje hos nyfødte og spædbørn i løbet af deres første RSV-sæson.</p> <p>Enflonsia skal anvendes i overensstemmelse med de officielle anbefalinger.</p>
Doseringsregime og administrationsform	105 mg intramuskulært som éngangsdosis
Valg af komparator	<p>Raske spædbørn født til termin eller sent præmature: placebo og nirsevimab</p> <p>For tidligt født spædbørn og spædbørn i særlig risiko: nirsevimab</p>
Prognose med aktuell behandling (komparator)	Omkring 20-30 % af spædbørn udvikler bronkitis og/eller lungebetændelse med deres første RSV-infektion. 1-3 % af alle børn vil blive indlagt i det første leveår på grund af svære nedre luftvejsinfektioner pga. RSV.
Type af dokumentation til den kliniske evaluering	Vi anvender <i>head-to-head</i> studiet CLEVER til sammenligningen af clesrovimab og placebo. Til sammenligningerne med nirsevimab anvender vi indirekte sammenligninger af CLEVER, MELODY hhv. fase IIB.
Vigtigste effektmål (forskel/forbedring sammenlignet med komparator)	<p>Clesrovimab vs placebo til raske spædbørn født til termin eller sent præmature</p> <p>Lægetilsete RSV-infektioner: RRR 52,6 % (30,3; 67,8) Hospitalsindl. som følge af RSV-inf: RRR 82,5% (55,6; 93,1)</p> <p>Clesrovimab vs nirsevimab til raske spædbørn født til termin eller sent præmature</p> <p>Lægetilsete RSV-infektioner: RRR 44% (-46; 78) Hospitalsindl. som følge af RSV-LRI: RRR 44% (-146; 87)</p> <p>Clesrovimab vs nirsevimab til for tidligt fødte spædbørn</p> <p>Lægetilsete RSV-infektioner: RRR 16% (-273; 81) Hospitalsindl. som følge af RSV-inf: RRR 39% (-591; 95)</p>
Vigtigste alvorlige uønskede hændelser for interventionen og komparatoren	<p>Andel med én eller flere CTCAE-grad ≥ 3 hændelser</p> <p>CLEVER: clesrovimab 9,1%; placebo 9,6% MELODY/IIB: nirsevimab 8,4%; placebo 5,8%</p>
Konsekvens for helbredsrelateret livskvalitet	Klinisk dokumentation: NA



Oversigt	
	Sundhedsøkonomisk model: Bedre end placebo. Lige så god som nirsevimab.
Type af sundhedsøkonomisk analyse, der indsendes	<i>Cost-utility</i> analyse ved en beslutningstræmodel. I sammenligning med nirsevimab antages samme effekt, og modellen udgør dermed en omkostningsminimeringsanalyse.
Datakilder, der bruges til at modellere klinisk effekt	Den kliniske effekt er modelleret på baggrund af CLEVER-studiet.
Datakilder, der bruges til at modellere den helbredsrelaterede livskvalitet	Den helbredsrelaterede livskvalitet er modelleret på baggrund af Mao et al. (2023) (1) og Li et al. (2022) (2).
Vundne leveår	NA
Vundne QALY	Subpopulationen af spædbørn født til termin eller sent præmaturot i juli-marts sammenlignet med placebo: 0,0124 QALY pr. spædbarn
Inkrementelle omkostninger	Subpopulation af spædbørn født til termin i juli-marts <ul style="list-style-type: none">- sammenlignet med placebo: 4.813 kr. pr. spædbarn- sammenlignet med nirsevimab: 50 kr. pr. spædbarn Subpopulationerne af for tidligt fødte spædbørn og spædbørn i særlig risiko sammenlignet med nirsevimab: 50 kr. pr. spædbarn
ICER (DKK/QALY)	Subpopulation af spædbørn født til termin i juli-marts sammenlignet med placebo: 4.344.696 kr. pr. QALY
Usikkerhed forbundet med ICER-estimatet	ICERen var mest sensitiv over for ændringer i clesrovimabs pris og effekt samt QALY-tabet forbundet med RSV-O i den deterministiske følsomhedsanalyse. For subpopulation af spædbørn født til termin i juli-marts sammenlignet med placebo gælder: <ul style="list-style-type: none">- pris (4.994/7.398): 3.312.127 til 5.482.148 kr. pr. QALY- effekt (93,4%/75,1%): 4.219.234 til 4.690.324 kr. pr. QALY- QALY-tab for RSV-O (-0,00759/-0,00512): 3.982.400 til 4.735.806 kr. pr. QALY
Antal egnede patienter i Danmark	Subpopulation af spædbørn født til termin i juli-marts: 12.760 spædbørn Subpopulation af for tidligt fødte spædbørn: 2.583 spædbørn Subpopulation af spædbørn i særlig risiko: 159 spædbørn
Budgetkonsekvens (i år 5)	Subpopulation af spædbørn født til termin i juli-marts <ul style="list-style-type: none">- sammenlignet med placebo: 55.518.579 kr.- sammenlignet med nirsevimab: 537.371 kr.



3. Patientpopulation, intervention, valg af komparator(er) og relevante effektmål

3.1 Sygdommen

RSV (respiratorisk syncytialvirus) er et indkapslet, enkeltstrenget, negativt sense-RNA-virus, der tilhører *Ortho-pneumovirus-slægten* i *Pneumodviridae-familien* (samme familie som humant parainfluenzavirus og fåresyge- og mæslingeвирус) (3). RSV er meget smitsom og kan overføres direkte gennem kontakt mellem en inficeret vært og modtagelig vært eller indirekte gennem luftbårne dråber (virale partikler, der aerosoliseres, når en inficeret vært udånder, hoster eller nyses) eller kontakt med en forurenede overflade (4). Personer, der er inficeret med RSV, er normalt smitsomme i cirka to til otte dage og kan være smitsomme en til to dage før symptompræsentation (4, 5). Immunkompromiterede personer kan forblive smitsomme i op til fire uger efter symptomlindring (4). Den typiske inkubationstid for RSV er 4-6 dage, men kan være så lang som 8 dage (6). RSV er oftest erhvervet i samfundet, typisk spredt inden for husstande eller fælles børne-pasningsfaciliteter, men spredning inden for sundhedsvæsenet forekommer også (6).

RSV er typisk en sæsonbestemt sygdom, og 'RSV-sæsonen' beskriver den årlige periode med størst RSV-incidens (7). I Danmark overvåges RSV af Statens Serum Institut (SSI) via den danske mikrobiologidatabase (MiBa), hvor alle RSV tests der undersøges på landets mikrobiologiske afdelinger registreres (8). SSI definerer en typisk RSV-sæson som gældende fra uge 40 til uge 20, og offentliggør ugentligt i sæsonen antal positive PCR tests, indlæggelser, dødsfald mv. via et RSV *dashboard* (9).

Blandt spædbørn kan RSV-associeret luftvejsinfektion være mistænkt på bestemte tidspunkter af året baseret på klinisk præsentation og fund fra en fysisk undersøgelse, såsom hvæsende vejrtrækning eller andre unormale brystlyde, almindeligvis kendt som bronchitis (10-12). Endelig RSV-diagnose kræver udtagning af en prøve fra de øvre luftveje efterfulgt af bekræftende PCR-test for RSV genetisk materiale (13, 14).

Når RSV er kommet ind i værten, er den indledende infektion lokaliseret til de øvre luftveje, hvilket påvirker epitelcellerne i luftvejene (3, 4). Infektionen kan derefter sprede sig til de nedre luftveje, specifikt bronkiolerne og alveolerne, hvilket resulterer i en mere alvorlig infektion (3-5).



Hos spædbørn og små børn kan RSV-infektion i de nedre luftveje være alvorlig (5). I forhold til voksne har spædbørn og små børn en mindre udviklet lungefysiologi, hvilket resulterer i øget risiko for respiratorisk obstruktion under infektioner (5). Derudover har spædbørn og små børn et immunsystem under udvikling og har derfor højere risiko for alvorlig infektion end dem med et mere modent immunsystem (5). Tilsammen resulterer disse faktorer i en forskellig RSV-patofysiologi mellem voksne og små børn.

De fleste tilfælde af RSV er akutte (varer ikke længere end to til tre uger) og kræver ikke hospitalsindlæggelse (15). De præsenterende symptomer og sygdomsprogression varierer lidt mellem børne- og voksenpopulationer.

Symptomatisk RSV manifesterer sig med milde forkølelseslignende øvre luftvejssymptomer såsom hoste, nysen og løbende næse, hvilket kan føre til nedsat appetit (16-18). Akut otitis media (mellemørebetændelse) og falsk strubehoste kan også forekomme hos børn (16).

RSV-infektion kan udvikle sig til de nedre luftveje, hvilket resulterer i symptomer som hvæsende vejrtrækning (17). Feber er normalt ikke et symptom forbundet med RSV, det forekommer i omkring 15 % af de symptomatiske tilfælde, men dette stiger med alderen og er typisk forbundet med mere alvorlig og livstruende infektion (17). Nyfødte og spædbørn kan have mere generelle symptomer som sløvhed, irritabilitet og dårlig ernæring (6). Tilstedeværelsen af hypoxi eller apnø (dvs. ophør af åndedrætsindsats, der varer mere end 20 sekunder) indikerer et behov for mere akut lægehjælp og intervention (6, 15, 17, 18). RSV i de nedre luftveje kan resultere i alvorlige kliniske komplikationer, typisk som bronkitis hos spædbørn, men også som lungebetændelse eller, mere sjældent, sepsis (17). Omkring 20-30 % af spædbørn udvikler bronkitis og/eller lungebetændelse med deres første RSV-infektion (6). Især spædbørn er også i risiko for at udvikle respirationssvigt, en livstruende tilstand (17).

Størstedelen af tidligere raske spædbørn, der udvikler RSV-bronkitis, har ikke brug for hospitalsindlæggelse, men 1-3 % af alle børn vil blive indlagt i det første leveår på grund af svære nedre luftvejsinfektioner pga. RSV (6). Den højeste rate af RSV-hospitalsindlæggelser forekommer i løbet af de første seks måneder af livet (6). De fleste børn, der er indlagt med RSV, er født til termin og har ingen underliggende medicinske tilstande, men en betydelig del (16 %) har alvorlige sygeligheder, der kategoriserer dem som højrisikopopulationer (17, 19). Populationer med særlig risiko for alvorlig RSV-sygdom omfatter børn med (17):

- Kronisk lungesygdom (CLD)
- Medfødt hjertesygdom (CHD)
- Downs syndrom
- Immundefekt (f.eks. transplantation af organer eller hæmatopoietiske stamceller)
- Lungeabnormaliteter eller neuromuskulær sygdom (f.eks. nedsat evne til at fjerne sekreter fra de øvre luftveje)
- For tidlig fødsel



Yderligere faktorer forbundet med en øget risiko for alvorlig RSV-sygdom omfatter lav fødselsvægt, eksponering for rygning, familiehistorie med atopi, fravær af amning og mange personer i hjemmet (*crowding*) (6).

Alvorlig RSV-infektion i spædbarnsalderen er forbundet med en lang række langvarige respiratoriske følgevirkninger, disse omfatter tilbagevendende infektioner i de nedre luftveje, lungebetændelse af alle årsager, tilbagevendende hvæsende vejrtrækning, astma og nedsat lungefunktion (20-22). Alder og sværhedsgrad af den første RSV-infektion er vigtige faktorer i forhold til udviklingen af langvarige respiratoriske komplikationer (20).

3.2 Patientpopulation

I tabellen herunder ses, hvor mange børn i aldersgrupperne 0-5 mdr. og 6-11 mdr., der årligt er diagnosticeret med og indlagt for RSV (9).

Tabel 1 Incidens af bekræftede RSV-infektioner og -indlæggelser i de seneste 5 år

År	Sæson 20/21	Sæson 21/22	Sæson 22/23	Sæson 23/24	Sæson 24/25
Incidens i DK*					
Børn 0-5 mdr.	13,3	9862,63	10437,38	8370,78	5654,47
Børn 6-11 mdr.	0	4227,94	3610,31	3769,12	2465,08
Indlæggelser i DK					
Børn 0-5 mdr.	3	1586	1447	1098	836
Børn 6-11 mdr.	0	373	357	304	204

*Incidens defineres som antal bekræftede tilfælde divideret med den givne befolkningsstørrelse ganget med 100.000.

De relevante subpopulationer for denne ansøgning er spædbørn under 1 år, som går ind i deres første RSV-sæson. Populationen er inddelt i tre subpopulationer

- raske spædbørn født til termin eller sent præmature (defineret som børn født i graviditetsuge 35 eller senere)
- for tidligt fødte spædbørn (defineret som børn født i graviditetsuge 34 eller tidligere) og
- spædbørn i særlig risiko i deres første RSV-sæson (defineret som spædbørn, der er kandidater til palivizumab-behandling (se afsnit 6.3.1))

For subpopulationen 'Raske spædbørn født til termin' er ansøgningen skrevet med udgangspunkt i tilbuddet om maternal vaccination i graviditetsuge 32 i perioden maj til januar (til kvinder med termin i juli til og med marts), og en antagelse om, at antistofbehandling er relevant til børn af de kvinder, der af en eller anden grund ikke



modtager vaccinen (se afsnit 3.3). Sundhedsstyrelsen forventer på sigt en tilslutning til vaccinationen på 70% blandt mødre med termin i juli-marts (23). Ca. 30% af raske spædbørn født i juli-marts til termin vil dermed ikke være dækket af maternel vaccination, og disse udgør en mulig *catch-up* population, som ansøgningen her går på (se Figure I). Den sundhedsøkonomiske analyse vurderer i udgangspunktet denne *catch-up* population, men kan også ændres til at vurdere en *catch-up* population, der omfatter både disse børn og de børn, hvis mødre ikke tilbydes vaccination pga. det forventede terminstidspunkt. Da maternel vaccination administreres i uge 32, antager vi ligeledes, at 70% af spædbørn født i uge 35-36 er dækket af maternel vaccination, hvormed 30% af disse spædbørn vil være kandidater til behandling med monoklonalt antistof.

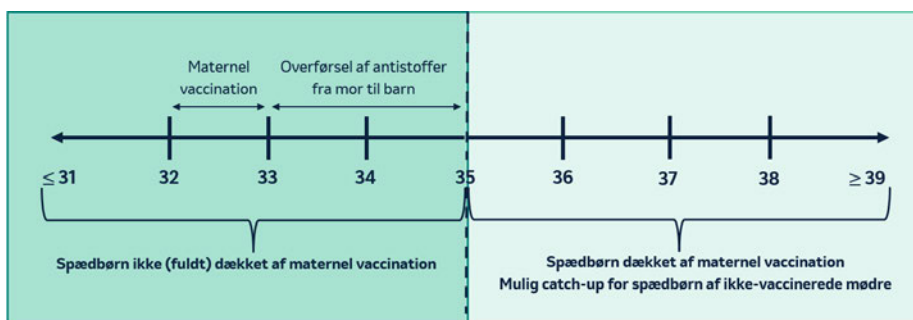


Figure I *Catch-up* population

I tabellen herunder ses estimater for den samlede fødselskohorte (24) og for antallet af kandidater til behandling med antistof i de tre subpopulationer. Medicinrådet estimerer, at 150 spædbørn var kandidater til palivizumab-behandling i 2023 (25). Opskrives dette tal med stigningen i størrelsen af fødselskohorten i 2026, vil 159 spædbørn være kandidater til palivizumab-behandling i 2026.



Tabel 2 Estimerer for antallet af patienter, der er egnede til behandling

År	2026	2027	2028	2029	2030
Antal spædbørn i Danmark, som er egnede til forebyggende beh.	60.685	61.764	62.619	63.333	63.891
Raske spædbørn født til termin i juli-marts (<i>catch-up</i>)	12.760	12.987	13.167	13.317	13.434
For tidligt fødte spædbørn	2.583	2.629	2.665	2.696	2.720
Spædbørn i særlig risiko	159	162	164	166	168
Totalt antal spædbørn, som er egnede til forebyggende beh. med monoklonalt antistof	15.502	15.778	15.996	16.179	16.323

3.3 Nuværende behandlingstilbud

I januar 2025 anbefalede Medicinrådet nirsevimab til for tidligt fødte spædbørn og spædbørn i særlig risiko i deres første RSV-sæson (25). Til for tidligt fødte spædbørn er effekten vs. placebo ift. forebyggelse af lægetilset svær RSV-sygdom i de nedre luftveje 150 dage efter injektion 6,71 %. Effekten ift. RSV-associerede indlæggelser 150 dage efter injektion er 2,83 %. Til spædbørn i særlig risiko er effekten vurderet at være på niveau med den hidtidige behandling, palivizumab. Palivizumab kan nedbringe risikoen for RSV-indlæggelse hos højrisikopatienter med op mod 50% og anvendes på indikationen høj risiko for svært forløb med RSV. Behandlingen er dog besværlig med gentagne månedlige injektioner og er bekostelig (26)

Sundhedsstyrelsen anbefaler maternal RSV-vaccination hos egen læge til gravide i uge 32 fra maj til januar (23). Effekten ved vaccination i 30.-36. graviditetsuge ift. forebyggelse af lægetilset svær RSV-sygdom i de nedre luftveje hos spædbørn op til seks måneder (180 dage) efter fødslen er 78,1 % (95% CI: 52,1%-91,2%). Vaccineeffekten mod RSV-associerede indlæggelser op til 180 dage efter fødslen er 56,8 % (99,17% CI: 10,1 %-80,7 %) ved administration af vaccinen fra graviditetsuge 24 til 36 og vurderes at være højere ved vaccination i eller efter 28. graviditetsuge (23).

I december 2025 besluttede Medicinrådet, at nirsevimab ikke anbefales til (raske spæd-) børn (født til termin) af de kvinder, der af en eller anden grund ikke har modtaget vaccinen, selvom de havde mulighed for det (*catch-up*). Ansøgningen er baseret på en



antagelse om, at nirsevimab også ville være standardbehandling til denne subpopulation, men har også inkluderet sammenligninger med placebo, der afspejler Rådets beslutning.

I både Finland og Sverige anbefaler myndighederne RSV-forebyggelse med antistof og ikke vaccination (27, 28).

3.4 Intervention

Clesrovimab er et fuldt humant immunoglobulin G1 kappa (IgG1 κ) neutraliserende monoklonalt antistof med en tredobbelt aminosyresubstitution (YTE) i Fc-regionen, som øger bindingen til den neonatale Fc-receptor og dermed forlænger serumhalveringstiden. Clesrovimab giver passiv immunitet ved at binde til RSV's ydre membranfusionsprotein (F-protein) for at forhindre viral indtrængen i celler. Clesrovimab binder til en konserveret epitop på det antigene site IV på F-proteinet. Binder til både pre- og postfusions F-protein med ligevægtsdissociationskonstantværdier (KD) på henholdsvis 71 pM og 480 pM. RSV A- og B-isolater blev in vitro neutraliseret med samme styrke af clesrovimab (29).

Oversigt over interventionen	
Indikation, der er relevant for vurderingen	Enflonsia er indiceret til forebyggelse af respiratorisk syncytialvirus (RSV)-sygdom i de nedre luftveje hos nyfødte og spædbørn i løbet af deres første RSV-sæson. Enflonsia skal anvendes i overensstemmelse med de officielle anbefalinger.
ATMP	Nej
Administrationsform	Fyldt injektionssprøjte til intramuskulær injektion
Dosering	105 mg (0,7 mL) som intramuskulær injektion.
Dosering i den sundhedsøkonomiske model (herunder relativ dosisintensitet)	105 mg (0,7 mL) som intramuskulær injektion
Skal lægemidlet administreres sammen med anden medicin?	Nej
Behandlingsvarighed/-kriterier for behandlingsophør	Clesrovimab administreres kun én gang
Nødvendig monitorering, både under administration og i behandlingsperioden	Der er ikke behov for særlig monitorering
Behov for diagnostik eller andre test (f.eks. <i>companion</i>)	Der er ikke behov for test



Oversigt over interventionen

diagnostic). Hvordan er disse inkluderet i modellen?

Pakningsstørrelse(r)	<p>0,7 ml opløsning i fyldt injektionssprøjte (type I glas) med en stempelprop og en spidshætte (syntetisk gummi) med eller uden kanyler.</p> <p>Enflonsia fås i følgende pakningsstørrelser:</p> <ul style="list-style-type: none">• 1 fyldt injektionssprøjte• 1 fyldt injektionssprøjte + 1 kanyler• 1 fyldt injektionssprøjte + 2 kanyler• 10 fyldte injektionssprøjter• 10 fyldte injektionssprøjter + 10 kanyler• 10 fyldte sprøjter + 20 kanyler• Multipakninger indeholdende 50 (5 pakninger med 10) fyldte injektionssprøjter <p>Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.</p>
-----------------------------	---

3.4.1 Beskrivelse af ATMP

N/A

3.4.2 Interventionen i forhold til dansk klinisk praksis

Hvis clesrovimab anbefales til for tidligt fødte spædbørn og spædbørn i særlig risiko, vil det være et alternativ til nirsevimab.

Tilsvarende vil clesrovimab være et alternativ til ingen behandling eller nirsevimab i et eventuelt *catch-up* program, der dækker raske spædbørn født til termin og sent præmature, hvis mødre er kandidater til, men ikke har modtaget, den materielle vaccine.

3.5 Valg af komparator(er)

Nirsevimab er valgt som komparator til alle relevante subpopulationer

- Raske spædbørn født til termin og sent præmature (*catch-up*)
- For tidligt fødte spædbørn
- Spædbørn i særlig risiko

Som beskrevet i afsnit 3.3 er det endnu uafklaret, om nirsevimab anbefales til *catch-up* populationen, hvorfor vi også inkluderer placebo som komparator for denne population.



Oversigt over komparator	
Generisk navn	Nirsevimab
ATC-kode	J06BD08
Virkningsmekanisme	Nirsevimab er et monoklonalt antistof, som binder sig til RS-viruspartikler og forhindrer, at de trænger ind i værtscellen.
Administrationsform	Injektionsvæske, opl.
Dosering	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
Dosering i den sundhedsøkonomiske model (herunder relativ dosisintensitet)	50 mg (0,5 mL) som intramuskulær injektion
Bør lægemidlet administreres sammen med anden medicin?	Nej
Behandlingsvarighed/-kriterier for behandlingsophør	Nirsevimab administreres én gang
Behov for diagnostik eller andre test (f.eks. <i>companion diagnostic</i>)	Der er ikke behov for test.
Pakningsstørrelse(r)	Silikoniseret Luer Lock Type I-glas fyldt injektionssprøjte med en FluroTec-belagt stempelprop. Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 0,5 ml eller 1 ml opløsning. Pakningsstørrelser: • 1 eller 5 fyldt(e) injektionssprøjte(r) uden kanyler. • 1 fyldt injektionssprøjte pakket med to separate kanyler af forskellig størrelse. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

3.6 Omkostningseffektivitet af komparator(er)

Nirsevimab er som nævnt ovenfor fundet omkostningseffektiv og anbefalet af Medicinrådet til for tidligt fødte spædbørn og til spædbørn i særlig risiko.



3.7 Relevante effektmål

3.7.1 Definition af effektmål inkluderet i ansøgningen

Vi baserer ansøgningen på de fire effektmål, som fremgår af tabellen herunder.

Til placebo-sammenligningen i populationen af raske spædbørn født til termin og sent præmature (*catch-up*) anvendes det primære effektmål 'lægetilsete RSV-infektioner' (med én eller flere indikatorer på infektion i nedre luftveje/sværhedsgrad) og det sekundære effektmål 'hospitalsindlæggelser som følge af RSV-infektion' fra CLEVER.

Til nirsevimab-sammenligningerne anvendes en post-hoc definition af 'lægetilsete RSV-infektioner' (med to eller flere indikatorer på infektion i nedre luftveje/sværhedsgrad) og det tertiære effektmål 'hospitalsindlæggelser som følge af RSV-infektion i de nedre luftveje' fra CLEVER, da disse muliggør indirekte sammenligninger (se også afsnit 7.1.1).

Tablet 3 Effektmål, der er relevante for ansøgningen

Effektmål	Tidspunkt*	Definition	Hvordan blev effektmålet undersøgt (dataindsamlingsmetode)
Lægetilsete RSV-infektioner (primært effektmål i CLEVER)	1-150 dage efter injektion	<ul style="list-style-type: none">• Hoste eller vejrtrækningsbesvær OG• 1 eller flere af følgende: hvæsen, indtrækninger af brystvæggen, rallen/knitrende lyde, hypoxæmi, takypnø, dehydrering på grund af respiratoriske symptomer OG• RSV-positiv RT-PCR NP-prøve taget tidligst 7 dage før og senest 12 dage efter første symptom	Data blev indsamlet i en klinisk sammenhæng (ambulant eller indlagt).
Hospitalsindlæggelser som følge af RSV-infektion (sekundært effektmål i CLEVER)	1-150 dage efter injektion	<ul style="list-style-type: none">• Indlæggelse på hospital for luftvejssygdom OG• RSV-positiv RT-PCR NP-prøve taget tidligst 7 dage før og senest 12 dage efter første symptom	Data blev indsamlet i en klinisk sammenhæng (indlagt).
Lægetilsete RSV-infektioner (post-hoc effektmål i CLEVER)#	1-150 dage efter injektion	<ul style="list-style-type: none">• Hoste eller vejrtrækningsbesvær OG• 2 eller flere af følgende: hvæsen, indtrækninger af brystvæggen, rallen/knitrende lyde, hypoxæmi, takypnø, dehydrering på	Data blev indsamlet i en klinisk sammenhæng (ambulant eller indlagt).



Effekt mål	Tidspunkt*	Definition	Hvordan blev effekten undersøgt (dataindsamlingsmetode)
		grund af respiratoriske symptomer OG •RSV-positiv RT-PCR NP-prøve taget tidligst 7 dage før og senest 12 dage efter første symptom	
Hospitalsindlæggelser som følge af RSV-infektion i de nedre luftveje (tertiært effekt mål i CLEVER)#	1-150 dage efter injektion	•Indlæggelse på hospital for luftvejssygdom OG Hoste eller vejrtrækningsbesvær OG •1 eller flere af følgende: hvæsen, indtrækninger af brystvæggen, rallen/knitrende lyde, hypoxæmi, takypnø, dehydrering på grund af respiratoriske symptomer OG •RSV-positiv RT-PCR NP-prøve taget tidligst 7 dage før og senest 12 dage efter første symptom	Data blev indsamlet i en klinisk sammenhæng (indlagt).

* Tidspunkt for dataindsamling anvendt i analyse (opfølgningstid for *time-to-event* effekt mål)
I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes effektestimater for disse effekt mål.

Validiteten af effekt mål

Effekt målene er også anvendt i Medicinrådets vurderinger af nirsevimab, og vi anser dem derfor som validerede.



4. Sundhedsøkonomisk analyse

4.1 Modelstruktur

Den sundhedsøkonomiske analyse er baseret på en statisk beslutningstræmodel udviklet i Excel. Modellen simulerer en fødselskohorte fra administration af forebyggende behandling til 12 måneder efter administration. Den samlede fødselskohorte er delt op i månedlige fødselskohorter, hvormed der køres et separat beslutningstræ for hver af de 12 fødselskohorter.

I modellen kan spædbørn blive smittet med RSV og deraf få behov for medicinsk behandling. Den medicinske behandling enten foregå i almen praksis (*RSV-O*), på en børnemodtagelse (*RSV-ED*) eller ved en indlæggelse (*RSV-H*). Er et spædbarn indlagt, kan det desuden få brug for respiratorbehandling (*RSV-ICU*) eller klare sig uden respiratorbehandling (*RSV-noICU*). Figure II viser modellens struktur.

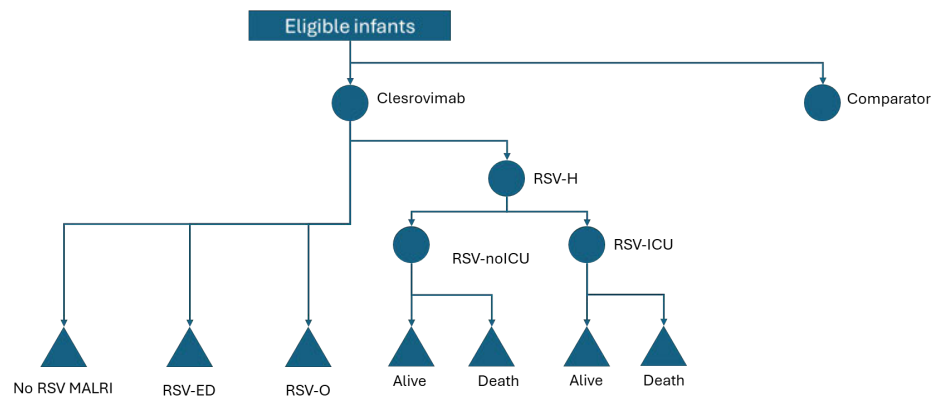


Figure II Den sundhedsøkonomiske model

Abbreviations: MALRI, medically attended lower respiratory infection; RSV, respiratory syncytial virus; RSV-ED, RSV emergency department visit; RSV-H, RSV hospitalization with or without intensive care unit admission; RSV-ICU, RSV-H with intensive care unit admission; RSV-noICU, RSV-H without intensive care unit admission; RSV-O, RSV physician office visit.

Udover den akutte medicinske behandling af RSV er tilbagevendende hvæsen (*RSV-RW*) også inkluderet som komplikation af *RSV-H*-tilfælde. Beregningerne for incidens af *RSV-H-ICU*, *RSV-H-noICU*, *RSV-O*, *RSV-ED* og *RSV-RW*, der indgår i modellen, er beskrevet i afsnit 8.1.2.

I modellen indgår spædbørn i subgrupper afhængigt af deres gestationsalder ved fødslen, samt subgrupper af spædbørn i særlig risiko for alvorlig RSV-infektion med enten kronisk lungesygdom (*chronic lung disease, CLD*) eller kronisk hjertesygdom (*chronic heart disease, CHD*). Antallet af spædbørn i en fødselskohorte er baseret på Danmark Statistiks befolkningsfremskrivning, hvor de estimerer, at der i 2026 vil blive født 60.685 børn (24). Baseret på data fra eSundhed estimerer vi, at 93,63% af disse børn vil blive født i uge 37 eller senere (30) og dermed indgå i subpopulationen af raske børn født til termin. 6,1% vil blive født i uge 36 eller tidligere uden at være i særlig risiko,



hvormed de vil indgå i subpopulationen af for tidligt fødte (30), mens 0,27% vil indgå i gruppen af spædbørn i særlig risiko for alvorlig RSV-infektion (25). Fordelingen af spædbørn i særlig risiko er baseret på studiet af Steurer et al. (2017) (31).

Maternal vaccination er anbefalet af Sundhedsstyrelsen til forebyggelse af RS-virus. Anbefalingen gælder mødre med termin fra juli-marts, således at spædbørn på under tre måneder ved starten af RSV-sæsonen er beskyttet mod RSV. Vaccinationen vil foregå ved lægebesøg i uge 32, og det tager to uger, før antistoffer er tilstrækkeligt overført fra mor til foster (23). Spædbørn født præmaturt (<35 uger) vil dermed ikke være (fuldt) dækket af maternal vaccination, og vi antager derfor, at alle disse spædbørn er kandidater til forebyggende antistofbehandling. Det samme gør sig gældende for spædbørn i særlig risiko, der oftest er født præmaturt (25). For at tage højde for, at en andel af spædbørn født til termin eller sent præmaturt vil være dækket af maternal vaccination, har vi i modellen tilføjet en inputvariabel (*Maternal VCR*), der i base case analysen er sat til 70% jf. Sundhedsstyrelsens faglige grundlag (23). Således modellerer vi, at de resterende 30% vil være en del af *catch-up* kohorten, som ikke er dækket af maternal vaccination.

For subpopulationerne af for tidligt fødte spædbørn og spædbørn i særlig risiko sammenlignes der i base case analysen med nirsevimab. Idet der ikke er statistisk signifikant forskel på effekten af clesrovimab og nirsevimab (jf. afsnit 7) antager vi, at effekten af de to behandlinger er ens. Det betyder, at analysen for disse subpopulationer udgør en omkostningsminimeringsanalyse, hvor den eneste forskel er lægemiddelpriserne. Rådet besluttede i december 2025 ikke at anbefale nirsevimab til subpopulationen af spædbørn født til termin eller sent præmaturt. I modellen sammenlignes effekten af clesrovimab for subpopulationen både sammenlignet med placebo og nirsevimab. Vi antager, at dækningsgraden for både clesrovimab og nirsevimab er 80%.



4.2 Modelkarakteristika

Tabel 4 viser en oversigt over funktionerne i den sundhedsøkonomiske model.

Tabel 4 Funktioner i den sundhedsøkonomiske model

Modelfunktioner	Beskrivelse	Begrundelse
Patientpopulation	Spædbørn, der går ind i deres første RSV-sæson med følgende subpopulationer: <ul style="list-style-type: none">- Raske spædbørn født til termin født i juli-marts- For tidligt fødte spædbørn (\leq uge 36)- Spædbørn i særlig risiko	Alle resultater er afrapporteret for de beskrevne subpopulationer. Vi gør dog opmærksom på, at modellen ikke kan vise resultaterne for de angivne subpopulationer samtidig, da administration på forskellige tidspunkter (hhv. ved fødslen og som catch-up for børn født uden for sæson) for forskellige subpopulationer ikke kan vises samtidig. Det betyder, at den indsendte model er indstillet til at vise resultaterne for hele populationen ved administration ved fødslen blandt børn født fra juli-marts. Ønsker Medicinrådet at se resultaterne for alle de for tidligt fødte spædbørn og spædbørn i særlig risiko, skal indstillingerne for 'CA limit at beginning of RSV season (months)' ændres i 'Dashboard', og både 'Month' og 'Season months' skal ændres i 'Epidemiology'.
Perspektiv	Begrænset samfundsperspektiv	Ifølge Medicinrådets retningslinjer
Tidshorisont	12 måneder efter administration af forebyggende behandling.	For at registrere alle sundhedsfordele og omkostninger i tråd med Medicinrådets retningslinjer.
Cykluslængde	NA	NA
Half-cycle correction	NA	NA
Diskonteringsrente	3,5 %	Medicinrådet anvender en diskonteringsrente på 3,5 % for alle år
Intervention	Clesrovimab	



Modelfunktioner	Beskrivelse	Begrundelse
Komparator(er)	Raske spædbørn født til termin: <ul style="list-style-type: none">- Placebo- Nirsevimab For tidligt fødte spædbørn og spædbørn i særlig risiko: <ul style="list-style-type: none">- Nirsevimab	Nirsevimab er anbefalet af Medicinrådet til forebyggende behandling af for tidligt fødte spædbørn samt spædbørn i særlig risiko. Nirsevimab er ikke (endnu) anbefalet til raske spædbørn født til termin, som af den ene eller anden grund ikke er dækket af maternel vaccination. Derfor indgår både placebo og nirsevimab som komparator for spædbørn født til termin.
Effekt mål	RSV-H: Indlæggelse med RS-virus, der inddeles i: <ul style="list-style-type: none">- RSV-H-noICU: Indlæggelse uden respiratorbehandling- RSV-H-ICU: Indlæggelse med respiratorbehandling RSV-ED: Besøg på børnemodtagelse RSV-O: Besøg i almen praksis RSV-RW: tilbagevendende hvæsen som komplikation af RS-virus Kvalitetsjusterede leveår (QALYs)	

5. Oversigt over litteratur

Ansøgningen er baseret på de to randomiserede studier, der undersøger effekt og/eller sikkerhed af clesrovimab (CLEVER og SMART). Derudover er nirsevimab-studierne (MELODY, fase IIB og MEDLEY) fra Medicinrådets vurderinger anvendt. I Medicinrådets vurdering af nirsevimab til præmaturo indgår også studiet HARMONIE. Vi har ikke inkluderet HARMONIE i ansøgningen her, da studiet gør brug af et *pragmatic design* og desuden ikke bidrager til belysning af begge de relevante effektmål, men alene effektmålet 'indlæggelser som følge af RSV-infektion i de nedre luftveje'. Der er ikke foretaget litteratursøgning med henblik på at identificere yderligere litteratur.



5.1 Litteratur anvendt til den kliniske vurdering

Ansøgningen er baseret på nedenstående fem publikationer, på CHMP's *assessment reports* og på interne MSD-rapporter.



Tabel 5 Relevant litteratur inkluderet i vurderingen af effekt og sikkerhed

Reference (Fuld citering inkl. referencenummer)*	Studienavn*	NCT-identifikator	Studiedatoer (Startdato og forventet slutdato, data cut-off og forventede data cut- offs)	Anvendt ved sammenligning af*
Zar HJ, Simões EAF, Madhi Sa et al. Clesrovimab for prevention of RSV disease in healthy infants. N Engl J Med September 17, 2025; DOI: 10.1056/NEJMoa2502984 (32)	CLEVER	NCT04767373	Start: 30/11/2021 Afslutning: 01/08/2025 Data cut-off 04/03/2024 Fremtidige data cut-offs N/A	Clesrovimab vs placebo til raske spædbørn født til termin og sent præmature Clesrovimab vs nirsevimab til raske spædbørn født til termin og sent præmature hhv for tidligt fødte spædbørn
Muller WJ, Madhi SA, Nuñez BS, et al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Term and Late-Preterm Infants. N Engl J Med 2023; 388:16-18 (33)	MELODY	NCT03979313	Start: 23/07/2019 Afslutning: N/A Data cut-off 29/04/2022 Fremtidige data cut-offs N/A	Clesrovimab vs nirsevimab til raske spædbørn født til termin og sent præmature
Simões EA, Madhi SA, Muller WJ et al. Efficacy of nirsevimab against respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in preterm and term infants, and pharmacokinetic extrapolation to infants with congenital heart disease and chronic lung disease: a pooled analysis of randomised controlled	Fase IIB	NCT02878330	Start: 03/11/2016 Afslutning: 06/12/2018 Data cut-off N/A Fremtidige data cut-offs N/A	Clesrovimab vs nirsevimab til for tidligt fødte spædbørn



Reference (Fuld citering inkl. referencenummer)*	Studienavn*	NCT-identifikator	Studiedatoer (Startdato og forventet slutdato, data cut-off og forventede data cut- offs)	Anvendt ved sammenligning af*
trials. Lancet Child Adolesc Health 2023 ; 7 : 180-89. (34)				
Merck Sharp & Dohme LLC. Indirect Treatment Comparison of Clesrovimab (MK-1654) vs Nirsevimab by Gestational Age (DATA ON FILE – CONFIDENTIAL) (35)	CLEVER MELODY Fase IIB	NCT04767373 NCT03979313 NCT02878330	Som ovenfor	Clesrovimab vs nirsevimab til raske spædbørn født til termin og sent præmature hhv. til for tidligt fødte spædbørn
Zar HJ, Bont LJ, Manzoni P, et al. Clesrovimab in infants and children at increased risk for severe RSV disease. N Eng J Med, September 17, 2025. DOI: 10.1056/NEJMc2506107 (36)	SMART	NCT00268476	Start: 30/11/2021 Afslutning: Igangværende Data cut-off 05/02/2024 Fremtidige data cut-offs N/A	Clesrovimab vs nirsevimab til spædbørn i særlig risiko
Domachowske J, Madhi SA, Simões EAF, et al. Safety of Nirsevimab for RSV in Infants with Heart or Lung Disease or Prematurity. N Engl J Med 2022; 386:9 (37)	MEDLEY	NCT03959488	Start: 30/07/2019 Afslutning: 20/01/2023 Data cut-off N/A Fremtidige data cut-offs N/A	Clesrovimab vs nirsevimab til spædbørn i særlig risiko
European Medicines Agency - CHMP assessment report clesrovimab (38)				



Reference (Fuld citering inkl. referencenummer)*	Studienavn*	NCT-identifikator	Studiedatoer (Startdato og forventet slutdato, data cut-off og forventede data cut- offs)	Anvendt ved sammenligning af*
Merck Sharp & Dohme LLC. Clinical Study Report, Clesrovimab (DATA ON FILE – CONFIDENTIAL) (39)				
European Medicines Agency - CHMP assessment report nirsevimab (40)				

* Hvis der er flere publikationer ifm. med et studie, skal alle anvendte publikationer inkluderes.

5.2 Litteratur anvendt til vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Der er ikke foretaget målinger af helbredsrelateret livskvalitet i hverken CLEVER eller SMART-studierne. Derfor benytter vi inputs for QALY-tab i den sundhedsøkonomiske model, der tilsvare inputs, som Medicinrådet har valideret i forbindelse med deres vurdering af nirsevimab (25).

Tabel 6 Relevant litteratur inkluderet for (dokumentation af) helbredsrelateret livskvalitet (se afsnit 10)

Reference (Fuld citation inkl. referencenummer)	Helbredsstadie/fald i nytteværdi (disutility)	Henvisning til sted i ansøgning, hvor dataene er beskrevet/anvendt
Li et al. Cost-Effectiveness of Respiratory Syncytial Virus Disease Prevention Strategies: Maternal Vaccine Versus Seasonal or Year-Round Monoclonal Antibody Program in Norwegian Children. <i>J. Infect. Dis.</i> 2022; 226 (Suppl 1): S95-S101. (2)	QALY-tab ved tilbagevendende hvæsen	Afsnit 10.2



Reference (Fuld citation inkl. referencenummer)	Helbredsstadie/fald i nytteværdi (disutility)	Henvielse til sted i ansøgning, hvor dataene er beskrevet/anvendt
Mao 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. <i>Vaccine</i> . 2023; 41(16): 2707-2715 (1)	QALY-tab ved RSV-relateret indlæggelse, besøg på børnemodtagelse og i almen praksis	Afsnit 10.2

5.3 Litteratur anvendt til input i den sundhedsøkonomiske model

Der er ikke foretaget en systematisk litteratursøgning, da langt de fleste inputs baserer sig på resultater fra de kliniske forsøg for clesrovimab og offentligt tilgængelige datakilder. Der er anvendt videnskabelige artikler til få inputs, som tilsvarende inputs, der tidligere er valideret af Medicinrådet i vurderingen af nirsevimab (25), eller som er fundet ved brug af en målrettet litteratursøgning.

Tabel 7 Relevant litteratur anvendt til input i den sundhedsøkonomiske model

Reference (Fuld citering inkl. referencenummer)	Input/estimat	Identifikationsmetode	Reference til sted i ansøgning, hvor dataene er beskrevet/anvendt
Danmarks Statistik. Tabel FRDK125: Befolkningsfremskrivning 2025 for hele landet efter herkomst, køn og alder. 2025-2030. 0-årige. 2025 (24)	Antal nyfødte i 2026-2030		Afsnit 4 Afsnit 13
eSundhed. Nyfødte og fødsler (1997-): Udvikling: Antal fødsler i pct. Fordelt på år og graviditetslængde. 2023 (30)	Andel fødsler fordelt på gestationsalder		Afsnit 4 Afsnit 8.1.2.1.1



Reference (Fuld citering inkl. referencenummer)	Input/estimat	Identifikationsmetode	Reference til sted i ansøgning, hvor dataene er beskrevet/anvendt
Steurer et al. Gestational Age and Outcomes in Critical Congenital Heart Disease. Pediatrics. 2017; 140 (4) (31)	Andel spædbørn med kronisk lunge- eller hjertesygdom fordelt på gestationsalder	Måltrettet litteratursøgning	Afsnit 4
Zar et al. Clesrovimab for Prevention of RSV Disease in Healthy Infants. N Engl. J Med. 2025. (32)	Effektestimater for clesrovimab		Afsnit 8
Sundhedsstyrelsen. Forebyggelse af RSV-sygdom hos spædbørn – Fagligt grundlag. 2025. (23)	Antal RSV-indlæggelser fordelt på alder (0-2 måneder, 3-5 måneder og 6-12 måneder) Andel indlæggelser fordelt på alder, som inkluderer respiratorbrug		Afsnit 8.1.2.1.1
Jensen et al. Respiratory syncytial virus and influenza hospitalizations in Danish children 2010-2016. Vaccine. 2021; 39 (30): 4126-4134. (41)	Andel indlæggelser fordelt på gestationsalder		Afsnit 8.1.2.1.1



Reference (Fuld citering inkl. referencenummer)	Input/estimat	Identifikationsmetode	Reference til sted i ansøgning, hvor dataene er beskrevet/anvendt
Lively et al. Respiratory Syncytial Virus-Associated Outpatient Visits Among Children Younger Than 24 Months. <i>J Pediatric Infect Dis. Soc.</i> 2019; 8 (3): 284-286. (42)	Incidens af RSV-relaterede besøg på akutmodtagelsen		Afsnit 8.1.2.1.2
Li et al. Cost-Effectiveness of Respiratory Syncytial Virus Preventive Interventions in Children: A Model Comparison Study. <i>Value Health.</i> 2023; 26 (4): 508-518 (43)	Ratio RSV-relaterede hospitalsindlæggelser ift. RSV-relaterede besøg i almen praksis		Afsnit 8.1.2.1.3
Schauer et al. RSV bronchiolitis and risk of wheeze and allergic sensitization in the first year of life. <i>Eur Respir J.</i> 2002; 20 (5): 1277-83. (44)	Risiko for tilbagevendende hvæsen		Afsnit 8.1.2.1.4
Statens Serum Institut. RS-virus dashboard. 2025 (9)	Antal indlæggelser i 2023/24 og 2024/25 RSV-sæson Antal positive test fordelt på måned til beregning af % positive test		Afsnit 8.1.2.1.1 Afsnit 8.4



Reference (Fuld citering inkl. referencenummer)	Input/estimat	Identifikationsmetode	Reference til sted i ansøgning, hvor dataene er beskrevet/anvendt
Li et al. Cost-Effectiveness of Respiratory Syncytial Virus Disease Prevention Strategies: Maternal Vaccine Versus Seasonal or Year-Round Monoclonal Antibody Program in Norwegian Children. <i>J. Infect. Dis.</i> 2022; 226 (Suppl 1): S95-S101. (2)	QALY-tab ved tilbagevendende hvæsen		Afsnit 10.2
Mao 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. <i>Vaccine.</i> 2023; 41 (16): 2707-2715 (1)	QALY-tab ved RSV-relateret indlæggelse, besøg på børnemodtagelse og i almen praksis		Afsnit 10.2
Sundhedsdatastyrelsen. Interaktiv DRG. 2025 (45)	Omkostninger forbundet med indlæggelser, respiratorbrug og besøg på akutmodtagelse		Afsnit 11
Praktiserende Lægers Organisation. Honorartabel. Dagtid. Overenskomst om almen praksis. 1. oktober 2025 til 1. april 2026. 2025. (46)	Omkostninger forbundet med konsultation i almen praksis		Afsnit 11



6. Effekt

I afsnittet her vil vi redegøre for resultaterne på de effektmål, som er nævnt i Tabel 3.

For at belyse effekten af clesrovimab vs. placebo til raske spædbørn født til termin eller sent præmaturt gengiver vi i afsnit 6.1 de placebokontrollerede resultater fra CLEVER vedr. studiets primære effektmål og et sekundært effektmål for både den fulde population og for sub-populationen af spædbørn født i uge 35 eller senere.

For at belyse effekten af clesrovimab vs. nirsevimab til raske spædbørn født til termin eller sent præmaturt gengiver vi i afsnit 6.2 de placebokontrollerede resultater fra CLEVER vedr. to andre effektmål for både den fulde population og for subpopulationen af spædbørn født i uge 35 eller senere. Vi gengiver også de placebokontrollerede resultater fra MELODY på samme effektmål. Disse resultater indgår i den komparative analyse i afsnit 7.

Tilsvarende for spædbørn født for tidligt: Her gengiver vi også de placebokontrollerede resultater fra den fulde population og for subpopulation af børn født i uge 29 til og med uge 34 fra CLEVER og de placebokontrollerede resultater vedr. nirsevimab fra fase IIB-studiet for de effektmål, der her er relevante (jf. Tabel 3). Resultaterne indgår i den komparative analyse vs. nirsevimab i Afsnit 7.

For spædbørn i særlig risiko er der ikke udført effektstudier for hverken clesrovimab eller nirsevimab, men alene komparative sikkerhedsstudier vs. palivizumab, hvori effekten også belyses deskriptivt (SMART hhv. MEDLEY). Vi refererer de publicerede effekt-estimer og forholder os narrativt til disse.

6.1 Effekt af clesrovimab sammenlignet med placebo til raske spædbørn født til termin

6.1.1 Relevante studier

CLEVER er et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, fase 2b/3-studie hvori raske spædbørn (født ≥ 29 . til < 35 . eller ≥ 35 graviditetsuge) fra fødslen og op til 1-års alderen, og som gik ind i deres første RSV-sæson, blev randomiseret 2:1 til hhv. clesrovimab (105 mg i.m. som enkeltdosis) eller placebo (saltvandsopløsning i.m. som enkeltdosis). Randomiseringen var stratificeret på baggrund af bopæl (nordlig eller sydlig hemisfære), gestationsalder (\geq uge 29 til $<$ uge 35 eller \geq uge 35) og kronologisk alder på randomiseringstidspunktet ($<$ 6 mdr. eller \geq 6 mdr.). Var barnet kandidat til palivizumab iflg. lokale eller nationale guidelines, blev det ekskluderet.

Inklusion var planlagt til at begynde 4 uger før forventet start af RSV-sæsonen og sluttede før den forventede peak af RSV-sæsonen i hvert land. Særlige overvejelser, inkl. epidemiologisk monitorering af RSV-cirkulation på hvert site i hele studiets varighed, blev gjort for at belyse ændringer i RSV-sæsonen (fx pga. COVID-19) og bestemmelse af RSV-



sæsonen i tropiske og subtropiske områder. Studiemedicin blev administreret samme dag som inklusion og randomisering (32).

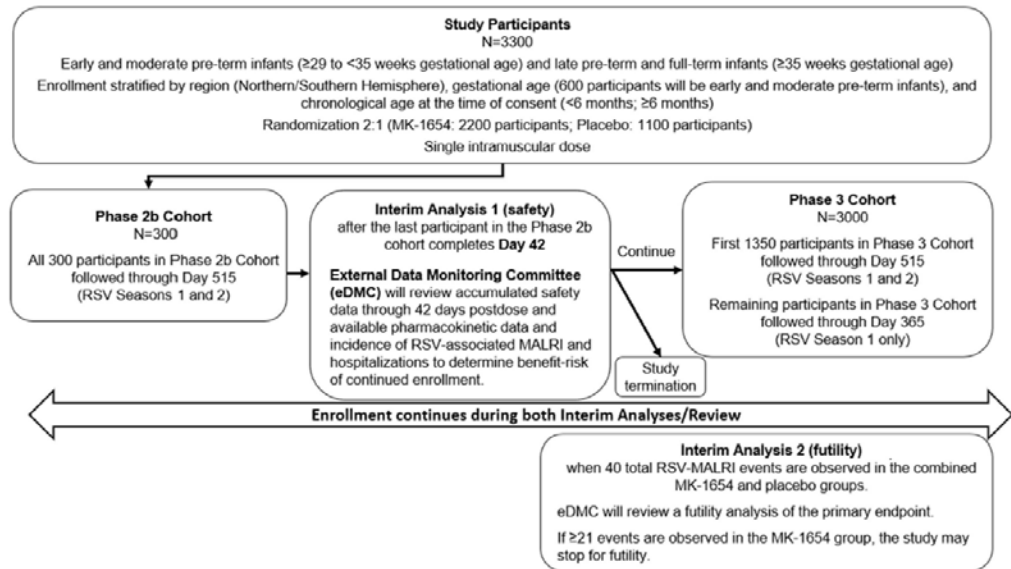


Figure III Studiedesign CLEVER



Table 8 Oversigt over studiedesign for studier inkluderet i sammenligningen af clesrovimab vs placebo til raske spædbørn født til termin og sent præmature (*catch-up*)

Studienavn, NCT-nummer (reference)	Studiedesign	Studiets varighed	Patientpopulation	Intervention	Komparator	Effektmål og opfølgningstid
CLEVER, NCT04767373 (20, 32, 38, 39)	Randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, fase 2b/3-studie med clesrovimab versus placebo.	Deltagerne blev fulgt gennem første RSV-sæson (150 og 180 dage). Nogle deltagere blev fulgt op til 515 dage.	Raske spædbørn (født ≥ 29 . til < 35 . eller ≥ 35 graviditetsuge)	Én dosis clesrovimab (105 mg) intramuskulært	Én dosis 0,9% natriumklorid, intramuskulært	Primært endepunkt: Lægetilsete RSV-infektioner, der kræver ≥ 1 indikatorer for LRI eller sværhedsgrad op til 150 dage efter injektion. Sekundært endepunkt: Hospitalsindlæggelser som følge af RSV-infektion op til 150 dage efter injektion.



6.1.2 Sammenlignelighed af studier

N/A

6.1.2.1 Sammenlignelighed af patienter på tværs af studier

N/A

Tabel 9 Patienternes baselinekarakteristika i inkluderede studier til den komparative analyse af effekt og sikkerhed

CLEVER		
	Clesrovimab N = 2411	Placebo N = 1203
Alder; n (%)		
< 6 mdr	1923 (79,8)	964 (80,1)
≥ 6 til < 9 mdr	383 (15,9)	192 (16,0)
≥ 9 mdr	105 (4,4)	47 (3,9)
Køn; n (%)		
Dreng	1128 (50,9)	617 (51,3)
Pige	1183 (49,1)	586 (48,7)
Gestationsalder		
≥ 29 til < 35 uger	442 (17,5)	209 (17,4)
≥ 35 uger	1989 (82,5)	994 (82,6)
Vægt (kg)		
Gennemsnit (SD)	5,8 (2,0)	5,9 (2,0)
Median (range)	5,8 (1,6 til 11,9)	5,8 (1,6 til 11,6)



6.1.3 Sammenlignelighed af studiepopulation(er) med danske patienter, der er egnede til behandling

Der findes ikke danske data, der specifikt beskriver populationen, der er relevant for dette afsnit.

Tabel 10 Karakteristika i den relevante danske population og i den sundhedsøkonomiske model

	Værdi i dansk population (reference)	Værdi anvendt i sundhedsøkonomisk model (reference)
Alder	Spædbørn (0-12 måneder)	Spædbørn (0-12 måneder)
Køn		Modellen differentierer ikke mellem spædbørnenes køn.
Patientvægt	<5 kg ved fødslen	<5 kg ved fødslen

6.1.4 Effekt – resultater fra CLEVER

I afsnittet her præsenterer vi resultaterne vedr. det primære effektmål 'lægetilsete RSV-infektioner' (RSV MALRI) og det sekundære effektmål 'hospitalsindlæggelser som følge af RSV-infektion i de nedre luftveje' (indlæggelser). Resultaterne er fra *full analysis population* (defineret som alle randomiserede deltagere, som havde modtaget en injektion af hhv. clesrovimab eller placebo og ikke var ekskluderet pga. protokolafvigelse). 15 patienter blev ekskluderet pga. protokolafvigelse. De ekskluderede patienter fordelte sig balanceret på tværs af studiearmene. Vi refererer resultater fra både den samlede population, fra subgruppeanalyserne i spædbørn født til termin eller sent præmaturo samt for spædbørn ≤ 2 uger.

Frafald

Ud af de 3632 deltagere i CLEVER faldt 242 (6,7%) fra. Table I viser årsager til frafald i clesrovimab- og placebo-grupperne.



Table I Årsager til frafald i CLEVER

	MK-1654 105 mg		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	2,421		1,211		3,632	
Dosed at Day 1						
MK-1654 105 mg	2,411	(99.6)	1	(0.1)	2,412	(66.4)
Placebo	0	(0.0)	1,202	(99.3)	1,202	(33.1)
Trial Disposition						
Completed	2,104	(86.9)	1,049	(86.6)	3,153	(86.8)
Discontinued	159	(6.6)	83	(6.9)	242	(6.7)
Death	6	(0.2)	3	(0.2)	9	(0.2)
Lost To Follow-Up	65	(2.7)	33	(2.7)	98	(2.7)
Physician Decision ^a	12	(0.5)	4	(0.3)	16	(0.4)
Randomized By Mistake Without Study Treatment	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
Withdrawal By Parent/Guardian	75	(3.1)	40	(3.3)	115	(3.2)
Other	1	(0.0)	2	(0.2)	3	(0.1)
Status Not Recorded	158	(6.5)	79	(6.5)	237	(6.5)
Each participant is counted once for Trial Disposition based on the latest corresponding disposition record.						
^a One participant discontinued due to Physician Decision and died 402 days after study discontinuation. The death was recorded in the safety database and is included in the relevant safety tables.						

Resultater

I afsnittet her præsenterer vi resultaterne vedr. det primære effektmål 'lægetilsete RSV-infektioner' og det sekundære effektmål 'hospitalsindlæggelser som følge af RSV-infektion'. Vi præsenterer data fra både den samlede population og for subpopulationerne af 'spædbørn født til termin eller sent præmature' og 'spædbørn med kronologisk alder ≤ 2 uger ved baseline' (32).

Table II Lægetilsete RSV-infektioner (CLEVER)

	N	n (%)	RRR (95% CI)	ARR
Clesrovimab	2398	60 (2,6)	60,4 (44,1; 71,9)	3,9%-point
Placebo	1201	74 (6,5)		
Født til termin eller sent præmature (≥ uge 35)				
Clesrovimab	1981	51 (2,6)	52,6 (30,3; 67,8)	3,0 %-point
Placebo	993	53 (5,6)		
Kronologisk alder ≤ 2 uger ved baseline				
Clesrovimab	99	1 (1,0)	91,2 (34,2; 99,6)	9,7 %-point
Placebo	56	6 (10,7)		



Af tabellen fremgår, at clesrovimab i den fulde population beskytter mod lægetilsete RSV-infektioner med 60,4 %, sammenlignet med placebo i løbet af 1 til 150 dage.

I subpopulationen raske børn født til termin eller sent præmature (født \geq uge 35) beskytter clesrovimab 52,6 %. Der ses også en høj RRR i subpopulationen af de alleryngste spædbørn, omend tallene her skal tages med forbehold for den lille *sample size*.

Table III Hospitalsindlæggelser som følge af RSV-infektion (CLEVER)

	N	n (%)	RRR (95% CI)	ARR
Clesrovimab	2398	9 (0,4)		
Placebo	1201	28 (2,4)	84,2 (66,6; 92,6)	2,0 %-point
Født til termin eller sent præmature (\geq uge 35)				
Clesrovimab	1981	6 (0,3)		
Placebo	993	17 (1,7)	82,5 (55,6; 93,1)	1,4 %-point
Kronologisk alder \leq 2 uger ved baseline				
Clesrovimab	99	0		
Placebo	56	4 (56)	100 (40,1; 100,0)	NA

Af tabellen fremgår, at clesrovimab i den fulde population beskytter mod hospitalsindlæggelser som følge af RSV-infektion med 84,2%, sammenlignet med placebo i løbet af 1 til 150 dage.

I subpopulationen raske børn født til termin eller sent præmature (født \geq uge 35) beskytter clesrovimab 82,5 % sammenlignet med placebo. Der ses også en høj RRR i subpopulationen af de alleryngste spædbørn, omend tallene her skal tages med forbehold for den lille *sample size*.

Sammenfattende kan det konkluderes, at clesrovimab er mere effektivt end placebo til at forebygge lægetilsete RSV-infektioner og hospitalsindlæggelser som følge af RSV-infektion og at effektstørrelserne er både statistisk signifikante og kliniske relevante.



6.2 Effekt af clesrovimab sammenlignet med nirsevimab til raske spædbørn født til termin og til for tidligt fødte spædbørn

6.2.1 Relevante studier

CLEVER er beskrevet i afsnit 6.1.1.

MELODY er et placebokontrolleret, randomiseret forsøg hvori deltagere blev randomiseret 2:1 til hhv. nirsevimab (50 mg i.m. som enkeltdosis til børn < 5 kg og 100 mg i.m. som enkeltdosis til børn ≥ 5 kg) eller placebo (saltvandsopløsning i.m. som enkeltdosis). Randomiseringen var stratificeret på baggrund af bopæl (nordlig eller sydlig hemisfære) og alder på randomiseringstidspunktet (≤ 3 mdr, < 3 mdr til ≤ 6 mdr eller > 6 mdr). Deltagerne var raske, fuldbårne børn født i graviditetsuge 35 eller senere, var ≤ 1 år gamle og som var i deres første RSV-sæson. Var barnet kandidat til palivizumab iflg. lokale eller nationale guidelines, havde det haft feber eller akut sygdom indenfor 7 dage op til randomisering eller havde det RSV-infektion på randomiseringstidspunktet, blev det ekskluderet. Studiet blev udført i to etaper pga. COVID-19. Resultater fra den primære kohorte er publiceret af Hammit et al i 2022 (47), og resultaterne fra den samlede kohorte er publiceret af Müller et al i 2023 (33). Vi anvender resultaterne fra den samlede kohorte.

Nirsevimab er tidligere undersøgt i et placebokontrolleret, randomiseret, fase IIB-studie, hvori deltagere blev randomiseret 2:1 til hhv. nirsevimab (50 mg i.m. som enkeltdosis uanset kropsvægt) eller placebo (saltvandsopløsning i.m. som enkeltdosis). Randomiseringen var stratificeret på baggrund af bopæl (nordlig eller sydlig hemisfære) og alder på randomiseringstidspunktet (≤ 3 mdr, < 3 mdr til 6 mdr eller > 6 mdr). Deltagerne var raske, sent præmature børn født i graviditetsuge 29 + 0 til 34 + 6, var ≤ 1 år gamle (europæiske deltagere dog ≤ 8 mdr gamle) og som var i deres første RSV-sæson. Var barnet kandidat til RSV-profylakse iflg. *American Academy of Pediatrics*, lokale eller nationale guidelines, havde det akut sygdom på randomiseringstidspunktet eller havde det tidligere haft RSV-infektion eller modtaget palivizumab eller andre monoklonale antistoffer eller vacciner (inkl. maternal vaccination) mod RSV, blev det ekskluderet (48).

Simões et al har i 2023 publiceret en *pooled* analyse, hvori nirsevimab (50 mg til børn < 5 kg og 100 mg til børn ≥ 5 kg) er undersøgt i en blandet population af fuldbårne og præmature spædbørn. For kun at inkludere børn, der havde fået den godkendte, vægtbaserede dosis af nirsevimab, bestod populationen alene af den del af børnene fra fase IIB-studiet, der vejede < 5 kg og af samtlige deltagere fra MELODY (34). Vi anvender resultaterne fra Simões et al vedr. fase IIB-studiet.



Table IV Oversigt over studiedesign for studier inkluderet i sammenligningen af clesrovimab og nirsevimab til spædbørn født til termin og sent præmature (*catch-up*) og for tidligt fødte

Studienavn, NCT-nummer (reference)	Studiedesign	Studiets varighed	Patientpopulation	Intervention	Komparator	Effekt mål og opfølgningstid
CLEVER NCT04767373 (32, 36, 38, 39)	Randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, fase 2b/3-studie med clesrovimab versus placebo.	Deltagerne blev fulgt gennem første RSV-sæson (150 og 180 dage). Nogle deltagere blev fulgt op til 515 dage.	Raske spædbørn født til termin eller sent præmaturt (født \geq uge 29 til $<$ 35 eller \geq uge 35)	Én dosis clesrovimab (105 mg) intramuskulært	Én dosis 0,9% natriumklorid, intramuskulært	Tertiært endepunkt: Hospitalsindlæggelser som følge af RSV-infektion i de nedre luftveje op til 150 dage efter injektion. Post-hoc defineret endepunkt: Lægetilsete RSV-infektioner, der kræver \geq 2 indikatorer for LRI eller sværhedsgrad op til 150 dage efter injektion.
MELODY NCT03979313 (33, 34, 47)	Randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, fase 3-studie med nirsevimab versus placebo.	Deltagerne blev fulgt første RSV-sæson (150 dage).	Raske spædbørn født til termin (\geq uge 35)	Én dosis nirsevimab (50 mg hvis $<$ 5 kg; 100 mg hvis \geq 5 kg) intramuskulært	Én dosis 0,9% natriumklorid, intramuskulært	Primært endepunkt: Lægetilsete RSV-infektioner op til 150 dage efter injektion Sekundært endepunkt: Hospitalsindlæggelser som følge af RSV-infektion op til 150 dage efter injektion
Fase IIB NCT02878330 (34, 48)	Randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, fase IIB-studie med nirsevimab versus placebo.	Deltagerne blev fulgt første RSV-sæson (150 dage).	Raske spædbørn født sent præmaturt (\geq uge 29 til $<$ 35)	Én dosis nirsevimab (50 mg) intramuskulært	Én dosis 0,9% natriumklorid, intramuskulært	Primært endepunkt: Lægetilsete RSV-infektioner op til 150 dage efter injektion Sekundært endepunkt: Hospitalsindlæggelser som følge af RSV-infektion op til 150 dage efter injektion



6.2.2 Sammenlignelighed af studier

CLEVER, MELODY og fase IIB-studiet er sammenlignelige, da alle er randomiserede, placebokontrollerede studier, der inkluderer raske børn i deres første leveår og som går ind i deres første RSV-sæson.

Studiernes inklusionskriterier vedr. gestationsalder er dog forskellige, idet CLEVER inkluderer spædbørn født i uge 29 eller senere, MELODY alene inkluderer spædbørn født i uge 35 eller senere og fase IIB alene inkluderer spædbørn født i uge 29 til og med uge 34. I de komparative analyser omgår vi dette ved at anvende resultater for subpopulationer fra CLEVER, hvor deltagerens gestationsalder stemmer overens med MELODY hhv. fase IIB.

For de tre studier gælder, at øvrige inklusions- samt eksklusionskriterierne er ens, fraset små nuancer, som ikke vurderes at være af betydning.

6.2.2.1 Sammenlignelighed af patienter på tværs af studier

Der foreligger for CLEVER ikke en publiceret oversigt over baselinekarakteristika for de to subpopulationer født i uge 35 eller senere hhv. født i uge 29 til og med 34. Af Table V ses karakteristika for hele studiepopulationen.

Af MSDs interne rapport (35) fremgår, at 2974 af studiedeltagerne i CLEVER var født i uge 35 eller senere, og at disse fordelte sig således i aldersgrupper ved baseline: ≤ 3 mdr: ■■■; <3 til ≤ 6 mdr: ■■■ og > 6 mdr: ■■■. ■■■ af børnene vejede < 5 kg og ■■■ af børnene vejede ≥ 5 kg.

Tilsvarende ses, at af de 625 CLEVER-deltagere, der var født i uge 29 til og med 34, vejede ■■■ < 5 kg og de resterende ■■■ vejede ≥ 5 kg. Aldersfordelingen ved baseline var ≤ 3 mdr: ■■■; <3 til ≤ 6 mdr: ■■■ og > 6 mdr: ■■■.

Der er således lidt flere ældre spædbørn og spædbørn med højere vægt i CLEVER end i MELODY hhv. fase IIB. Selvom både alder og vægt er *effect modifiers*, forventes disse relativt små forskelle ikke at påvirke resultaterne af de indirekte sammenligninger nævneværdigt.



Table V Patienternes baselinekarakteristika i inkluderede studier til de komparative analyser af effekt og sikkerhed af clesrovimab vs nirsevimab i spædbørn født til termin og sent præmature hhv. for tidligt fødte spædbørn

	CLEVER (32)		MELODY (33)		Fase IIB (48)#	
	Clesrovimab	Placebo	Nirsevimab	Placebo	Nirsevimab	Placebo
	N = 2411	N = 1203	N = 2009	N = 1003	N = 969	N = 484
Alder; n (%)						
Median (mdr)	-	-	-	-	-	-
Mean (SD)	3,7 (2,6)	3,7 (2,6)	-	-	3,29 (2,22)	3,28 (2,31)
≤ 3 mdr	-	-	1190 (59,2)	588 (58,6)	516 (53,3)	257 (53,1)153 (31,6)
> 3 til ≤ 6 mdr	-	-	636 (31,7)	323 (32,2)	320 (33,0)	-
< 6 mdr	1923 (79,8)	964 (80,1)	-	-	-	74 (15,3)
> 6 mdr	-	-	183 (9,1)	92 (9,2)	133 (13,7)	-
6 til < 9 mdr	383 (15,9)	192 (16,0)	-	-	-	-
≥ 9 mdr	105 (4,4)	47 (3,9)	-	-	-	-
Køn; n (%)						
Dreng	1128 (50,9)	617 (51,3)	-	-	-	-
Pige	1183 (49,1)	586 (48,7)	938 (46,7)	500 (49,9)	468 (48,3)	224 (46,3)



	CLEVER (32)		MELODY (33)		Fase IIB (48)#	
	Clesrovimab	Placebo	Nirsevimab	Placebo	Nirsevimab	Placebo
	N = 2411	N = 1203	N = 2009	N = 1003	N = 969	N = 484
Gestationsalder						
≥ 29 til ≤ 32 uger	-	-	-	-	363 (37,5)	185 (38,2)
> 32 uger	-	-	-	-	606 (62,5)	299 (61,8)
≥ 29 til < 35 uger	442 (17,5)	209 (17,4)	-	-	-	-
≥ 35 uger	1989 (82,5)	994 (82,6)	-	-	-	-
≥ 35 til < 37 uger	-	-	239 (11,9)	122 (12,2)	-	-
≥ 37 uger	-	-	1769 (88,1)	880 (87,8)	-	-
Vægt (kg)						
Mean (SD)	5,8 (2,0)	5,9 (2,0)			4,60 (1,92)	4,51 (1,96)
Median (range)	5,8 (1,6 til 11,9)	5,8 (1,6 til 11,6)				
< 5 kg			800 (39,9)	392 (39,1)		
≥ 5 kg			1206 (60,1)	611 (60,9)		

I de indirekte sammenligninger indgår alene de børn fra fase IIB-studiet, der vejede < 5 kg og derfor blev behandlet med den godkendte dosis nirsevimab



6.2.3 Sammenlignelighed af studiepopulation(er) med danske patienter, der er egnede til behandling

Der findes ikke danske data, der specifikt beskriver populationerne, der er relevante for dette afsnit.

Table VI Karakteristika i den relevante danske population og i den sundhedsøkonomiske model

	Værdi i dansk population (reference)	Værdi anvendt i sundhedsøkonomisk model (reference)
Alder	Spædbørn (0-12 måneder)	Spædbørn (0-12 måneder)
Køn		Modellen differentierer ikke mellem spædbørnenes køn.
Patientvægt	<5 kg ved fødslen	<5 kg ved fødslen

6.2.4 Effekt – resultater fra CLEVER

I afsnittet her præsenterer vi resultaterne på baggrund af en post-hoc definition af 'lægetilsete RSV-infektioner' og det tertiære effektmål 'hospitalsindlæggelser som følge af RSV-infektion i de nedre luftveje', da disse muliggør de indirekte sammenligninger i afsnit 7. Resultaterne er fra *full analysis population* (defineret som alle randomiserede deltagere, som havde modtaget en injektion af hhv. clesrovimab eller placebo og ikke var ekskluderet pga. protokolafvigelse). 15 patienter blev ekskluderet pga. protokolafvigelse. De ekskluderede patienter fordelte sig balanceret på tværs af studiearmene. Vi præsenterer data fra både den samlede population og for subpopulationerne af 'børn født til termin eller sent præmature' og 'præmature' (32).

Table VII Lægetilsete RSV-infektioner (CLEVER; post-hoc)

	N	n (%)	RRR (95% CI)	ARR
Clesrovimab	2398	10 (0,4)	88,0 (76,1; 94,0)	3,0%-point
Placebo	1201	41 (3,4)		
For tidligt fødte (\geq uge 29 til < uge 35)				
Clesrovimab	417	3 (0,7)	88,9 (63,1; 97,3)	5,6%-point
Placebo	208	13 (6,3)		
Født til termin eller sent præmature (\geq uge 35)				



	N	n (%)	RRR (95% CI)	ARR
Clesrovimab	1981	7 (0,4)		
Placebo	993	28 (2,8)	87,7 (71,4; 95,1)	2,4%-point

Af Table VII fremgår, at clesrovimab i den fulde population reducerer risikoen for lægetilsete RSV-infektioner med 88,0%, sammenlignet med placebo i løbet af 1 til 150 dage.

I subpopulationen for tidligt fødte spædbørn (\geq uge 29 til $<$ uge 35) er beskyttelsen 88,9 %, hos raske spædbørn født til termin eller sent præmature (\geq uge 35) beskytter clesrovimab 87,7 % sammenlignet med placebo.

Table VIII Hospitalsindlæggelser som følge af RSV-infektion i de nedre luftveje (CLEVER)

	N	n (%)	RRR (95% CI)	ARR
Clesrovimab	2398	5 (0,2)		
Placebo	1201	27 (2,2)	90,9 (76,2; 96,5)	2,0%-point
For tidligt fødte (\geq uge 29 til $<$ uge 35)				
Clesrovimab	417	1 (0,2)		
Placebo	208	10 (4,8)	95,2 (67,6;99,8)	4,6 %-point
Født til termin eller sent præmature (\geq uge 35)				
Clesrovimab	1981	4 (0,2)		
Placebo	993	17 (1,7)	88,3 (66,8; 96,4)	1,5%-point

Af Table VIII fremgår, at clesrovimab i den fulde population reducerer risikoen for hospitalsindlæggelser som følge af RSV-infektion i de nedre luftveje med 90,9%, sammenlignet med placebo i løbet af 1 til 150 dage.



I subpopulationen for tidligt fødte spædbørn (\geq uge 29 til $<$ uge 35) er beskyttelsen 95,2 %, hos raske spædbørn født til termin eller sent præmature (\geq uge 35) beskytter clesrovimab 88,3 % sammenlignet med placebo.

6.2.5 Effekt – resultater fra MELODY

Her præsenterer vi resultaterne fra Müller et al vedr. lægetilsete RSV-infektioner og hospitalsindlæggelser som følge af RSV-infektion i spædbørn født til termin eller sent præmature (33), da disse indgår i de komparative analyser i afsnit 7.

Table IX Lægetilsete RSV-infektioner (MELODY)

	N	n (%)	RRR (95% CI)	ARR
Nirsevimab	2009	24 (1,2)		
Placebo	1003	54 (5,4)	76,4 (62,3; 85,2)	4,2%-point

Table X Hospitalsindlæggelser som følge af RSV-infektion i de nedre luftveje (MELODY)

	N	n (%)	RRR (95% CI)	ARR
Nirsevimab	2009	9 (0,4)		
Placebo	1003	20 (2,0)	76,8 (49,4; 89,4)	1,6%-point

6.2.6 Effekt – resultater fra fase IIB

Her præsenterer vi resultaterne fra Simões et al vedr. lægetilsete RSV-infektioner og hospitalsindlæggelser som følge af RSV-infektion i præmature spædbørn $<$ 5 kg (vægtbaseret nirsevimab) (34), da disse indgår i de komparative analyser i afsnit 7.

Table XI Lægetilsete RSV-infektioner (fase IIB)

	N	n (%)	RRR (95% CI)	ARR
Nirsevimab	570	7 (1)		
Placebo	290	26 (9)	86,2 (68,0; 94,0)	8%-point



Table XII Hospitalsindlæggelser som følge af RSV-infektion i de nedre luftveje (fase IIB)

	N	n (%)	RRR (95% CI)	ARR
Nirsevimab	570	3 (0,5)	88,0 (59,0; 97,0)	4%-point
Placebo	290	13 (4,5)		

6.3 Effekt af clesrovimab sammenlignet med nirsevimab til spædbørn i særlig risiko

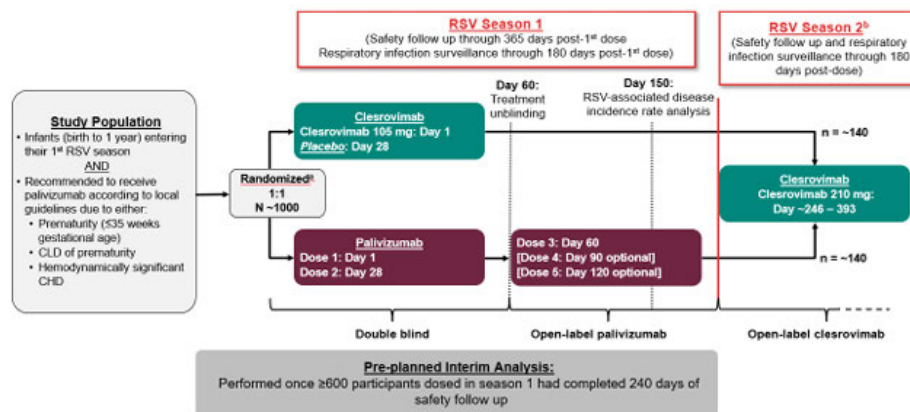
Det er ikke muligt at foretage en formel sammenligning af effekten af clesrovimab og nirsevimab til spædbørn i særlig risiko, da ingen af lægemidlerne er undersøgt i effektstudier i denne population. Lægemidlerne er begge sammenlignet med palivizumab i komparative sikkerhedsstudier (SMART (36) og MEDLEY (37)), hvor der også er indsamlet data på diverse farmakokinetiske parametre og på kliniske effektmål ('lægetilsete RSV-infektioner' og 'hospitalsindlæggelser som følge af RSV-infektion' i SMART og 'hospitalsindlæggelser som følge af RSV-infektion' i MEDLEY). Ingen af studierne har dog statistisk styrke til at konkludere på effekten. Vi præsenterer i afsnittet her resultaterne på de rapporterede effektmål og forholder os narrativt til dem.

6.3.1 Relevante studier

SMART er et fase 3, delvist blindet, randomiseret, aktivt kontrolleret studie, der vurderer sikkerhed, tolerabilitet og effektivitet af clesrovimab sammenlignet med palivizumab, samt farmakokinetikken (PK) for clesrovimab. Spædbørn født ≤ 35 . graviditetsuge eller spædbørn med kronisk lungesygdom (CLD) som følge af for tidlig fødsel eller hæmodynamisk signifikant kronisk hjertesygdom (CHD), som var kandidater til palivizumab, som var yngre end 1 år og gik ind i deres første RSV-sæson på tidspunktet for informeret samtykke, blev inkluderet i denne undersøgelse.

Deltagerne blev randomiseret i et 1:1-forhold til at modtage clesrovimab eller palivizumab på RSV-sæson 1 dag 1. Randomiseringen blev stratificeret baseret på region (nordlig hhv. sydlig hemisfære) og deltagerens tilstand (CLD; CHD; hverken CLD eller CHD men født før uge 29; hverken CLD eller CHD men født i eller efter uge 29).

Derudover belyste studiet sikkerhed, effekt og farmakokinetik af en dosis clesrovimab administreret ved begyndelsen af RSV-sæson 2 til en undergruppe af deltagerne med CLD eller CHD, der blev vurderet til at være i fortsat risiko for alvorlig RSV-sygdom i deres anden RSV-sæson. Resultaterne bliver ikke præsenteret i ansøgningen. Studiet er ikke afsluttet og i ansøgningen her præsenterer vi resultaterne fra interimanalysen med data cut-off 5. feb 2024.



ClinicalTrials.gov identifier: NCT04938830.

CHD, congenital heart disease. CLD, chronic lung disease. n, expected enrollment target for season 2. N, total enrollment target.

^aTrial target enrollment: 1000 participants. ^bParticipants with CLD, CHD, or early/moderate prematurity and underlying additional risk factors (i.e., Down syndrome, Cystic fibrosis, neuromuscular disease, or of an indigenous population at high risk of severe RSV disease) were eligible for RSV Season 2.

Figure IV Studiedesign SMART

MEDLEY et fase 2/3, dobbeltblindet, randomiseret, aktivt kontrolleret studie, der vurderer sikkerhed, farmakokinetik, anti-drug antibody respons af nirsevimab sammenlignet med palivizumab, og deskriptivt belyser effekten. Studiet inkluderede præmature spædbørn, som alle var kandidater til palivizumab. Børnene var enten født i eller før uge 35 og havde ikke hverken medfødt hjertesygdom (CHD) eller kronisk lungesygdom (CLD) relateret til præmaturitet (præmatur kohorte), eller var spædbørn med ukorrigeret, delvist korrigeret eller medicinsk behandlet CHD eller CLD, der krævede terapeutisk intervention inden for 6 måneder (CHD–CLD-kohorte). Deltagerne blev randomiseret i et 2:1 forhold til at modtage nirsevimab eller palivizumab (37).



Table XIII Oversigt over studiedesign for studier inkluderet i sammenligningen af clesrovimab og nirsevimab til spædbørn i særlig risiko

Studienavn, NCT-nummer (reference)	Studiedesign	Studiets varighed	Patientpopulation	Intervention	Komparator	Effekt mål og opfølgningstid
SMART, NCT 04938830 (36)	Randomiseret, delvist blindet, palivizumab-kontrolleret, fase 3-studie med clesrovimab i spædbørn med øget risiko for alvorlig RSV-sygdom.	Alle deltagerne blev fulgt gennem første og nogle også gennem anden RSV-sæson.	Spædbørn under 1 år, som var kandidater til palivizumab pga. enten for tidlig fødsel eller kronisk hjerte- eller lungesygdom	Én dosis clesrovimab (105 mg) intramuskulært i første RSV-sæson.	3-5 doser palivizumab (vægtbaseret) intramuskulært i første RSV-sæson	Primære endepunkt: Uønskede hændelser Sekundære endepunkter: Lægetilsete RSV-infektioner op til 150 dage efter injektion. Hospitalsindlæggelser som følge af RSV-infektion op til 150 dage efter injektion.
MEDLEY, NCT 03959488 (37)	Randomiseret, delvist blindet, palivizumab-kontrolleret, fase 3-studie med nirsevimab i spædbørn med øget risiko for alvorlig RSV-sygdom.	Alle deltagerne blev fulgt gennem første og nogle også gennem anden RSV-sæson.	Spædbørn under 1 år, som var kandidater til palivizumab pga. enten for tidlig fødsel eller kronisk hjerte- eller lungesygdom	Én dosis nirsevimab (50 mg hvis < 5kg og 100 mg hvis ≥ 5kg) intramuskulært i første RSV-sæson	5 doser palivizumab (vægtbaseret) intramuskulært i første RSV-sæson	Primære endepunkt: Uønskede hændelser Sekundære endepunkter: Lægetilsete RSV-infektioner op til 150 dage efter injektion. Hospitalsindlæggelser som følge af RSV-infektion op til 150 dage efter injektion.



6.3.2 Sammenlignelighed af studier

NA

6.3.2.1 Sammenlignelighed af patienter på tværs af studier

NA

Table XIV Patienternes baselinekarakteristika i SMART og MEDLEY

	SMART (36)		MEDLEY (37)	
	Clesrovimab N=446	Palivizumab N=450	Nirsevimab N=616	Palivizumab N=309
Alder; n (%)				
≤ 3 mdr			274 (44,5)	144 (46,6)
> 3 til ≤ 6 mdr			210 (34,1)	101 (32,7)
< 6 mdr	409 (91,7)	390 (86,7)		
≥ 6 til < 9 mdr	33 (7,4)	51 (11,3)		
> 6 mdr			132 (21,4)	64 (20,7)
≥ 9 mdr	4 (0,9)	13 (1,5)		
Køn; n (%)				
Dreng	225 (50,4)	221 (49,4)	319 (51,8)	176 (57,0)
Pige	221 (49,6)	229 (50,9)	297 (48,2)	133 (43,0)
Gestationsalder				
< 29 uger			130 (21,1)	70 (22,7)
≥ 29 til < 32 uger			128 (20,8)	59 (28)
≥ 32 til < 35 uger			262 (42,5)	126 (40,8)
≥ 35 uger			96 (15,6)	42 (13,6)
Vægt (kg); n (%)				
Gennemsnit (SD)	3,8 (1,5)	3,6 (1,5)		
Median (range)	3,5 (1,1 til 9,6)	3,2 (1,5 til 9,1)		
< 5 kg			344 (56,1)	174 (57,2)
≥ 5 kg			269 (43,9)	130 (42,8)
Andre karakteristika				



	SMART (36)		MEDLEY (37)	
	Clesrovimab	Palivizumab	Nirsevimab	Palivizumab
	N=446	N=450	N=616	N=309
Kronisk lungesygdom (CLD)	124 (27,8)	126 (28,0)		
Kronisk hjertesygdom (CHD)	52 (11,7)	49 (10,9)		
Hverken CLD eller CHD, GA < 29 uger	26 (5,8)	24 (5,3)		
Hverken CLD eller CHD, GA ≥ 29 uger	244 (54,7)	251 (55,8)	407 (66,1)	208 (67,3)
Præmatur-kohorte			209 (33,9)	101 (32,7)
CHD/CLD-kohorte				

6.3.3 Sammenlignelighed af studiepopulation(er) med danske patienter, der er egnede til behandling

Der findes ikke danske data, der specifikt beskriver populationen af spædbørn i særlig risiko for alvorlig RSV-infektion. Da vi ikke har en sundhedsøkonomisk model specifikt for denne subpopulation, er afsnittet ikke relevant.

Table XV Karakteristika i den relevante danske population og i den sundhedsøkonomiske model

	Værdi i dansk population (reference)	Værdi anvendt i sundhedsøkonomisk model (reference)
NA		

6.3.4 Effekt – resultater fra SMART

I afsnittet her præsenterer vi resultaterne vedr. de sekundære effektmål 'lægetilsete RSV-infektioner' (RSV MALRI) og 'hospitalsindlæggelser som følge af RSV-infektion i de nedre luftveje' (indlæggelser). Resultaterne er fra *full analysis set population* (defineret som alle randomiserede deltagere, som havde modtaget en injektion af hhv. clesrovimab eller palivizumab og ikke var ekskluderet pga. protokolafvigelse). Vi refererer resultater fra RSV-sæson 1 (36).

Frafald

Ud af de 901 deltagere i SMART faldt 66 (7,3%) fra. Table XVI viser årsager til frafald i de to behandlingsarme (38).



Table XVI Årsager til frafald i SMART

	MK-1654 105 mg		Palivizumab		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	450		451		901	
Dosed with						
Dose 1 (Day 1)	446	(99.1)	450	(99.8)	896	(99.4)
Dose 2 ^a (Day 28)	432	(96.0)	445	(98.7)	877	(97.3)
Dose 3 (Day 60)	0	(0.0)	429	(95.1)	429	(47.6)
Dose 4 (Day 90)	0	(0.0)	326	(72.3)	326	(36.2)
Dose 5 (Day 120)	0	(0.0)	240	(53.2)	240	(26.6)
Unscheduled ^b	3	(0.7)	2	(0.4)	5	(0.6)
Trial Disposition						
Completed ^c	228	(50.7)	230	(51.0)	458	(50.8)
Discontinued	35	(7.8)	31	(6.9)	66	(7.3)
Death	8	(1.8)	4	(0.9)	12	(1.3)
Lost To Follow-Up	7	(1.6)	6	(1.3)	13	(1.4)
Physician Decision	2	(0.4)	1	(0.2)	3	(0.3)
Randomized By Mistake Without Study Treatment	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.2)
Withdrawal By Parent/Guardian	17	(3.8)	19	(4.2)	36	(4.0)
Status Not Recorded	187	(41.6)	190	(42.1)	377	(41.8)
Each participant is counted once for Trial Disposition based on the latest corresponding disposition record.						
^a Participants in the MK-1654 group received placebo at Dose 2.						
^b Participants who receive an additional unscheduled dose of study treatment after undergoing ECMO or cardiopulmonary bypass during the RSV season.						
^c Participants who are continuing in the study in RSV Season 2 are counted under the "Completed" category for RSV Season 1.						
ECMO=Extra-corporeal membrane oxygenation; RSV=Respiratory syncytial virus.						

Resultater

I afsnittet her præsenterer vi de deskriptive effektestimater, som er rapporteret pba. SMART.

Table XVII Lægetilsete RSV-infektioner (SMART)

	N	n	Total opfølgningstid (mdr)	Incidens over 5 mdr (95% CI)	RRR (95% CI)
Clesrovimab	443	14 (3,2%)	1946,9	3,6 (2,0; 6,0)	-18,0 (-155,5; 45,5)
Palivizumab	437	12 (2,7%)	1969,5	3,0 (1,6; 5,3)	



Table XVIII Hospitalsindlæggelser som følge af RSV-infektion i de nedre luftveje (SMART)

	N	n (%)	Total opfølgningstid (mdr)	Incidens over 5 mdr (95% CI)
Clesrovimab	443	5 (1,1%)	1968,9	1,3 (0,4; 3,0)
Palivizumab	437	6 (1,4%)	1987,3	1,5 (0,6; 3,3)

Som det ses af tabellerne herover, er resultaterne for clesrovimab hhv. palivizumab på samme niveau for så vidt angår effektmålene 'lægetilsete RSV-infektioner og 'hospitalsindlæggelser som følge af RSV-infektion i de nedre luftveje'.

6.3.5 Effekt – resultater fra MEDLEY

I afsnittet her præsenterer vi de deskriptive effektestimater vedr. Lægetilsete RSV-infektioner, som er rapporteret pba. MEDLEY.

Table XIX Lægetilsete RSV-infektioner (MEDLEY)

	N	n (%)	Total opfølgningstid (mdr)	Incidens over 5 mdr (95% CI)
Nirsevimab	616	4 (0,6%)	NA	NA
Palivizumab	309	3 (1,0%)	NA	NA

6.3.6 Narrativ sammenligning af resultater fra SMART og MEDLEY

I Medicinrådets vurdering af nirsevimab til spædbørn i særlig risiko sammenstilles resultaterne fra MELDEY med et Cochrane-review, der ser på effekten af palivizumab. Medicinrådets konkluderer, at 'det er sandsynligt, at nirsevimab ikke har dårligere effekt end palivizumab og kan erstatte palivizumab'. På baggrund af ovenstående vurderer vi, at det samme gælder for clesrovimab, som tilbyder et simplere regime end palivizumab og desuden med fordel af én dosis, uanset barnets vægt.



7. Komparative analyser af effekt

De komparative analyser af effekt i hhv. raske spædbørn født til termin og præmature spædbørn er baseret på Bucher's indirekte sammenligninger. De inkluderede nirsevimab-deltagere stammer fra hhv. MELODY (raske spædbørn født til termin eller sent præmaturt) og fase IIB-studiet (for tidligt fødte spædbørn). Fra fase IIB-studiet indgår dog alene de spædbørn, der vejede under 5 kg, da disse modtog den godkendte dosis nirsevimab. Clesrovimab-deltagerne stammer fra CLEVER og resultaterne herfra er ligeledes beskrevet i afsnit 6.2.

7.1.1 Forskelle i definitioner af effektmål mellem studierne

I skemaet herunder ses en oversigt over hvilke faktorer, der indgår i hhv. det primære effektmål og det post-hoc definerede effektmål vedr. Lægetilsete RSV-infektion i CLEVER, og i samme effektmål i hhv. MELODY og fase IIB-studiet. Som det fremgår, er effektmålene sammenligneligt defineret, når man anvender post-hoc definitionen fra CLEVER.

		CLEVER RSV MALRI requiring ≥ 1 indicator of LRI/severity (Primary)	CLEVER RSV MALRI requiring ≥ 2 indicator of LRI/severity (Nirsevimab- Aligned Case Definition, post hoc)	MELODY and Phase 2B RSV MALRI requiring ≥ 2 indicators of LRI/severity
Signs/ Symptoms	Cough	At least 1 required		
	Difficulty breathing			
Indicators of LRI	Rhonchi	At least 1 required	At least 1 required	At least 1 required
	Rales/Crackles			
	Wheezing			
Indicators of LRI Severity	Chest wall indrawing/retractions	At least 1 required	At least 1 required	At least 1 required
	Hypoxemia			
	Tachypnea			
	Dehydration due to respiratory symptoms			
	Acute hypoxic or* ventilatory failure			
	New onset apnea*			
	Nasal flaring*			
Grunting*				
RSV-positive RT-PCR NP sample		Required	Required	Required

Figure V Definitioner af 'lægetilsete RSV-infektioner' i CLEVER, MELODY og fase IIB



7.1.2 Syntesemetode

Resultaterne er fremkommet ved Bucher's metode ved brug af effektestimater og *standard errors* fra de individuelle studier og er forankret i en fælles placebo-arm. *Due to differences in statistical methodology applied across the available publication trials for CLEVER, MELODY and Phase 2b, the within study RR estimates and 95% CI are retained from a binomial model with log link. This model is fit separately to the individual patient data (IPD) for CLEVER, and to the pseudo-IPD created from the event counts and arm totals extracted from each publication. This is to ensure that the within-study relative risk estimates target the same estimand (risk ratio) for the Bucher comparison to be meaningful. Consequently, possible differences in follow-up time across participants are not taken into account. This limitation is minor considering the high compliance of follow-up time across the studies. The RRR (1-RR) and 95% CI are derived from the obtained RR estimates.*

7.1.3 Resultater fra de komparative analyser af clesrovimab vs. nirsevimab

I tabellen herunder ses resultaterne af de indirekte sammenligninger på effektmålene 'Lægetilsete RSV-infektioner' og 'Hospitalsindlæggelser som følge af RSV-infektion i de nedre luftveje' for de to subpopulationer (35). Incidensrater for de respektive effektmål og subpopulationer fremgår af tabellerne i afsnit 6.2 og Tabel 38. De relative risikoreduktioner i tabellen herunder afviger marginalt fra resultaterne fra artiklerne, der er anvendt i afsnit 6.2. De er for CLEVERs vedkommende *based on a generalized linear model with binomial response, log link, and treatment as covariate* og stammer fra FAS-populationen. For MELODY er de fra ITT-populationen og er baseret på *counts from the published literature, based on the same model specification* (35).

Tabel 11 Resultater fra de komparative analyser af clesrovimab vs. nirsevimab

Effektmål	Clesrovimab vs plc (N=2974)	Nirsevimab vs plc (N=3012)	Resultat
Raske spædbørn født til termin og sent præmature			
Lægetilsete RSV-infektioner	Relativ risiko reduktion 0,87 (95% CI: 0,71; 0,95)	Relativ risiko reduktion 0,78 (95% CI: 0,64; 0,86)	Relativ risiko reduktion 0,44 (95% CI: -0,46; 0,78) p=0,239
Hospitalsindlæggelser som følge af RSV-infektion i de nedre luftveje	Relativ risiko reduktion 0,87 (95% CI: 0,56; 0,96)	Relativ risiko reduktion 0,78 (95% CI: 0,51; 0,90)	Relativ risiko reduktion 0,44 (95% CI: -1,46; 0,87) p=0,441
Effektmål	Clesrovimab vs plc (N=625)	Nirsevimab vs plc (N=860)	Resultat
For tidligt fødte spædbørn			



Effekt mål	Clesrovimab vs plc (N=2974)	Nirsevimab vs plc (N=3012)	Resultat
Lægetilsete RSV- infektioner	Relativ risiko reduktion 0,88 (95% CI: 0,60; 0,97)	Relativ risiko reduktion 0,86 (95% CI: 0,69; 0,94)	Relativ risiko reduktion 0,16 (95% CI: -2,73; 0,81) p=0,819
Hospitalsindlæggelser som følge af RSV- infektion i de nedre luftveje	Relativ risiko reduktion 0,93 (95% CI: 0,42; 0,99)	Relativ risiko reduktion 0,88 (95% CI: 0,59; 0,97)	Relativ risiko reduktion 0,39 (95% CI: -5,91; 0,95) p=0,687

7.1.4 Konklusioner vedr. de komparative analyser i raske spædbørn født til termin og sent præmature

Resultaterne af de indirekte sammenligninger viser numerisk højere effekt af clesrovimab ift. både lægetilsete RSV-infektioner og hospitalsindlæggelser som følge af RSV-infektioner i de nedre luftveje. Konfidensintervallerne er dog brede og krydser 0. Der er således ikke noget der taler for, at der er markant forskel på effekten af de to antistoffer i raske spædbørn født til termin og sent præmature.

7.1.5 Konklusioner vedr. de komparative analyser i for tidligt fødte spædbørn

Resultaterne af de indirekte sammenligninger viser numerisk højere effekt af clesrovimab ift. både lægetilsete RSV-infektioner og hospitalsindlæggelser som følge af RSV-infektioner i de nedre luftveje. Konfidensintervallerne er dog brede og krydser 0. Der er således ikke noget der taler for, at der er markant forskel på effekten af de to antistoffer i for tidligt fødte spædbørn.



8. Modellering af effekt i den sundhedsøkonomiske analyse

8.1 Præsentation af effektdata fra den kliniske dokumentation, der anvendes i modellen

Vi benytter effektestimaterne vedr. lægetilsete RSV-infektioner (post-hoc definitionen) og hospitalsindlæggelser som følge af RSV-infektion i de nedre luftveje (tertiært effektmål) fra CLEVER til at modellere effekten af clesrovimab i den sundhedsøkonomiske model, jf. beskrivelsen af effekt i afsnit 6.2.4. Effekten for indlæggelser er derfor sat til at være 88,3% blandt spædbørn født til termin eller sent præmaturt (>34 uger) og 95,2% blandt spædbørn født i uge 34 eller tidligere. Vi antager, at spædbørn i særlig risiko har samme effekt som de for tidligt fødte. Effekten for besøg på akutmodtagelsen og i almen praksis er sat til at være 87,7% blandt spædbørn født til termin eller sent præmaturt (>34 uger) og 88,9% blandt spædbørn født i uge 34 eller tidligere og spædbørn i særlig risiko. Effektestimaterne gælder til dag 150 post dosis, og effekten i modellen er derfor inkluderet fra måned 0 til og med måned 5. I base-case analysen stopper effekten af clesrovimab således efter dag 150. Modellen indeholder dog muligheden for at inkludere en aftagende behandlingseffekt fra måned 6 til måned 10.

Idet der ikke er statistisk signifikant forskel på effekten af clesrovimab og nirsevimeab (jf. afsnit 7), anvendes i modellen de samme effektestimater for nirsevimeab som for clesrovimab.

8.1.1 Ekstrapolering af effektdata

Ikke relevant.

8.1.1.1 Ekstrapolering af [effektmål 1]

Ikke relevant.

Tabel 12 Oversigt over antagelser vedr. ekstrapolering af [effektmål]

Metode/tilgang	Beskrivelse/antagelse
NA	

8.1.1.2 Ekstrapolering af [effektmål 2]

Ikke relevant



8.1.2 Beregning af transitionssandsynligheder

I den sundhedsøkonomiske model indgår en række sandsynligheder, der afgør fordelingen af spædbørn i de efterfølgende grene. I de følgende underafsnit har vi beskrevet sandsynlighederne for RSV-H (herunder efterfølgende forgrening til RSV-H-ICU og RSV-H-noICU), RSV-ED, RSV-O og RSV-RW.

8.1.2.1.1 Indlæggelser (RSV-H)

Vi benytter data fra Statens Serum Institut til at modellere risikoen for RSV-indlæggelser. Base-case analysen baserer sig på indlæggelsestal fra 2024/25 RSV-sæsonen, hvor der forekom 1.042 RSV-relaterede indlæggelser blandt spædbørn på <1 år. Da antallet af indlæggelser varierer fra sæson til sæson, har vi inkluderet muligheden for at benytte incidensen fra 2023/24 sæsonen samt den gennemsnitlige incidens de to seneste sæsoner til at modellere risikoen for indlæggelse.

Subgruppespecifikke risici for RSV-relaterede indlæggelser i modellen er baseret på tal fra Sundhedsstyrelsens faglige grundlag for forebyggelse af RSV-sygdom hos spædbørn (23) samt et dansk studie af Jensen et al. (2021) (41). I det faglige grundlag redegør Sundhedsstyrelsen for, at der i 2023 var 1398 RSV-relaterede indlæggelser blandt børn på under 12 måneder, hvoraf 52% (727 indlæggelser) var blandt børn på 0-2 måneder, 24% (335,5 indlæggelser) var blandt børn på 3-5 måneder og de resterende 24% (335,5 indlæggelser) var blandt børn på 6-12 måneder. Jensen et al. (2021) finder, at der i perioden fra 2010-2016 var 8819 RSV-relaterede indlæggelser blandt børn på 0-12 måneder. Heraf var der 284 indlæggelser blandt børn med en gestationsalder på 23-32 uger, 429 indlæggelser blandt børn med en gestationsalder på 33-35 uger, 326 indlæggelser blandt børn med en gestationsalder på 36 uger, 7648 indlæggelser blandt børn med en gestationsalder på 37-41 uger og 132 indlæggelser blandt børn med en gestationsalder på 42-45 uger.

Modellen indeholder mulighed for at angive incidens for indlæggelser i gestationsaldersgrupperne: <32, 32-36 og ≥ 37 , hvormed subgrupperne ikke stemmer overens med de intervaller, der er rapporteret i Jensen et al. (2021). Derfor har vi fordelt indlæggelserne rapporteret i Jensen et al. (2021) ud i modellens subgrupper ud fra en antagelse om, at indlæggelserne fordeler sig jævnt i hvert aldersinterval. F.eks. estimerer vi, at der vil være 28,4 indlæggelser blandt børn født i uge 32 (284 indlæggelser / 10 uger). Der vil dermed i alt forekomme 783,4 indlæggelser blandt børn i subgruppen af børn født med en gestationsalder på 32-36 uger ($28,4 + 429 + 326 = 783,4$ indlæggelser, dvs. 8,88% af de 8819 indlæggelser i alt). Ligeledes vil der forekomme 255,6 indlæggelser blandt børn med en gestationsalder på 23-31 uger (2,90%), og 7780 indlæggelser (88,22%) blandt børn med en gestationsalder på 37 uger og ældre. De beregnede andele for indlæggelser for hver gestationsalder ganges nu med andelen af indlæggelser for hver aldersgruppe i 2023 samt antallet af RSV-indlæggelser i 2024/25 sæsonen, hvormed vi estimerer antallet af indlæggelser i hver af modellens subgrupper, jf. Table XX. F.eks. 52% af de 1042 indlæggelser i 2024/25 RSV-sæsonen være blandt de 0-2 måneder gamle spædbørn (542 indlæggelser), mens 2,90% af disse indlæggelser vil forekomme iblandt børn med en gestationsalder på <31 uger ved fødslen (16 indlæggelser).



Table XX Indlæggelser per aldersgruppe

Alder/gestationsalder	<31 uger	32-36 uger	≥ 37	Total
0-2 måneder	16 indlæggelser	48 indlæggelser	478 indlæggelser	542 indlæggelser
3-5 måneder	7 indlæggelser	22 indlæggelser	221 indlæggelser	250 indlæggelser
6-12 måneder	7 indlæggelser	22 indlæggelser	221 indlæggelser	250 indlæggelser
Total	30 indlæggelser	93 indlæggelser	919 indlæggelser	1042 indlæggelser

Herefter beregner vi risikoen for indlæggelse ved at dividere antallet af indlæggelser med antallet af spædbørn i risiko i den pågældende subgruppe.

For at modellere andelen af indlæggelser, der resulterer i respiratorbrug, benytter vi Sundhedsstyrelsen faglige grundlag for forebyggelse af RSV-sygdom, hvori de oplyser, at 441 indlæggelser i 2023 krævede intensiv behandling (23). Heriblandt var der 305 indlæggelser blandt 0-2 måneder gamle spædbørn, 75 indlæggelser blandt 3-5 måneder gamle spædbørn og 61 indlæggelser blandt 6-12 måneder gamle børn (23). Dermed vil 42% af indlæggelserne blandt 0-2 måneder gamle spædbørn, 22% af indlæggelserne blandt 3-5 måneder gamle spædbørn og 18% af indlæggelserne blandt 6-11 måneder gamle spædbørn indebære intensiv behandling, hvilket vi antager er det samme som respiratorbrug jf. Medicinrådets anbefaling af nirsevimab (25).

8.1.2.1.2 Besøg på børnemodtagelse (RSV-ED)

Risikoen for indlæggelse på børnemodtagelse er baseret på studiet af Lively et al. (2019) (42), der estimerer besøgsraten per 1000 børn fordelt på alder. Raterne per 1000 er omregnet til per 100 og indgår som aldersspecifikke risici i modellen.

8.1.2.1.3 Besøg i almen praksis (RSV-O)

Risikoen for RSV-relaterede besøg i almen praksis er baseret på studiet af Li et al. (2023), som estimerer, at der for hver RSV-indlæggelse vil være fem besøg i almen praksis (43).

8.1.2.1.4 Tilbagevendende hvæsen (RSV-RW)

Tilbagevendende hvæsen indgår som komplikation for RSV i modellen. Baseret på et tysk studie af Schauer et al. (2002) antager vi, at 31% af børn, der har været indlagt med RSV, oplever tilbagevendende hvæsen i løbet af det efterfølgende år (44).



Tabel 13 Transitioner i den sundhedsøkonomiske model

Helbredsstadie(fra)	Helbredsstadie (til)	Beskrivelse af metode	Reference
NA			

8.2 Præsentation af effektdata fra [yderligere dokumentation]

Ikke relevant.

8.3 Modellerings effekter af efterfølgende behandlinger

Ikke relevant.

8.4 Andre antagelser vedrørende effekt i modellen

RSV-sæsonen modelleres ud fra den procentvise fordeling af positive RSV-test for hver måned i sæsonen 2024/25 med data fra Statens Serum Instituts RS-virus *dashboard* (9). RSV-H, RSV-ED og RSV-O tilfælde modelleres ud på sæsonens måneder ud fra den procentvise fordeling af positive test, hvormed der tages højde for, i hvilke måneder RSV-smitten typisk er på sit højeste.

8.5 Oversigt over den modellerede gennemsnitlige behandlingstid og -tid i modellens helbredsstadier

Ikke relevant.

Tabel 14 Estimer i modellen

	Modelleret gennemsnit [effekt mål] (reference i Excel)	Modelleret median [effekt mål] (reference i Excel)	Observeret median fra relevant studie
--	--	--	---------------------------------------

Tabel 15 Oversigt over modelleret gennemsnitlig behandlingstid og -tid i modellens helbredsstadier, ikke-diskonteret og ikke justeret for halvcykluskorrektion

Behandling	Behandlingstid [måneder]	Helbredsstadie 1 [måneder]	Helbredsstadie 2 [måneder]
------------	--------------------------	----------------------------	----------------------------



9. Sikkerhed

9.1 Sikkerhedsdata fra den kliniske dokumentation

9.1.1 Sikkerhedsdata fra CLEVER

Sikkerhedsanalyser blev udført ved brug af *All Participants as Treated* (APaT)-populationen, som bestod af alle randomiserede deltagere, der havde modtaget en dosis af forsøgsbehandlingen. Deltagerne blev indplaceret i den behandlingsgruppe, der svarede til den behandling, de faktisk modtog, når sikkerhedsdata blev analyseret ud fra APaT-populationen. Tre deltagere blev ekskluderet fra APaT-populationen, fordi de var inkluderet i studiet på mere end ét center og havde modtaget mere end én dosis af forsøgsbehandling (én deltager modtog clesrovimab to gange, og de øvrige to deltagere modtog både clesrovimab og placebo). Analyserne er baseret på data *cut-off* 20. november 2025.

Indsamling af uønskede hændelser

Sikkerhedsparametrene, der blev brugt til at vurdere sikkerhed og tolerabilitet af clesrovimab, omfatter følgende:

- Antal deltagere, der oplever forventede injektionsrelaterede uønskede hændelser (rødme/erytem, hævelse og smerte/ømhed) fra dag 1 til dag 5 efter injektion
- Antal deltagere med feber, defineret som rektal temperatur $\geq 39,0^{\circ}\text{C}$ eller aksillær temperatur $\geq 38,7^{\circ}\text{C}$ *, fra dag 1 til dag 5 efter injektion
- Antal deltagere, der oplever forventede systemiske uønskede hændelser (irritabilitet, døsighed og nedsat appetit) fra dag 1 til dag 5 efter injektion
- Antal deltagere med anafylaksi/overfølsomhed (AESI) fra dag 1 til dag 42 efter injektion
- Antal deltagere med udslæt (AESI) fra dag 1 til dag 42 efter injektion
- Antal deltagere, der oplever ikke-alvorlige uønskede hændelser fra dag 1 til dag 42 efter injektion
- Antal deltagere, der oplever alvorlige uønskede hændelser (SAE) i hele studieperioden

*Baseret på toksicitetsgrad 2 temperaturgrænser anvendt i *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), version 5.0

Forventede uønskede hændelser (AEs) efter injektion blev registreret via en elektronisk dagbog og efterfølgende vurderet og rapporteret af investigatoren. Dette omfatter daglige målinger af legemstemperatur (dag 1-5), forventede injektionsrelaterede uønskede hændelser (dag 1-5), forventede systemiske uønskede hændelser (dag 1-5) og AESI (dag 1-42). Deltagere blev fulgt for andre ikke-alvorlige, uforudsete uønskede hændelser på dag 1-42 efter dosering, og alvorlige uønskede hændelser (SAE) blev indsamlet fra tidspunktet for underskrevet samtykke til studiets afslutning. Alle injektionsrelaterede



hændelser blev betragtet som behandlingsrelaterede; for systemiske uønskede hændelser vurderede investigator sammenhængen med behandlingen. Bivirkninger blev kodet i overensstemmelse med *Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)*, version 28.1 og blev gradueret fra 1 til 5 som beskrevet i protokollen.

Kategorier for sikkerhedshændelser opgøres ved hjælp af punktestimater, hvor der gives 95 % konfidensintervaller for forskellene i andelen af deltagere med hændelser, beregnet med Miettinen og Nurminen-metoden, som er en såkaldt *unconditional, asymptotic* metode. Sikkerhedsdata præsenteres per behandlingsarm, hvor forekomsten af sikkerhedshændelser er > 0% i en af armene.

Tablet 16 Oversigt over sikkerhedshændelser fra CLEVER

	Clesrovimab (N=2409) (32, 49)	Placebo (N=1202) (32, 49)	Forskel, % (95 % CI)
Antal uønskede hændelser, n	█	█	
Antal og andel af patienter med ≥ 1 uønskede hændelser, n (%)	█	█	█
Antal alvorlige uønskede hændelser*, n	█	█	
Antal og andel af patienter med ≥ 1 alvorlige uønskede *, n (%)	278 (11,5%)	149 (12,4%)	-0,9 (-3,2;1,3)
Antal CTCAE-grad ≥ 3 hændelser, n	█	█	
Antal og andel af patienter med ≥ 1 CTCAE-grad ≥ 3 hændelser [§] , n (%)	█	█	█
Antal bivirkninger, n	█	█	
Antal og andel af patienter med ≥ 1 bivirkninger, n (%)	█	█	█
Antal og andel af patienter med dosisreduktion, n (%)	NA		



Antal og andel af patienter, der ophører med behandlingen uanset årsag, n (%)

NA

Antal og andel af patienter, som ophører med behandlingen på grund af uønskede hændelser, n (%)

NA

* En alvorlig uønsket hændelse er en hændelse eller en bivirkning, som uanset dosis resulterer i død, er livstruende, medfører hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hospitalsophold, resulterer i betydelig eller vedvarende invaliditet eller uarbejdsdygtighed eller fører til en medfødt anomali eller misdannelse (der henvises til [ICH's komplette definition](#)).

§ CTCAE v. 5.0 skal anvendes, hvis den er tilgængelig.

I tabellen herunder ses, at alene overkategorien 'Infektioner og infestationer' - og ingen af de specifikke hændelser - forekom hos flere end 5%. Der indgår derfor ikke alvorlige uønskede hændelser i den sundhedsøkonomiske model.

Tabel 17 Alvorlige uønskede hændelser fra CLEVER (incidens > 5%)

Uønskede hændelser	Clesrovimab (N=2409)		Placebo (N=1202)	
	Antal patienter med uønskede hændelser	Antal uønskede hændelser	Antal patienter med uønskede hændelser	Antal uønskede hændelser
Infektioner og infestationer				

* En alvorlig uønsket hændelse er en hændelse eller en bivirkning, som uanset dosis resulterer i død, er livstruende, medfører hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hospitalsophold, resulterer i betydelig eller vedvarende invaliditet eller uarbejdsdygtighed eller fører til en medfødt anomali eller misdannelse (der henvises til [ICH's komplette definition](#)).

Detaljer om dødsfald i studiet

Andelen af deltagere, der døde, var 0,3 % (7 ud af 2409) i clesrovimab-gruppen og 0,2 % (3 ud af 1202) i placebogruppen inden for sikkerhedspopulationen (*As-treated Safety Population*). Ingen af dødsfaldene blev vurderet til at være relateret til studiets intervention. Der blev ikke observeret noget mønster i bivirkninger, der førte til død, eller i timingen af dødsfald i forhold til behandling.

Af de 7 dødsfald i clesrovimab-gruppen:



- 6 fandt sted i Sydafrika med følgende dødsårsager:
 - Naturlige årsager på dag 260 efter dosis
 - Stafylokok sepsis på dag 281 efter dosis
 - Ukendt årsag på dag 25 efter dosis
 - Aspiration på dag 22 efter dosis
 - Pludselig spædbarnsdød på dag 60 efter dosis
 - Pneumonitis på dag 33 efter dosis
- 1 fandt sted i USA:
 - Ukendt årsag på dag 487 efter dosis. Dette skete uden for studiet hos en deltager, der var udgået på dag 85.

Af de 3 dødsfald i placebogruppen:

- 2 fandt sted i Sydafrika med følgende dødsårsager:
 - Termiske forbrændinger grundet husbrand på dag 271 efter dosis
 - Ukendt årsag på dag 134 efter dosis
- 1 fandt sted i Polen med følgende dødsårsag:
 - Postoperative komplikationer efter hjertekirurgi på dag 135 efter dosis.

For yderligere information om de syv dødsfald henvises til Appendix K.

9.1.2 Sikkerhedsdata fra MELODY/fase IIB

EMS har vurderet sikkerheden vedr. nirsevimab i raske spædbørn født til termin og for tidligt fødte spædbørn ved *pooling* af sikkerhedsresultaterne fra MELODY og fase IIB-studiet. Resultaterne ses i tabellen herunder.



Table XXI Oversigt over sikkerhedshændelser fra MELODY/fase IIB

Subjects ^a with	Number (%) of Subjects		
	Placebo (N=970)	Nirsevimab (N=1955)	Total (N=2925)
At least one event	842 (86.8)	1697 (86.8)	2539 (86.8)
occurring ≤ 1 day post dose	15 (1.5)	42 (2.1)	57 (1.9)
occurring ≤ 3 days post dose	54 (5.6)	115 (5.9)	169 (5.8)
occurring ≤ 7 days post dose	136 (14.0)	253 (12.9)	389 (13.3)
occurring ≤ 14 days post dose	238 (24.5)	505 (25.8)	743 (25.4)
At least one investigational product-related event	17 (1.8)	32 (1.6)	49 (1.7)
At least one event of ≥ Grade 3 severity ^b	81 (8.4)	113 (5.8)	194 (6.6)
occurring ≤ 1 day post dose	0	0	0
occurring ≤ 3 days post dose	0	3 (0.2)	3 (0.1)
occurring ≤ 7 days post dose	2 (0.2)	6 (0.3)	8 (0.3)
occurring ≤ 14 days post dose	6 (0.6)	9 (0.5)	15 (0.5)
At least one investigational product-related event ≥ Grade 3 severity ^b	0	1 (< 0.1)	1 (< 0.1)
occurring ≤ 1 day post dose	0	0	0
occurring ≤ 3 days post dose	0	0	0
occurring ≤ 7 days post dose	0	1 (< 0.1)	1 (< 0.1)
occurring ≤ 14 days post dose	0	1 (< 0.1)	1 (< 0.1)
Any AE with outcome death (Grade 5 severity ^b)	3 (0.3)	5 (0.3)	8 (0.3)
At least one serious ^c event	117 (12.1)	175 (9.0)	292 (10.0)
At least one serious ^c and/or ≥ Grade 3 severity ^b event	130 (13.4)	197 (10.1)	327 (11.2)
At least one investigational product-related serious ^c event	0	0	0
At least 1 AESI based on investigator's assessment	3 (0.3)	6 (0.3)	9 (0.3)
At least 1 AESI based on selected MedDRA preferred term codes	254 (26.2)	503 (25.7)	757 (25.9)
At least one investigational product-related AESI based on selected MedDRA preferred term codes	4 (0.4)	11 (0.6)	15 (0.5)
At least one investigational product-related skin reaction	6 (0.6)	13 (0.7)	19 (0.6)
At least one NOCD	6 (0.6)	5 (0.3)	11 (0.4)
At least one investigational product-related NOCD	0	0	0

^a Subjects with multiple events in the same category are counted once in that category. Subjects with events in more than one category are counted once in each of those categories.

^b Grade 3: Severe, Grade 4: Life-threatening, Grade 5: Fatal.

^c Serious adverse event criteria: death, life-threatening, required inpatient hospitalisation, prolongation of existing hospitalisation, persistent or significant disability/incapacity, important medical event, congenital anomaly/birth defect (in the offspring of the subject).

MedDRA version 23.1.

AE = adverse event; AESI = adverse event of special interest; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NOCD = new onset chronic disease.

Opsummering af sikkerhed i raske spædbørn født til termin og sent præmaturt hhv. for tidligt fødte

Baseret på Tabel 16 og Table XXI er der ikke noget der tyder på, at der er markant forskel på sikkerheden af clesrovimab og nirsevimab i de undersøgte populationer.



9.1.3 Sikkerhedsdata fra SMART

Analysen af sikkerhedsdata blev udført ved brug af *All Participants as Treated* (ApaT)-populationen, som bestod af alle randomiserede/tildelte deltagere, der havde modtaget mindst én dosis af behandlingen. Deltagere blev inkluderet i den behandlingsgruppe, der svarede til den behandling, de reelt havde modtaget, ved analyse af sikkerhedsdata med ApaT-populationen. Én deltager i clesrovimab-gruppen blev ekskluderet fra ApaT-populationen på grund af administration af en forkert intervention. Analyserne er baseret på data *cut-off* 20. november 2025.

Det primære mål med SMART var at evaluere sikkerheden og tolerabiliteten af clesrovimab sammenlignet med palivizumab i RSV-sæson 1. De primære sikkerhedsendepunkter var andelen af deltagere, der oplevede forventede uønskede hændelser (injektionsrelaterede og systemiske) samt dagligt målt kropstemperatur for at vurdere feber ($\geq 39,0^{\circ}\text{C}$ rektalt eller $\geq 38,7^{\circ}\text{C}$ aksillært) fra dag 1-5 efter enhver dosis, uønskede hændelser af særlig interesse (AESI) såsom anafylaksi/overfølsomhed og udslæt i op til 42 dage efter første dosis, ikke- alvorlige uønskede hændelser fra dag 1-42 efter første dosis og 14 dage efter hver efterfølgende dosis samt alvorlige bivirkninger (SAE) igennem hele RSV-sæson 1. Uønskede hændelser registreret efter enhver dosis refererer til perioden efter enhver injektion af clesrovimab, placebo eller enhver dosis palivizumab under RSV-sæson 1. Et sekundært mål var at beskrive sikkerheden af clesrovimab administreret i RSV-sæson 2 (yderligere detaljer nedenfor). Uønskede hændelser blev kodet i henhold til *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MeDRA), version 28.1, og blev graderet fra 1 til 5 som beskrevet i protokollen.

Opfølgning på sikkerhed blev gennemført i op til 365 dage efter første dosis (for deltagere, der kun deltog i én RSV-sæson), og i 180 dage efter dosis i RSV-sæson 2 af clesrovimab (for deltagere, der deltog i to RSV-sæsoner). I denne foreløbige rapport rapporteres sikkerhedsdata fra begge RSV-sæsoner.

Sikkerhedsparametre til vurdering af sikkerhed og tolerabilitet af clesrovimab omfattede i RSV-sæson 1 følgende:

- Antal deltagere med injektionsrelaterede uønskede hændelser (rødme/erythem, hævelse og smerte/ømhed) fra dag 1 til 5 efter hver dosis
- Antal deltagere med feber, defineret som rektal temperatur $\geq 39,0^{\circ}\text{C}$ eller aksillær temperatur $\geq 38,7^{\circ}\text{C}$, fra dag 1 til 5 efter hver dosis
- Antal deltagere med systemiske uønskede hændelser (irritabilitet, døsigthed og nedsat appetit) fra dag 1 til 5 efter hver dosis
- Antal deltagere med anafylaksi/overfølsomhed (AESI) fra dag 1 til 42
- Antal deltagere med udslæt (AESI) fra dag 1 til 42
- Antal deltagere med ikke- alvorlige uønskede hændelser fra dag 1 til 42 efter første dosis og 14 dage efter hver efterfølgende dosis
- Antal deltagere med alvorlige uønskede hændelser (SAE) i hele studieperioden for sæson 1

Sikkerheden af clesrovimab i RSV-sæson 2 var et sekundært mål. Sikkerhedsparametre i sæson 2 omfattede følgende:



- Antal deltagere med injektionsrelaterede uønskede hændelser (rødme/erythem, hævelse og smerte/ømhed) fra dag 1 til 5
- Antal deltagere med feber, defineret som rektal temperatur $\geq 39,0^{\circ}\text{C}$ eller aksillær temperatur $\geq 38,7^{\circ}\text{C}$, fra dag 1 til 5
- Antal deltagere med systemiske uønskede hændelser (irritabilitet, døsighed og nedsat appetit) fra dag 1 til 5
- Antal deltagere med anafylaksi/overfølsomhed (AESI) fra dag 1 til 42
- Antal deltagere med udslæt (AESI) fra dag 1 til 42
- Antal deltagere med ikke-alvorlige uønskede hændelser fra dag 1 til 42
- Antal deltagere med alvorlige uønskede hændelser (SAE) fra dag 1 til 180 efter dosis

Uønskede hændelser (AEs) efter blev registreret ved hjælp af en elektronisk dagbog og efterfølgende vurderet og rapporteret af investigator. Dette inkluderer dagligt målt kropstemperatur (dag 1-5), registrerede injektionsrelaterede bivirkninger (dag 1-5), registrerede systemiske uønskede hændelser (dag 1-5) og AESI (dag 1-42). Alle injektionsrelaterede hændelser blev betragtet som behandlingsrelaterede; for systemiske uønskede hændelser vurderede investigator, om der var sammenhæng med behandlingen.

Kategorier for sikkerhedshændelser vurderes ved hjælp af punkttestimater, hvor der angives 95 % konfidensintervaller for forskellene i andelen af deltagere med hændelser ved brug af Miettinen og Nurminen-metoden, som er en såkaldt *unconditional, asymptotic* metode.

Table XXII Oversigt over sikkerhedshændelser fra SMART RSV-sæson 1

	Clesrovimab (N=445) (36, 50)	Palivizumab (N=450) (36, 50)	Forskel, % (95 % CI)
Antal uønskede hændelser, n	■	■	
Antal og andel af patienter med ≥ 1 uønskede hændelser, n (%)	■	■	■
Antal alvorlige uønskede hændelser*, n	■	■	
Antal og andel af patienter med ≥ 1 alvorlige uønskede hændelser*, n (%)	■	■	■



Antal CTCAE-grad ≥ 3 hændelser, n	■	■	
Antal og andel af patienter med ≥ 1 CTCAE-grad ≥ 3 hændelser [§] , n (%)	■	■	■
Antal bivirkninger, n	■	■	
Antal og andel af patienter med ≥ 1 bivirkninger, n (%)	■	■	■
Antal og andel af patienter med dosisreduktion, n (%)	NA		
Antal og andel af patienter, der ophører med behandlingen uanset årsag, n (%)	NA		
Antal og andel af patienter, som ophører med behandlingen på grund af uønskede hændelser, n (%)	NA		

* En alvorlig uønsket hændelse er en hændelse eller en bivirkning, som uanset dosis resulterer i død, er livstruende, medfører hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hospitalsophold, resulterer i betydelig eller vedvarende invaliditet eller uarbejdsdygtighed eller fører til en medfødt anomali eller misdannelse (der henvises til [ICH's komplette definition](#)). § CTCAE v. 5.0 skal anvendes, hvis den er tilgængelig.

Table XXIII Alvorlige uønskede hændelser fra SMART RSV-sæson 1 (incidens > 5%)

Uønskede hændelser	Clesrovimab (N=445)		Palivizumab (N=450)	
	Antal patienter med uønskede hændelser	Antal uønskede hændelser	Antal patienter med uønskede hændelser	Antal uønskede hændelser
Infektioner og infestationer	■	■	■	■
Bronkiolitis	■	■	■	■

* En alvorlig uønsket hændelse er en hændelse eller en bivirkning, som uanset dosis resulterer i død, er livstruende, medfører hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hospitalsophold, resulterer i betydelig eller vedvarende invaliditet eller uarbejdsdygtighed eller fører til en medfødt anomali eller misdannelse (der henvises til [ICH's komplette definition](#)).



9.1.4 Sikkerhedsdata fra MEDLEY

Table XXIV Oversigt over sikkerhedshændelser fra MEDLEY

Subjects ^a with	Number (%) of subjects					
	Overall		Preterm (< 35 wGA without CLD/CHD)		CLD/CHD	
	Palivizumab (N=304)	Nirsevimab (N=614)	Palivizumab (N=206)	Nirsevimab (N=406)	Palivizumab (N=98)	Nirsevimab (N=208)
≥ 1 event	206 (67.8)	416 (67.8)	134 (65.0)	268 (66.0)	72 (73.5)	148 (71.2)
Occurring ≤ 1 day post any dose	13 (4.3)	30 (4.9)	9 (4.4)	21 (5.2)	4 (4.1)	9 (4.3)
Occurring ≤ 3 days post any dose	37 (12.2)	77 (12.5)	27 (13.1)	52 (12.8)	10 (10.2)	25 (12.0)
Occurring ≤ 7 days post any dose	78 (25.7)	151 (24.6)	50 (24.3)	103 (25.4)	28 (28.6)	48 (23.1)
Occurring ≤ 14 days post any dose	140 (46.1)	248 (40.4)	89 (43.2)	166 (40.9)	51 (52.0)	82 (39.4)
≥ 1 IP-related event	6 (2.0)	10 (1.6)	4 (1.9)	6 (1.5)	2 (2.0)	4 (1.9)
≥ 1 event of ≥ Grade 3 ^b	20 (6.6)	44 (7.2)	7 (3.4)	14 (3.4)	13 (13.3)	30 (14.4)
Occurring ≤ 1 day post any dose	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
Occurring ≤ 3 days post any dose	4 (1.3)	2 (0.3)	2 (1.0)	0	2 (2.0)	2 (1.0)
Occurring ≤ 7 days post any dose	5 (1.6)	6 (1.0)	3 (1.5)	1 (0.2)	2 (2.0)	5 (2.4)
Occurring ≤ 14 days post any dose	10 (3.3)	14 (2.3)	3 (1.5)	2 (0.5)	7 (7.1)	12 (5.8)
≥ 1 IP-related event of ≥ Grade 3 ^b	0	0	0	0	0	0
Any AE with outcome death	1 (0.3)	5 (0.8)	0	2 (0.5)	1 (1.0)	3 (1.4)
≥ 1 serious ^c event	31 (10.2)	68 (11.1)	11 (5.3)	28 (6.9)	20 (20.4)	40 (19.2)
≥ 1 serious ^c or ≥ Grade 3 ^b event	32 (10.5)	73 (11.9)	11 (5.3)	28 (6.9)	21 (21.4)	45 (21.6)
≥ 1 IP-related serious ^c event	0	0	0	0	0	0
≥ 1 AESI based on investigator assessments	0	2 (0.3)	0	1 (0.2)	0	1 (0.5)
≥ 1 AESI based on selected MedDRA PT codes	43 (14.1)	108 (17.6)	32 (15.5)	61 (15.0)	11 (11.2)	47 (22.6)
≥ 1 IP-related AESI based on selected MedDRA PT codes	1 (0.3)	2 (0.3)	1 (0.5)	1 (0.2)	0	1 (0.5)
≥ 1 IP-related skin reaction	2 (0.7)	2 (0.3)	1 (0.5)	1 (0.2)	1 (1.0)	1 (0.5)
≥ 1 NOCD	0	2 (0.3)	0	1 (0.2)	0	1 (0.5)
≥ 1 IP-related NOCD	0	0	0	0	0	0
≥ 1 event related to COVID-19	2 (0.7)	10 (1.6)	1 (0.5)	8 (2.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
≥ 1 confirmed COVID-19 ^d	2 (0.7)	9 (1.5)	1 (0.5)	7 (1.7)	1 (1.0)	2 (1.0)
≥ 1 suspected COVID-19	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0

^b Subjects with multiple events in the same category were counted once in that category. Subjects with events in > 1 category were counted once in each of those categories.

^c Grade 3: severe; Grade 4: life-threatening; Grade 5: fatal.

^d Serious adverse event criteria: death, life-threatening, required inpatient hospitalisation, prolongation of existing hospitalisation, persistent or significant disability/incapacity, important medical event, congenital anomaly/birth defect (in the offspring of the subject).

^e COVID-19 confirmed events include COVID-19 positive asymptomatic and symptomatic events.

AE = adverse event; AESI = adverse event of special interest; CHD = congenital heart disease; CLD = chronic lung disease; COVID-19 = coronavirus disease 2019; IP = investigational product; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NOCD = new onset chronic disease; PT = preferred term; wGA = weeks gestational age.

Opsummering af sikkerhed i spædbørn i særlig risiko

Baseret på Table XXIII og Table XXIV er der ikke noget der tyder på, at der er markant forskel på sikkerheden af clesrovimab og nirsevimab i spædbørn i særlig risiko.



9.1.5 Uønskede hændelser i den sundhedsøkonomiske model

Der forekom ikke nogen alvorlige hændelser blandt mere end 5% af deltagerne i CLEVER (jf. Appendix E), hvorfor ingen uønskede hændelser er inkluderet i den sundhedsøkonomiske model vedr. subpopulationen af spædbørn født til termin/sent præmature. Vi antager desuden, at uønskede hændelser forbundet med administration af nirsevimab er sammenligneligt med de uønskede hændelser forbundet med administration af clesrovimab, hvorfor vi ikke inkluderer uønskede hændelser i modellen for subpopulationerne af præmature spædbørn og spædbørn i særlig risiko.

Table 18 Uønskede hændelser anvendt i den sundhedsøkonomiske model

Uønskede hændelser	Intervention	Komparator	Kilde	Begrundelse
	Frekvens anvendt i den sundhedsøkonomiske model for intervention	Frekvens anvendt i den sundhedsøkonomiske model for komparator		
Uønsket hændelse, n (%)	NA	NA		

9.2 Sikkerhedsdata fra ekstern litteratur anvendt i den sundhedsøkonomiske model

Den sundhedsøkonomiske model indeholder ikke sikkerhedsdata, hvorfor afsnittet ikke er relevant.

Table 19 Uønskede hændelser, der forekommer hos mere end X % af patienter

Uønskede hændelser	Intervention (N=x)	Komparator (N=x)	Forskel, % (95 % CI)
NA			



10. Dokumentation af helbredsrelateret livskvalitet

Der er ikke indsamlet livskvalitetsdata i de inkluderede studier, hvorfor afsnit 10.1 ikke er udfyldt. Afsnit 10.2 og 10.3 beskriver det data, der ligger til grund for de anvendte *disutilities* i den sundhedsøkonomiske model.

Tabel 20 Oversigt over inkluderede instrumenter til helbredsrelateret livskvalitet

Måleinstrument	Kilde	Udnyttelse
NA		

10.1 Helbredsrelateret livskvalitet

10.1.1 Studiedesign og måleinstrument

N/A

10.1.2 Dataindsamling

N/A

Tabel 21 Mønster med manglende data og fuldførelse

Tidspunkt	Population for helbredsrelateret livskvalitet	Manglende værdier N (%)	Forventes at fuldføre N	Fuldførelse N (%)
	Antal patienter ved randomisering	Antal patienter, for hvem der mangler data (% af patienter ved randomisering)	Antal patienter "i risiko" på tidspunkt X	Antal patienter, der fuldførte (% af patienter der forventes at fuldføre)
NA				

10.1.3 Resultater for helbredsrelateret livskvalitet

N/A



Tabel 22 Sammenfattet statistik om helbredsrelateret livskvalitet [instrument 1]

Intervention		Komparator		Intervention vs. Komparator
N	Middelværdi (SE)	N	Middelværdi (SE)	Forskel (95 % CI) p-værdi
NA				

10.2 Nytteværdier anvendt i den sundhedsøkonomiske model

10.2.1 Beregning af nytteværdier

N/A

10.2.1.1 Mapping

N/A

10.2.2 Beregning af *disutility*-værdier

Den sundhedsøkonomiske model indeholder *disutility*-værdier forbundet med hvert af de forskellige udfald; RSV-H, RSV-ED og RSV-O samt RSV-RW. Da hverken CLEVER eller SMART inkluderer måling af helbredsrelateret livskvalitet, har vi anvendt *disutility*-værdier beregnet på baggrund af Mao et al. (2023) og Li et al. (2022) (1, 2).

I modellen er det muligt enten at inkludere et tab i kvalitetsjusterede leveår (QALY) per RSV-relateret besøg eller per patient. Da litteraturen opgør QALY-tabet per patient, der bliver indlagt eller har et lægebesøg pga. RSV, har vi anvendt denne metode til at estimere det samlede QALY-tab. Tabel 23 angiver de anvendte *disutility*-værdier.

10.2.3 Resultater af nytteværdier

Tabel 23 Oversigt over *disutility*-værdier

	QALY-tab	Instrument	Anvendt takst (værdi angivet)	Kommentarer
RSV-H	-0,0101	EQ-5D-3L-Y	Spanske EQ-5D-3L-Y vægte	Mao et al. (2023)
RSV-ED	-0,0063	EQ-5D-3L-Y	Spanske EQ-5D-3L-Y vægte	Mao et al. (2023)
RSV-O	-0,0063	EQ-5D-3L-Y	Spanske EQ-5D-3L-Y vægte	Mao et al. (2023)



	QALY-tab	Instrument	Anvendt takst (værdi angivet)	Kommentarer
RSV-RW	-0,0392	EQ-5D-3L-Y	UK	Li et al. (2022)

10.3 Nyttéværdier målt i andre studier end dem, der danner grundlag for relativ effekt

10.3.1 Studiedesign

Studiet af Mao et al. (2023) er et prospektivt kohortestudie udført i Holland, Storbritannien, Spanien og Finland med inklusion af 1041 raske spædbørn født til termin mellem juli 2017 og november 2019. Børnene blev fulgt fra fødslen indtil deres 1-års fødselsdag, og studiet dækker dermed over børnenes første RSV-sæson.

Studiet af Li et al. (2022) er et modelleringsstudie, der undersøger omkostnings-effektiviteten ved RSV-forebyggende tiltag i Norge.

10.3.2 Dataindsamling

Ved inklusion i studiet af Mao et al. (2023) udfyldte børnenes væрге et spørgeskema, der dækkede over baseline karakteristika såsom socio-økonomisk baggrund samt potentielle risikofaktorer. Under RSV-sæsonen blev værgerne kontaktet ugentligt, hvor de blev spurgt, hvorvidt børnene havde symptomer på luftvejsinfektion. Såfremt et barn havde symptomer, blev et næseskrab udført, og skrabet blev testet for RSV. Herefter blev værgerne bedt om at udfylde "pain/discomfort" og "sad" dimensionerne fra EQ-5D-3L-Y og EQ-5D-VAS spørgeskemaerne med udgangspunkt i deres børns tilstand for at opnå et mål for børnenes helbredsrelaterede livskvalitet. *Quality-adjusted life-days* (QALD) forbundet med RSV-tilfælde blev herefter beregnet ud fra en antagelse om, at børnenes baseline værdi for "pain/discomfort" og "sad" var den bedst mulige værdi.

Li et al. (2022) benytter estimater fra et hollandsk studie af Willems et al. (2007) (51), hvor de finder, at børn med tilbagevendende astmasymptomer har QALY tilsvarende 0,97 (SD = 0,07). Li et al. (2022) tilpasser herefter data til en gamma distribution for at kvantificere usikkerheden og estimere et årligt QALY-tab.

10.3.3 Resultater for helbredsrelateret livskvalitet

Mao et al. (2023) rapporterede gennemsnitlige QALD-tab for RSV-tilfælde, der resulterede i en hospitalsindlæggelse eller et lægebesøg samt for ikke-lægetilsete infektioner. Vi benytter estimatet for hospitalsindlæggelse for RSV-H og estimatet for lægebesøg for RSV-ED og RSV-O. Vi har desuden omregnet QALD-tabet til et QALY-tab ved at dividere QALD-tabet med 365,25 dage.

Li et al. (2022) estimerede et årligt QALY-tab på 0,0392 for tilbagevendende astmasymptomer, hvilket vi benytter som estimat for QALY-tab forbundet med tilbagevendende hvæsen.



10.3.4 Resultater for nytteværdier

Værdierne for QALY-tab er opsummeret i Tabel 23.

Tabel 24 Oversigt over nytteværdier (HSUV'er) [og disutility-værdier]

Resultater [95 % CI]	Instrument	Anvendt takst (værdi angivet)	Kommentarer
-------------------------	------------	--	-------------

NA

Tabel 25 Oversigt over litteraturbaserede nytteværdier (HSUV'er)

Resultater [95 % CI]	Instrument	Anvendt takst (værdi angivet)	Kommentarer
-------------------------	------------	--	-------------

NA



11. Ressourceforbrug og tilknyttede omkostninger

11.1 Lægemidler - intervention og komparator

Tabel 26 indeholder en oversigt over de lægemidler, der er inkluderet i modellen. For både clesrovimab og nirsevimab gælder, at 1 styks pakninger er inkluderet i modellen, da hvert spædbarn modtager 1 dosis. Modellen indeholder ikke lægemiddelspild, og vi antager, at der ikke forekommer hætteglasdeling, idet både clesrovimab og nirsevimab kommer i en *pre-filled syringe*, der indeholder dosis til ét spædbarn. Vi har desuden kun inkluderet den lave dosis af nirsevimab (50 mg), fordi vi antager, at spædbørn født til termin får nirsevimab administreret ved fødslen, hvormed langt størstedelen vil veje mindre end 5 kg. Det samme gør sig gældende for de for tidligt fødte spædbørn og spædbørn i øget risiko, der fødes i sæson. Da for tidligt fødte spædbørn typisk vil have en markant lavere fødselsvægt end spædbørn født til termin og deraf forventeligt også vil ligge i den lave ende af vægtskalaen efter nogle måneder (52), antager vi ligeledes, at spædbørn født præmaturot uden for sæson vil modtage den lave dosis af nirsevimab.

Tabel 26 Lægemidler anvendt i modellen

Lægemiddel	Dosis	Relativ dosisintensitet	Frekvens	Hætteglasdeling
Clesrovimab	105 mg (0,7 mL)	NA	1 dosis	Nej
Nirsevimab	50 mg (0,5 mL)	NA	1 dosis	Nej

11.2 Lægemidler - co-administration

N/A

11.3 Administrationsomkostninger

Da vi foreslår, at clesrovimab bliver administreret ved fødslen for spædbørn født til termin fra juli-marts, inkluderer vi ingen administrationsomkostninger i base-case analysen for denne subpopulation. Hvis indstillingerne i modellen ændres, så et catch-up program for spædbørn født uden for sæson undersøges, indgår en administrationsomkostning forbundet med injektion af clesrovimab og nirsevimab ved ambulant besøg på hospitalet. Administrationsomkostningerne indgår ligeledes i analysen af for tidligt fødte og spædbørn i risiko for de spædbørn, der fødes uden for sæson. Da administrationsomkostningen forbundet med hhv. clesrovimab og nirsevimab imidlertid er den samme, vil disse udligne hinanden.



Tabel 27 Administrationsomkostninger anvendt i modellen

Administrationstype	Frekvens	Enhedsomkostning [DKK]	DRG-kode	Reference
Ambulant administration af monoklonalt antistof (clesrovimab og nirsevimab)	1 gang	2.139,00	17MA98	DRG 2025 (45)

11.4 Omkostninger til sygdomshåndtering

Omkostninger forbundet med indlæggelse, respiratorbehandling, akut besøg i børnemodtagelse og besøg i almen praksis er inkluderet i modellen. Dertil er en omkostning forbundet med ét besøg i almen praksis pr. RSV-RW-tilfælde også inkluderet.

Tabel 28 Omkostninger til sygdomshåndtering anvendt i modellen

Aktivitet	Frekvens	Enhedsomkostning [DKK]	DRG-kode	Reference
RSV-H	Beregnet pba. incidens, jf. afsnit 8	27.025,00	04MA16	DRG 2025 (45)
RSV-H-ICU	Beregnet pba. incidens, jf. afsnit 8	101.684,00	DJ121 med tilføjelse af procedurekoden BGDA0	DRG 2025 (45)
RSV-ED	Beregnet pba. incidens, jf. afsnit 8	3.704,00	15MP15	DRG 2025 (45)
RSV-O	Beregnet pba. incidens, jf. afsnit 8	156,39	NA	Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger (53)
RSV-RW	Beregnet pba. incidens, jf. afsnit 8	156,39	NA	Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger (53)



11.5 Omkostninger forbundet med håndtering af uønskede hændelser

N/A

Table 29 Omkostning forbundet med håndtering af uønskede hændelser

DRG-kode	Enhedsomkostning/DRG-takst
NA	

11.6 Efterfølgende behandlingsomkostninger

N/A

Table 30 Lægemidler ved efterfølgende behandlinger

Lægemiddel	Dosis	Relativ dosisintensitet	Frekvens	Hætteglasdeling
NA				

11.7 Patientomkostninger

Tidsforbrug for én pårørende forbundet med hospitalsindlæggelse, akut besøg på børnemodtagelse og besøg i almen praksis er medtaget i modellen med en enhedsomkostning på 188 kr. pr. time (53). Tidsforbruget for en hospitalsindlæggelse blandt spædbørn født til termin eller sent præmaturot baserer sig på den gennemsnitlige indlæggelsestid på 3,4 dage (23). Resten af estimaterne for tidsforbruget er baseret på estimater fra Medicinrådets anbefaling vedr. nirsevimab til forebyggelse af RS-virus hos spædbørn (25). Dertil tillægges transportomkostninger på 140 kr. pr. hospitalsindlæggelse og besøg på børnemodtagelse (53).

Table 31 Patientomkostninger anvendt i modellen

Aktivitet	Tidsforbrug, spædbørn født til termin/sent præmaturot	Tidsforbrug, raske præmaturot spædbørn og spædbørn i særlig risiko
Hospitalsindlæggelse	3,4 dage	17,5 dage
Besøg på børnemodtagelse	12 timer	12 timer



Aktivitet	Tidsforbrug, spædbørn født til termin/sent præmature	Tidsforbrug, raske præmature spædbørn og spædbørn i særlig risiko
Besøg i almen praksis	1 time	1 time

11.8 Andre omkostninger (f.eks. omkostninger til hjemmesygeplejersker, omkostninger til ambulat rehabilitering og palliativ pleje)

N/A



12. Resultater

12.1 Oversigt over base case

Tabel 32 viser en oversigt over base case i modellen.

Tabel 32 Oversigt over base case

Funktion	Beskrivelse
Komparator	Spædbørn født til termin i juli-marts: placebo eller nirsevimab Spædbørn født for tidligt: nirsevimab Spædbørn i særlig risiko: nirsevimab
Modeltype	Beslutningstræmodel
Tidshorisont	12 måneder efter administration
Behandlingslinje	N/A
Måling og vurdering af helbredseffekter	Helbredsrelateret livskvalitet målt med EQ-5D-3L-Y målt i studiet af Mao et al. (2023) og Li et al. (2022) (1, 2)
Inkluderede omkostninger	Lægemedlomkostninger Administrationsomkostninger Omkostninger til sygdomshåndtering Patientomkostninger
Dosering af lægemiddel	Fast dosis
Gennemsnitlig tid i behandling	N/A
Parametrisk funktion for PFS	N/A
Parametrisk funktion for OS	N/A
Medtagelse af spild	Nej
Gennemsnitlig tid i models helbredstadier	N/A

12.1.1 Base case-resultater

Tabel 33 viser resultaterne for analysen, hvor vi sammenligner clesrovimab administreret ved fødslen med placebo for spædbørn født til termin i juli-marts. Som det fremgår af tabellen, er de inkrementelle omkostninger pr. spædbarn 4.813 kr., hvoraf størstedelen



af omkostningerne er relateret til lægemiddelpriisen. Ved godkendelse af clesrovimab til denne subpopulation vil der kunne forebygges 150 RSV-relaterede indlæggelser, herunder 53 indlæggelser med respiratorbrug. Det svarer til 0,0098 indlæggelser pr. spædbarn, der modtager clesrovimab. QALY-gevinsten pr. spædbarn estimeres til at være 0,0011, hvormed ICER'en er 4.344.696 DKK/QALY.

Tablet 33 Base case-resultater, diskonterede estimater: subpopulation af spædbørn født til termin i juli-marts sammenlignet med placebo

	Clesrovimab	Placebo	Forskel
Lægemiddelomkostninger	6.138 kr.	0 kr.	6.138 kr.
Omkostninger til sygdomshåndtering	663 kr.	1.635 kr.	-972 kr.
Administrationsomkostninger	0 kr.	0 kr.	0 kr.
Patientomkostninger	227 kr.	629 kr.	-353 kr.
Samlede omkostninger pr. spædbarn	7.078 kr.	2.265 kr.	4.813 kr.
RSV-H-noICU tilfælde for hele subpopulationen	71	168	-97
RSV-H-ICU tilfælde for hele subpopulationen	29	82	-53
Totale indlæggelser for hele subpopulationen	100	250	-150
Totale indlæggelser pr. spædbarn	0,0098	0,0245	0,0148
Totale QALYs pr. spædbarn	-0,0009	-0,0020	0,0011
Inkrementelle omkostninger pr. indlæggelse		326.161 kr. pr. indlæggelse	
Inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		4.344.696 kr. pr. QALY	

Table XXV viser resultaterne af analysen, hvor clesrovimab sammenlignes med nirsevimab for spædbørn født til termin i juli-marts med administration ved fødslen. Analysen udgør en omkostningsminimeringsanalyse, hvor den eneste forskel er lægemiddelpriisen. De inkrementelle omkostninger ved brug af clesrovimab i stedet for nirsevimab til denne subpopulation vil løbe op i 50 kr. pr. spædbarn.



Table XXV Base case-resultater, diskonterede estimater: subpopulation af spædbørn født til termin i juli-marts sammenlignet med nirsevimab

	Clesrovimab	Nirsevimab	Forskel
Lægemiddelomkostninger	6.138 kr.	6.088 kr.	50 kr.
Omkostninger til sygdomshåndtering	633 kr.	633 kr.	0 kr.
Administrationsomkostninger	0 kr.	0 kr.	0 kr.
Patientomkostninger	277 kr.	277 kr.	0 kr.
Samlede omkostninger pr. spædbarn	7.078 kr.	7.028 kr.	50 kr.
Inkrementelle omkostninger pr. spædbarn		50 kr.	

Table XXVI viser resultaterne fra analysen, hvor clesrovimab sammenlignes med nirsevimab for subpopulationerne af for tidligt fødte spædbørn og spædbørn i høj risiko. Analysen er udført for alle disse spædbørn og indstillet således, at spædbørn født i sæson modtager forebyggende behandling ved fødslen, mens spædbørn født uden for sæson modtager forebyggende behandling ved sæsonstart i oktober.

Table XXVI Base case-resultater, diskonterede estimater: subpopulationer af spædbørn født præmaturt og spædbørn i høj risiko sammenlignet med nirsevimab

	Clesrovimab	Nirsevimab	Forskel
Lægemiddelomkostninger	6.138 kr.	6.088 kr.	50 kr.
Omkostninger til sygdomshåndtering	977 kr.	977 kr.	0 kr.
Administrationsomkostning	491 kr.	491 kr.	0 kr.
Patientomkostninger	1.254 kr.	1.254 kr.	0 kr.
Samlede omkostninger pr. spædbarn	8.860 kr.	8.810 kr.	50 kr.
Inkrementelle omkostninger pr. spædbarn		50 kr.	



12.2 Følsomhedsanalyser

Analysen, hvor der sammenlignes med nirsevimab, er en omkostningsminimeringsanalyse, hvor det eneste parameter, der påvirker resultaterne, er lægemidlernes pris. Vi har derfor udelukkende præsenteret resultater af den deterministiske følsomhedsanalyse og den probabilistiske følsomhedsanalyse for subpopulationen af spædbørn født til termin, hvor clesrovimab sammenlignes med placebo.

12.2.1 Deterministiske følsomhedsanalyser

En one-way deterministisk følsomhedsanalyse er udført for at teste resultaternes robusthed over for ændring af et parameter ad gangen. Såfremt konfidensintervaller var tilgængelige, blev disse benyttet til at estimere parameterusikkerheden. I tilfælde af, at der ikke var tilgængelige konfidensintervaller, blev parameteret varieret med $\pm 10\%$ fra base-case værdien for estimering af parameterets standardafvigelse. De øvre og nedre grænser blev herefter fastsat som 97,5 og 2,5 percentilerne af de fordelinger, der blev anvendt i PSA'en (se Appendix G). Resultaterne fra følsomhedsanalysen for subpopulationen af spædbørn født til termin sammenlignet med placebo er vist i Tabel 34. Overordnet set var ICER'en mest følsom over for ændringer af clesrovimabs pris og effekt samt QALY-tabene relateret til RSV-O og RSV-ED. Resultaterne er vist for den samlede population og ikke per patient.

Tabel 34 Resultater af one-way følsomhedsanalyser

	Ændring (nedre / øvre)	Årsag/ baggrund/ kilde	Inkremen- telle omkostnin- ger (DKK) (nedre/ øvre)	Inkrementel effekt (QALY) (nedre/ øvre)	ICER (DKK/QALY) (nedre/ øvre)
Base case	-	-	49.132.194	11,31	4.344.696
Lægemiddelpris	4.994 / 7.398	+/-10% variation	37.455.339 / 61.995.117	11,31/ 11,31	3.312.127 / 4.344.696
QALY-tab for RSV-O	-0,00512 / - 0,00759	+/-10% variation	49.132.194 / 49.132.194	10,38 / 12,34	4.734.806 / 3.982.400
Effekt af clesrovimab	75,1% / 93,4%	(32, 36)	50.687.284 / 48.531.363	10,81 / 11,50	4.690.324 / 4.219.234
QALY-tab for RSV-ED	-0,00512 / - 0,00759	+/-10% variation	49.132.194 / 49.132.194	10,76 / 11,91	4.565.954 / 4.124.518
RSV-RW rate >37 GA	25,09% / -37,23%	+/-10% variation	49.133.585 / 49.130.726	10,96 / 11,68	4.483.075 / 4.207.666
QALY-tab for RSV-RW	-0,03189 / -0,04725	+/-10% variation	49.132.194 / 49.132.194	10,97 / 11,68	4.479.838 / 4.204.961



	Ændring (nedre / øvre)	Årsag/ baggrund/ kilde	Inkremen- telle omkostnin- ger (DKK) (nedre/ øvre)	Inkrementel effekt (QALY) (nedre/ øvre)	ICER (DKK/QALY) (nedre/ øvre)
QALY-tab for RSV-H	-0,00824 / - 0,01221	+/-10% variation	49.132.194 / 49.132.194	11,02 / 11,62	4.456.772 / 4.227.585
RSV-H incidens, 2 CA	2,91% / 4,31%	+/-10% variation	49.608.666 / 48.609.183	11,09 / 11,54	4.443.295 / 4.239.313
RSV-H incidens, 1 CA	2,91% / 4,31%	+/-10% variation	49.601.905 / 48.616.605	11,10 / 11,54	4.441.878 / 4.240.788
RSV-O incidens, 0 CA	2,91% / 4,31%	+/-10% variation	49.579.362 / 48.641.349	11,11 / 11,53	4.437.157 / 4.245.710

Figure VI viser et tornadodiagram for den deterministiske følsomhedsanalyse.

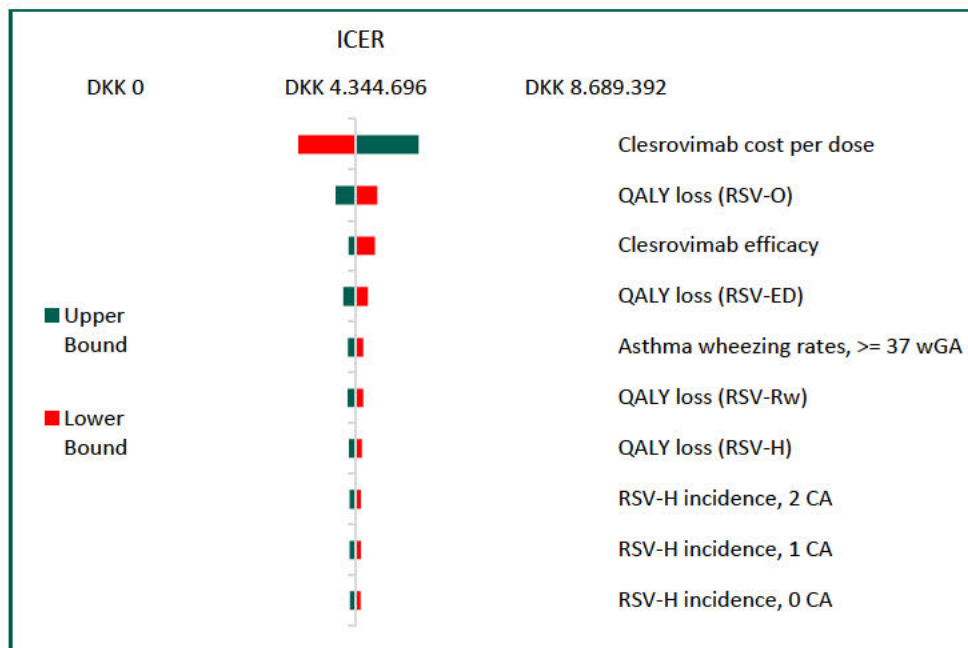


Figure VI Tornadodiagram

12.2.2 Probabilistiske følsomhedsanalyser

En probabilistisk følsomhedsanalyse med 1000 iterationer er blevet udført for subpopulationen af spædbørn født til termin, hvor clesrovimab sammenlignes med placebo. Analysens resultat var en gennemsnitlig ICER på 4.357.492. Figure VII viser et punktdiagram, Figure VIII viser en acceptabilitetskurve for omkostningseffektiviteten, og



Figure IX viser et konvergensplot. Overordnet set stemmer resultaterne af følsomhedsanalysen overens med resultatet af base-case analysen, hvor ICER'en var 4.344.696, hvilket er et udtryk for, at estimatet er robust.

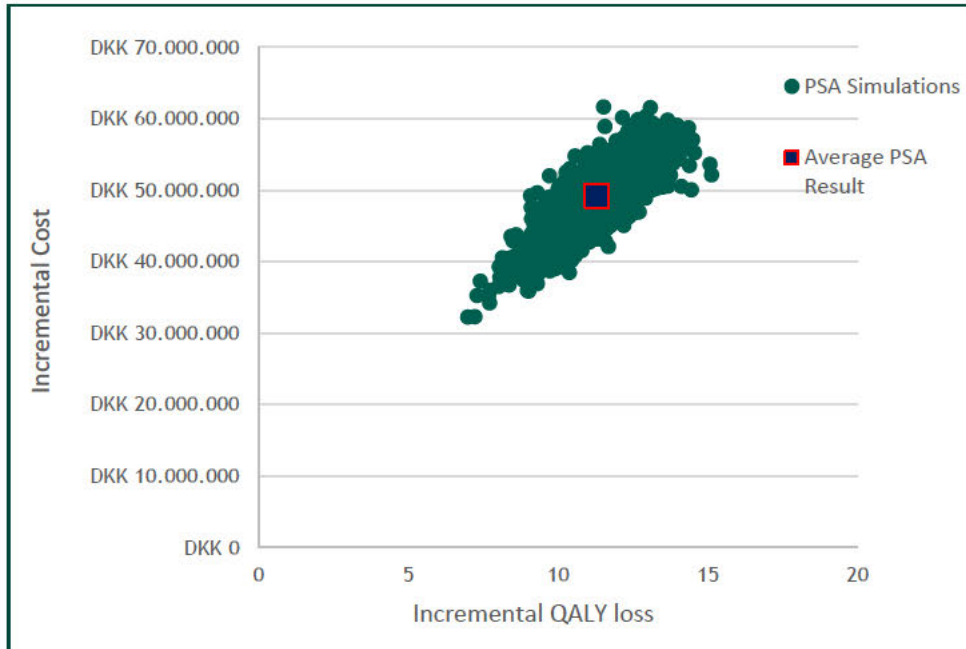


Figure VII Punktdiagram fra PSA

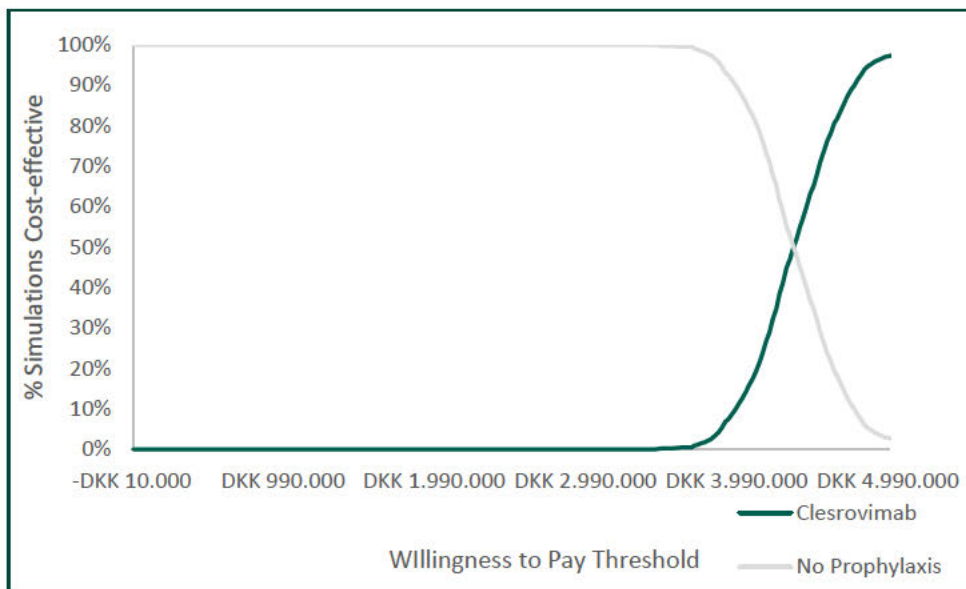


Figure VIII Acceptabilitetskurve for omkostningseffektiviteten fra PSA

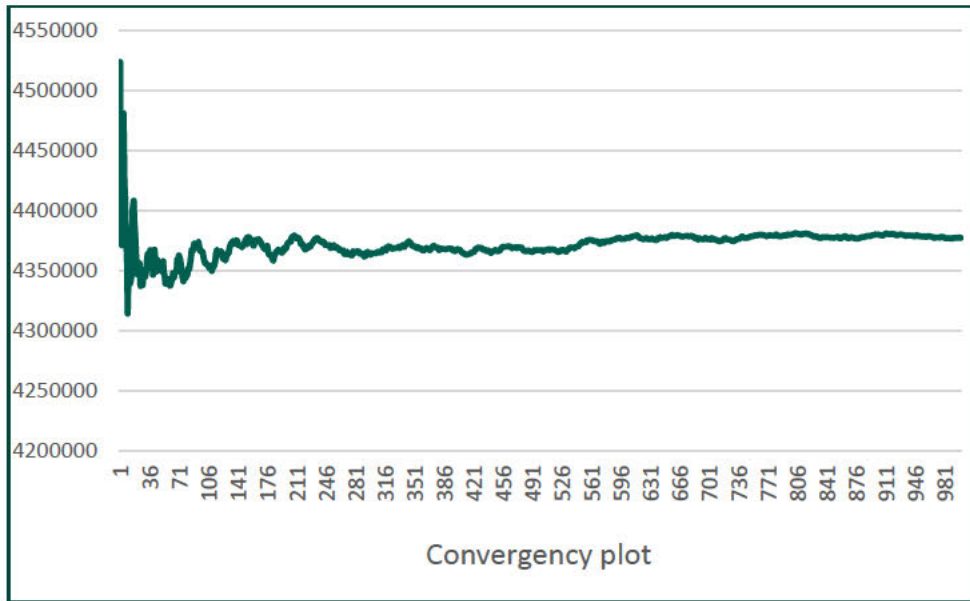


Figure IX Konvergensplot fra PSA



13. Budgetkonsekvensanalyse

Tabel 35 angiver antallet af spædbørn i subpopulationen af spædbørn født til termin i juli-marts, der forventes behandlet i løbet af den næste femårsperiode. År 1 dækker over 2026/27 RSV-sæsonen, år 2 over 2027/28 sæsonen, osv.. Antallet af spædbørn er desuden justeret efter en dækningsgrad på 80% i forhold til antallet af spædbørn, der er egnede til behandling angivet i Tabel 2. Tabel 36 angiver budgetkonsekvenserne for en anbefaling af clesrovimab sammenlignet med placebo, hvor det kan ses, at budgetkonsekvensen vil være 55.518.579 kr. i år 5 ved en anbefaling. Table XXVII angiver budgetkonsekvenserne for en anbefaling af clesrovimab sammenlignet med nirsevimab, hvor budgetkonsekvensen af en anbefaling i år 5 vil være 537.371 kr.

Antal patienter (herunder antagelser om markedsandel)

Tabel 35 Antal nye patienter, der forventes behandlet i løbet af den næste femårsperiode, hvis clesrovimab indføres (justeret for markedsandel): subpopulation af spædbørn født til termin fra juli-marts

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefaling					
Clesrovimab	10.208	10.390	10.533	10.654	10.747
Placebo/nirsevimab	0	0	0	0	0
Ikke-anbefaling					
Clesrovimab	0	0	0	0	0
Placebo/nirsevimab	10.208	10.390	10.533	10.654	10.747

Budgetkonsekvens

Tabel 36 Forventet budgetkonsekvens ved at anbefale clesrovimab til subpopulationen af spædbørn født til termin fra juli-marts sammenlignet med placebo

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Lægemidlet under overvejelse anbefales	69.426.821 kr.	70.661.254 kr.	71.639.419 kr.	72.456.272 kr.	73.094.653 kr.
Lægemidlet under overvejelse anbefales IKKE	16.694.120 kr.	16.990.948 kr.	17.226.154 kr.	17.422.571 kr.	17.576.074 kr.
Anbefalingens budgetkonsekvens	52.732.701 kr.	53.670.306 kr.	54.413.265 kr.	55.033.701 kr.	55.518.579 kr.



Table XXVII Forventet budgetkonsekvens ved at anbefale clesrovimab til subpopulationen af spædbørn født til termin fra juli-marts sammenlignet med nirsevimab

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Lægemidlet under overvejelse anbefales	69.426.821 kr.	70.661.254 kr.	71.639.419 kr.	72.456.272 kr.	73.094.653 kr.
Lægemidlet under overvejelse anbefales IKKE	68.916.415 kr.	70.141.772 kr.	71.112.746 kr.	71.923.594 kr.	72.557.282 kr.
Anbefalingens budgetkonsekvens	510.406 kr.	519.482 kr.	526.673 kr.	532.678 kr.	537.371 kr.

Table XXVIII angiver det forventede antal spædbørn i subpopulationerne af for tidligt fødte og spædbørn i særlig risiko, som vil modtage behandling i år 1-5 justeret for markedsandel og dækningsgrad. Table XXIX angiver budgetkonsekvenserne ved en anbefaling af clesrovimab til disse subpopulationer. Budgetkonsekvensen ved en anbefaling vil i år 5 være 115.501 kr.

Table XXVIII Antal nye patienter, der forventes behandlet i løbet af den næste femårsperiode, hvis clesrovimab indføres (justeret for markedsandel): subpopulationerne af for tidligt fødte spædbørn og spædbørn i særlig risiko

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefaling					
Clesrovimab	2.194	2.233	2.264	2.290	2.310
Nirsevimab	0	0	0	0	0
Ikke-anbefaling					
Clesrovimab	0	0	0	0	0
Nirsevimab	2.194	2.233	2.264	2.290	2.310



Table XXIX Forventet budgetkonsekvens ved at anbefale clesrovimab til subpopulationerne af for tidligt fødte spædbørn og spædbørn i særlig risiko sammenlignet med nirsevimab

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Lægemidlet under overvejelse anbefales	16.687.701 kr.	16.984.414 kr.	17.219.529 kr.	17.415.871 kr.	17.569.315 kr.
Lægemidlet under overvejelse anbefales IKKE	16.577.995 kr.	16.872.758 kr.	17.106.328 kr.	17.301.379 kr.	17.453.814 kr.
Anbefalingens budgetkonsekvens	109.705 kr.	111.656 kr.	113.202 kr.	114.492 kr.	115.501 kr.



14. Liste over eksperter

NA



15. Referencer

1. Mao Z, Li X, Dacosta-Urbieta A, Billard MN, 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*. 2023;41(16):2707-15.
2. Li X, Bilcke J, Vazquez Fernandez L, Bont L, Willem L, Wisloff T, et al. Cost-effectiveness of Respiratory Syncytial Virus Disease Prevention Strategies: Maternal Vaccine Versus Seasonal or Year-Round Monoclonal Antibody Program in Norwegian Children. *J Infect Dis*. 2022;226(Suppl 1):S95-S101.
3. Battles MB, McLellan JS. Respiratory syncytial virus entry and how to block it. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17(4):233-45.
4. Carvajal JJ, Avellaneda AM, Salazar-Ardiles C, Maya JE, Kalergis AM, Lay MK. Host Components Contributing to Respiratory Syncytial Virus Pathogenesis. *Front Immunol*. 2019;10:2152.
5. Gatt D, Martin I, AlFouzan R, Moraes TJ. Prevention and Treatment Strategies for Respiratory Syncytial Virus (RSV). *Pathogens*. 2023;12(2).
6. Kimberley DWB, E.; Lynfield, R.; Sawyer, M.H. Red book: 2021-2024 report of the Committee on Infectious Diseases. In: Itasca IAAoP, editor. 32nd edition 2021.
7. Chadha M, Hirve S, Bancej C, Barr I, Baumeister E, Caetano B, et al. Human respiratory syncytial virus and influenza seasonality patterns-Early findings from the WHO global respiratory syncytial virus surveillance. *Influenza Other Respir Viruses*. 2020;14(6):638-46.
8. Institut SS. Overvågning af RS-virus: Statens Serum Institut; 2025 [Available from: <https://www.ssi.dk/sygdomme-beredskab-og-forskning/sygdomsovervaagning/r/rs-virusovervaagning>].
9. Institut SS. RS-virus dashboard: Statens Serum Institut; 2025 [Available from: <https://experience.arcgis.com/experience/220fef27d07d438889d651cc2e00076c/page/RS-virus/>].
10. Caserta MJ, A. RSV: When It's More Than Just a Cold: American Academy of Pediatrics. *healthychildren.org*; 2025 [Available from: <https://www.healthychildren.org/English/health-issues/conditions/chest-lungs/Pages/RSV-When-Its-More-Than-Just-a-Cold.aspx>].
11. Association AL. RSV Symptoms and Diagnosis: American Lung Association; 2025 [Available from: <https://www.lung.org/lung-health-diseases/lung-disease-lookup/rsv/symptoms-diagnosis>].
12. Clinic M. Respiratory syncytial virus (RSV): Mayo Clinic; 2023 [Available from: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/respiratory-syncytial-virus/diagnosis-treatment/drc-20353104>].
13. Prevention CfDca. Diagnostic Testing for RSV: Center for Disease Control and Prevention; 2024 [Available from: <https://www.cdc.gov/rsv/hcp/clinical-overview/diagnostic-testing.html>].
14. Onwuchekwa C, Atwell J, Moreo LM, Menon S, Machado B, Siapka M, et al. Pediatric Respiratory Syncytial Virus Diagnostic Testing Performance: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Infect Dis*. 2023;228(11):1516-27.
15. Agency UHS. What is RSV and is there a vaccine? : UK Health Security Agency; 2024 [Available from: <https://ukhsa.blog.gov.uk/2024/07/17/what-is-rsv-and-is-there-a-vaccine/>].
16. Agency UHS. Respiratory syncytial virus (RSV): symptoms, transmission, prevention, treatment: UK Health Security Agency; 2021 [Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/respiratory-syncytial-virus-rsv-symptoms->



[transmission-prevention-treatment/respiratory-syncytial-virus-rsv-symptoms-transmission-prevention-treatment.](#)

17. Mazur NI, Caballero MT, Nunes MC. Severe respiratory syncytial virus infection in children: burden, management, and emerging therapies. *Lancet*. 2024;404(10458):1143-56.
18. Prevention CfDca. Clinical Overview of RSV: Center for Disease Prevention and Control; 2025 [Available from: <https://www.cdc.gov/rsv/hcp/clinical-overview/index.html>].
19. Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med*. 2009;360(6):588-98.
20. Zar HJ, Cacho F, Kootbodien T, Mejias A, Ortiz JR, Stein RT, Hartert TV. Early-life respiratory syncytial virus disease and long-term respiratory health. *Lancet Respir Med*. 2024;12(10):810-21.
21. Feikin DR, Karron RA, Saha SK, Sparrow E, Srikantiah P, Weinberger DM, Zar HJ. The full value of immunisation against respiratory syncytial virus for infants younger than 1 year: effects beyond prevention of acute respiratory illness. *Lancet Infect Dis*. 2024;24(5):e318-e27.
22. Allinson JP, Chaturvedi N, Wong A, Shah I, Donaldson GC, Wedzicha JA, Hardy R. Early childhood lower respiratory tract infection and premature adult death from respiratory disease in Great Britain: a national birth cohort study. *Lancet*. 2023;401(10383):1183-93.
23. Sundhedsstyrelsen. Forebyggelse af RSV-sygdom hos spædbørn: Fagligt grundlag. Islands Brygge 67, 2300 København S: Sundhedsstyrelsen; 2025 22/05/2025.
24. Statistik D. FRDK125: Befolkningsfremskrivning 2025 for hele landet efter herkomst, køn og alder. 2025-2030. 0-årige.: Danmarks Statistik; 2025 [Available from: <https://www.statistikbanken.dk/20017>].
25. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedr. nirsevimab til forebyggelse af RSV-virus hos spædbørn. Medicinrådet; 2025 30. januar 2025.
26. Viuff ACS, C. ; Vittrup, D.M. ; Buchwald, F. ; Idorn, L. ; Jensen, L. ; Stensballe, L.G. ; von Linstow, M.L. ; Holm, M. ; Jacobsen, T. ; Hartling, U. RSV-profylakse. Dansk Pædiatrisk Selskab; 2023.
27. HUS. Prevention of RSV disease in babies starts at HUS hospitals 2025 [Available from: <https://www.sttinfo.fi/tiedote/71416731/prevention-of-rsv-disease-in-babies-starts-at-hus-hospitals?publisherId=23980819&lang=en>].
28. NT-Rådet. Beyfortus (nirsevimab) för prevention av sjukdom orsakad av respiratoriskt syncytialvirus (RSV). NT-Rådet; 2025.
29. LLC MSD. Produktresumé. Enflonsia. 2025.
30. eSundhed. Nyfødte og fødsler (1997-): Udvikling: Antal fødsler i pct. Fordelt på år og graviditetslængde. År 2023. 2025 [Available from: <https://www.esundhed.dk/Emner/Graviditet-foedsler-og-boern/Nyfoedte-og-foedsler-1997->].
31. Steurer MA, Baer RJ, Keller RL, Oltman S, Chambers CD, Norton ME, et al. Gestational Age and Outcomes in Critical Congenital Heart Disease. *Pediatrics*. 2017;140(4).
32. Zar HJ, Simoes EAF, Madhi SA, Ramilo O, Senders SD, Shepard JS, et al. Clesrovimab for Prevention of RSV Disease in Healthy Infants. *N Engl J Med*. 2025.
33. Muller WJ, Madhi SA, Seoane Nunez B, Baca Cots M, Bosheva M, Dagan R, et al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Term and Late-Preterm Infants. *N Engl J Med*. 2023;388(16):1533-4.
34. Simoes EAF, Madhi SA, Muller WJ, Atanasova V, Bosheva M, Cabanas F, et al. Efficacy of nirsevimab against respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in preterm and term infants, and pharmacokinetic extrapolation to infants with



- congenital heart disease and chronic lung disease: a pooled analysis of randomised controlled trials. *Lancet Child Adolesc Health*. 2023;7(3):180-9.
35. LLC MSD. BARDS Health Technology Assessment Statistical Report Compound: MK-1654. Protocol: 004. Indirect Treatment Comparison of Clesrovimab (MK-1654) vs Nirsevimab by Gestational Age. DATA ON FILE - CONFIDENTIAL. Merck Sharp & Dohme LLC; 2025.
36. Zar HJ, Bont LJ, Manzoni P, Munoz FM, Ramilo O, Chen PY, et al. Clesrovimab in Infants and Children at Increased Risk for Severe RSV Disease. *N Engl J Med*. 2025.
37. Domachowske J, Madhi SA, Simoes EAF, Atanasova V, Cabanas F, Furuno K, et al. Safety of Nirsevimab for RSV in Infants with Heart or Lung Disease or Prematurity. *N Engl J Med*. 2022;386(9):892-4.
38. Agency EM. CHMP assessment report. Enflonsia. EMEA/H/C/006497/0000. European Medicines Agency; 2025.
39. LLC MSD. Clinical Study Report: A Phase 2b/3 Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MK-1654 in Healthy Pre-Term and Full-Term Infants. Rahway, NJ, USA: Merck Sharp & Dohme LLC; 2024 2024. Contract No.: P004V01MK1654.
40. Agency EM. CHMP assessment report. Beyfortus. EMEA/H/C/005304/0000. European Medicines Agency; 2022.
41. Jensen A, Simoes EAF, Bohn Christiansen C, Graff Stensballe L. Respiratory syncytial virus and influenza hospitalizations in Danish children 2010-2016. *Vaccine*. 2021;39(30):4126-34.
42. Lively JY, Curns AT, Weinberg GA, Edwards KM, Staat MA, Prill MM, et al. Respiratory Syncytial Virus-Associated Outpatient Visits Among Children Younger Than 24 Months. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2019;8(3):284-6.
43. Li X, Hodgson D, Flaig J, Kieffer A, Herring WL, Beyhaghi H, et al. Cost-Effectiveness of Respiratory Syncytial Virus Preventive Interventions in Children: A Model Comparison Study. *Value Health*. 2023;26(4):508-18.
44. Schauer U, Hoffjan S, Bittscheidt J, Kochling A, Hemmis S, Bongartz S, Stephan V. RSV bronchiolitis and risk of wheeze and allergic sensitisation in the first year of life. *Eur Respir J*. 2002;20(5):1277-83.
45. Sundhedsdatastyrelsen. Interaktiv DRG: Sundhedsdatastyrelsen; 2025 [Available from: <https://casemix360.solutions.iqvia.com/InteractiveProd>].
46. Organisation PL. Honorartabel. Dagtid. Overenskomst om almen praksis. 1. oktober 2025 til 1. april 2026.: Praktiserende Lægers Organisation; 2025.
47. Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, Baca Cots M, Bosheva M, Madhi SA, et al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. *N Engl J Med*. 2022;386(9):837-46.
48. Griffin MP, Yuan Y, Takas T, Domachowske JB, Madhi SA, Manzoni P, et al. Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. *N Engl J Med*. 2020;383(5):415-25.
49. LLC MSD. BARDS Health Technology Assessment Statistical Report Compound: MK-1654. Protocol: 004. Analysis of Adverse Events. DATA ON FILE - CONFIDENTIAL. Merck Sharp & Dohme LLC; 2025.
50. LLC MSD. BARDS Health Technology Assessment Statistical Report Compound: MK-1654. Protocol: 007. Analysis of Adverse Events. DATA ON FILE - CONFIDENTIAL. Merck Sharp & Dohme LLC; 2025.
51. Willems DC, Joore MA, Hendriks JJ, Wouters EF, Severens JL. Cost-effectiveness of a nurse-led telemonitoring intervention based on peak expiratory flow measurements in asthmatics: results of a randomised controlled trial. *Cost Eff Resour Alloc*. 2007;5:10.
52. Sundhedsstyrelsen. Monitorering af vækst hos 0-5-årige børn. Sundhedsstyrelsen; 2015.
53. Medicinrådet. Værdisætning af enhedsomkostninger. Medicinrådet; 2024.



Appendix A. Studiekarakteristika

I tabellen herunder ses karakteristika for clesrovimab-studierne. For nirsevimab-studierne henviser vi til Medicinrådets vurderingsrapporter og den bagvedliggende ansøgning.

Tablet 37 Vigtigste karakteristika for inkluderede studier

Studienavn: CLEVER		NCT-nummer: NCT04767373	
Formål	CLEVER studiet havde til formål at evaluere effektiviteten, sikkerheden og farmakokinetikken af clesrovimab til forebyggelse af en bred vifte af RSV-sygdomme hos raske for tidligt fødte og fuldbårne spædbørn.		
Publikationer – titel, forfatter, tidsskrift, år	Zar HJ et al. Clesrovimab for Prevention of RSV Disease in Healthy Infants. New Engl J Med Sept 17, 2025.		
Studietype og -design	Fase 2b/3 dobbeltblindt, randomiseret, placebokontrolleret studie til evaluering af effektiviteten og sikkerheden af clesrovimab hos raske for tidligt fødte og fuldbårne spædbørn.		
Antal forsøgsdeltagere (N)	3614 deltagere. 2411 i clesrovimabarmen og 1202 i placeboarmen.		
Primære inklusionskriterier	<p>Sund dreng eller pige, født for tidligt (uge ≥ 29 - <35), eller sen præmatur eller til termin (\geq uge 35).</p> <p>Kun for fase 2b-kohorten: Kronologisk alder >2 uger op til 1 år og på vej ind i deres første RSV-sæson på tidspunktet for indhentning af dokumenteret informeret samtykke.</p> <p>Kun for fase 3-kohorten: Kronologisk alder fra fødslen op til 1 år og indtræden i deres første RSV-sæson på tidspunktet for indhentning af dokumenteret informeret samtykke.</p> <p>Kun for deltagere i Sydkorea: Kropsvægt ≥ 2 kg.</p>		
Primære eksklusionskriterier	<p>Anbefales at modtage palivizumab i henhold til lokale retningslinjer.</p> <p>Kendt overfølsomhed over for en hvilken som helst komponent i clesrovimab.</p> <p>Blødningsforstyrrelse, der kontraindikerer intramuskulær administration.</p> <p>Nylig sygdom med rektal temperatur ≥ 38.1 °C eller aksillær temperatur ≥ 37.8 °C inden for 72 timer før dosering.</p> <p>Modtaget nogen vaccine eller mAb til forebyggelse af RSV.</p> <p>Deltager i øjeblikket i eller har deltaget i en interventionel klinisk undersøgelse med et forsøgsstof eller udstyr på et hvilket som helst</p>		



Studienavn: CLEVER		NCT-nummer: NCT04767373	
		tidspunkt før første dosisadministration eller mens du deltager i denne undersøgelse.	
Intervention		Deltagerne modtog en intramuskulær injektion af clesrovimab 105 mg.	
Komparator(er)		Deltagerne modtog en intramuskulær injektion af saltvand (0,9 % natriumkloridopløsning).	
Opfølgningstid		Effekt og sikkerhed af intervention blev undersøgt efter 150 og 180 dage, svarende til 5 og 6 måneder. Første 1350 deltagere blev fulgt til dag 515. Resterende deltagere blev fulgt til dag 365. Primært for at undersøge sikkerhed og evt. effekt af intervention på 2. RSV-sæson.	
Bruges studiet i den sundhedsøkonomiske model?		Ja.	
Primære, sekundære og eksplorative endepunkter		Primære endepunkter: At evaluere effekten af clesrovimab sammenlignet med placebo vurderet ud fra forekomsten af RSV-associeret MALRI (ambulant og indlagt) fra dag 1 til dag 150 efter dosis. At evaluere sikkerheden og tolerabiliteten af clesrovimab sammenlignet med placebo, vurderet ud fra andelen af deltagere, der oplever bivirkninger (AEs). Sekundære endepunkter: At evaluere effekten af clesrovimab sammenlignet med placebo, vurderet ud fra forekomsten af RSV-associeret hospitalsindlæggelse fra dag 1 til dag 150 efter dosering. At estimere effekten af clesrovimab sammenlignet med placebo, vurderet ud fra forekomsten af RSV-associeret MALRI (ambulant og indlagt) fra dag 1 til dag 180 efter dosering. Eksplorative endepunkter: RSV-relateret hospitalsindlæggelse fra dag 1 til dag 180 efter dosis RSV-relateret alvorlig MALRI (ambulant og indlagt) fra dag 1 til dag 150 efter dosis RSV-relateret LRI-hospitalsindlæggelse fra dag 1 til dag 150 efter dosis og fra dag 1 til dag 180 efter dosis RSV-relateret ARI fra dag 1 til dag 150 efter dosis og fra dag 1 til dag 180 efter dosis Posthoc analyse: At evaluere effekten af clesrovimab sammenlignet med placebo vurderet ud fra forekomsten af RSV-relateret MALRI (ambulant og	



Studienavn: CLEVER

NCT-nummer: NCT04767373

indlagt), der krævede ≥ 2 indikatorer for LRI/alvorlighed, fra dag 1 til dag 150 efter dosis sammenlignet med placebo.

At evaluere effekten af clesrovimab sammenlignet med placebo vurderet ud fra forekomsten af RSV-relateret MALRI (ambulant og indlagt), der krævede ≥ 2 indikatorer for LRI/alvorlighed, fra dag 1 til dag 180 efter dosis sammenlignet med placebo.

Analysemetode

Den primære effektivitets-hypotese blev evalueret ved at beregne effektiviteten af clesrovimab sammenlignet med placebo med hensyn til målet for RSV-MALRI dag 1 til 150 efter dosering. P-værdien for testning af den primære hypotese om at effektiviteten var $>25\%$; estimering af 95% CI for effektivitet var baseret på den modificerede Poisson-regression med robust varians foreslået af Zou. Analyserne af de sekundære effektivitetsmål blev udført på en lignende måde.

For de centrale sikkerhedsanalyser blev der ikke på forhånd identificeret kliniske hændelser i denne undersøgelse som Tier 1-hændelser. Tier 2-hændelser identificeret i denne undersøgelse omfattede enhver AE; enhver SAE; enhver interventionsrelateret AE; enhver alvorlig og interventionsrelateret AE; dødsfald; rapporterede injektionssteds-AE'er; rapporteret daglig kropstemperatur; rapporterede systemiske AE'er; anafylaksi/overfølsomhed AESI; anafylaksi/overfølsomhed AESI relateret til undersøgelsesintervention; udslæt AESI; udslæt AESI relateret til undersøgelsesintervention; ikke-alvorlige AE'er; og AE'er efter systemorgan-klasse observeret hos $\geq 1\%$ af deltagerne i mindst én gruppe. Estimer af 95% CI for forskelle mellem interventionsgrupper i procentdelen af deltagere med hændelser blev beregnet ved hjælp af Miettinen og Nurminen metoden.

Undergruppeanalyser

Børn < 5 kg
Børn ≥ 5 kg.
Børn < 6 mdr.
Børn ≥ 6 mdr.
Børn født uge ≥ 29 - < 35
Børn født \geq uge 35
Effekt på RSV type A og B

Andre relevante oplysninger

Studienavn: SMART

NCT-nummer: NCT 04938830

Formål

SMART er et igangværende fase 3-forsøg, der er designet til at evaluere sikkerheden, tolerabiliteten, effekten og farmakokinetikken af



Studienavn: SMART	NCT-nummer: NCT 04938830
	clesrovimab til forebyggelse af en bred vifte af RSV-sygdomme hos spædbørn og børn med øget risiko for alvorlig RSV-sygdom. Undersøgelsen forventes afsluttet i oktober 2025.
Publikationer – titel, forfatter, tidsskrift, år	Zar HJ et al. Clesrovimab in Infants and Children at Increased Risk for Severe RSV Disease. New Engl J Med Sept 17, 2025.
Studietype og -design	Et fase 3, multicenter, randomiseret, delvist blindet, palivizumab-kontrolleret forsøg til evaluering af sikkerhed, effekt og farmakokinetik af clesrovimab hos spædbørn og børn med øget risiko for alvorlig RSV-sygdom. Denne undersøgelse er i gang; de resultater, der præsenteres, er baseret på data, der var tilgængelige frem til skæringsdatoen 5/2-2024 for deltagere, der blev tilmeldt inden 21/12-2023, og som havde mindst 42 dages sikkerhedsdata tilgængelige i RSV-sæson 1.
Antal forsøgsdeltagere (N)	Det planlagte antal deltagere i denne undersøgelse er cirka 1000. På datoen for denne interimanalyse var 901 deltagere randomiseret (450 i clesrovimab-gruppen, 451 i palivizumab-gruppen)..
Primære inklusionskriterier	Spædbørn under 1 år, som havde øget risiko for alvorlig RSV-sygdom og blev anbefalet at få palivizumab i overensstemmelse med nationale eller lokale retningslinjer eller anbefalinger fra fagfolk, blev inkluderet i studiet.
Primære eksklusionskriterier	Behov for mekanisk ventilation på indskrivningstidspunktet. Forventet levetid på mindre end seks måneder. Lever- eller nyredysfunktion eller kronisk anfaldsforstyrrelse Indlagt på randomiseringstidspunktet, medmindre udskrivelse forventes inden for syv dage efter randomisering. Alvorlig immundefekt eller er alvorligt immunkompromitteret Overfølsomhed over for nogen komponent af clesrovimab eller palivizumab.
Intervention	Deltagerne modtog en intramuskulær injektion af clesrovimab: 105 mg (enkeldosis i RSV-sæson et), saltvand dag 28 for at holde blandingen. 210 mg (enkeldosis i RSV-sæson to).
Komparator(er)	Deltagerne modtog en intramuskulær injektion af palivizumab (vægtbaseret dosering 15 mg/kg) i RSV-sæson et, 3-5 doser afhængigt af længden af RSV-sæson.
Opfølgningstid	Planlagt interimanalyse udført, efter at mindst 600 deltagere havde gennemført 240 dages sikkerhedsopfølgning i sæson et. Det igangværende forsøg vil fortsætte, indtil alle 1.000 deltagere er blevet tilmeldt og har gennemført alle opfølgingsvurderinger i henhold



Studienavn: SMART

NCT-nummer: NCT 04938830

til protokollen: 12 måneder efter indledende dosis i RSV sæson et og seks måneder efter dosis i RSV sæson to.

Bruges studiet i den sundhedsøkonomiske model?

Nej

Primære, sekundære og eksploratoriske endepunkter

Primære endepunkter:

Evaluere sikkerheden og tolerabiliteten af clesrovimab sammenlignet med palivizumab i RSV-sæson 1 vurderet ved andelen af deltagere, der oplever AEs.

Sekundære endepunkter:

At estimere effektiviteten af clesrovimab sammenlignet med palivizumab vurderet ud fra forekomsten af RSV-associeret MALRI (ambulant og indlagt) fra dag 1 til dag 150 efter dosis 1 i RSV Sæson 1.

At estimere forekomsten af RSV-associerede hospitalsindlæggelser fra dag 1 til dag 150 efter dosis 1 i RSV Sæson 1 i clesrovimab- og palivizumab-grupperne.

At beskrive serum PK-koncentrationen af clesrovimab på dag 7, 150 og 240 efter doseringen i RSV Sæson 1.

At beskrive sikkerheden af clesrovimab administreret i RSV Sæson 2 vurderet ud fra andelen af deltagere, der oplever bivirkninger (AEs).

At beskrive serum PK-koncentrationen af clesrovimab på dag 7 og 150 efter dosering i RSV Sæson 2.

Analysemetode

Et estimat og 95 % CI for effektiviteten af clesrovimab sammenlignet med palivizumab med hensyn til RSV-associerede MALRI-dage fra dag 1 til dag 150 efter dosis 1 i RSV-sæson 1 blev beregnet ved hjælp af den modificerede Poisson-regression med robust variansmetode foreslået af Zou.

Estimater og de præcise 95 % CIs for forekomsten af RSV-associerede indlæggelser fra dag 1 til dag 150 efter dosis 1 i RSV-sæson 1 i clesrovimab- og palivizumab-grupperne blev beregnet ved hjælp af Chi-square-fordelingen for Poisson-variabelmetoden.

Individuelle koncentrationsværdier for hver PK-prøve der blev indsamlet blev opsummeret efter tidsinterval.

For de centrale sikkerhedsanalyser blev der ikke på forhånd identificeret kliniske hændelser i denne undersøgelse som Tier 1-hændelser. Tier 2-hændelser identificeret i denne undersøgelse omfattede enhver AE, enhver SAE, enhver interventionsrelateret AE, enhver alvorlig og interventionsrelateret AE, seponering af lægemiddel på grund af AE, dødsfald, rapporterede injektionssteds-AE'er, rapporteret daglig kropstemperatur, rapporterede systemiske AE'er, anafylaksi/overfølsomhed AESI, anafylaksi/overfølsomhed AESI relateret til undersøgelsesintervention, udslæt AESI, udslæt AESI relateret til undersøgelsesintervention, ikke-alvorlige AE'er, og AE'er



Studienavn: SMART

NCT-nummer: NCT 04938830

efter systemorgan-klasse observeret hos ≥ 1 % af deltagerne i mindst én af interventionsgrupperne.

Estimer og 95 % CIs for forskelle mellem interventionsgrupperne i procentdelen af deltagere med hændelser blev beregnet ved hjælp af den ustratificerede Miettinen og Nurminen metode.

Undergruppeanalyser

Børn med CLD

Børn med CHD

Børn født uge < 29 med hverken CLD eller CHD

Børn født \geq uge 29 med hverken CLD eller CHD

**Andre relevante
oplysninger**



Appendix B. Resultater vedr. effekt pr. studie

Tabel 38 Resultater vedr. effekt per studie

Resultater af CLEVER (NCT04767373)											
Effektmål	Studiearm	N	n (%)	Estimeret absolut forskel i effekt			Observeret effekt (%)			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Reference
				Forskel (%-point)	95 % CI	P-værdi	Efficacy	95 % CI	P-værdi		
Lægetilsete RSV-infektioner dag 1-150 (primært effektmål)	Clesrovimab	2398	60 (2,6)	3,9	NA	NA	RRR: 60,4%	44,1; 71,9	<0,001	Estimat og 95 % konfidensinterval for effekt blev beregnet ud fra en modificeret Poisson-regression med robust variansmetode. For RSV-associeret MALRI-endepunkt omfattede modellen følgende kovariater: halvkugle	Zar et al
	Placebo	1201	74 (6,5)								
- For tidligt fødte (≥ uge 29 til < uge 35)	Clesrovimab	417	9 (2,2)	8,8	NA	NA	RRR: 79,8%	55,5; 90,8	NA		
	Placebo	208	21 (11,0)								



Resultater af CLEVER (NCT04767373)											
Effekt mål	Studiearm	N	n (%)	Estimeret absolut forskel i effekt			Observeret effekt (%)			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Reference
				Forskel (%-point)	95 % CI	P-værdi	Efficacy	95 % CI	P-værdi		
- Født til termin eller sent præmature (≥ uge 35)	Clesrovimab	1981	51 (2,6)	3,0	NA	NA	RRR: 52,6%	30,3; 67,8	NA	ved randomisering, gestationsaldergruppe og aldersgruppe ved randomisering. For analyser efter RSV-type indeholdt modellen kun behandlingstildeling. Énsidet p-værdi blev estimeret ved en eksakt metode. Det statistiske kriterium for succes kræver, at den nedre grænse for 95 % konfidensintervallet	
	Placebo	993	53 (5,6)								
Hospitalsindlæggelser som følge af RSV-infektion dag 1-150 (sekundært effekt mål)	Clesrovimab	2398	9 (0,4)	2,0	NA	NA	RRR: 84,2%	66,6; 92,6	p<0.001		
	Placebo	1201	28 (2,4)								
- For tidligt fødte (≥ uge 29 til < uge 35)	Clesrovimab	417	3 (0,7)	4,8	NA	NA	RRR: 86,8%	52,6; 96,3	NA		
	Placebo	208	11 (5,5)								



Resultater af CLEVER (NCT04767373)											
Effekt mål	Studiearm	N	n (%)	Estimeret absolut forskel i effekt			Observeret effekt (%)			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Reference
				Forskel (%-point)	95 % CI	P-værdi	Efficacy	95 % CI	P-værdi		
- Født til termin eller sent præmature (≥ uge 35)	Clesrovimab	1981	6 (0,3)	1,4	NA	NA	RRR: 82,5%	55,6; 93,1	NA	for effekt er over 25 %.	
	Placebo	993	17 (1,7)								



Resultater af CLEVER (NCT04767373)											
Effekt mål	Studiearm	N	n (%)	Estimeret absolut forskel i effekt			Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
				Forskel	95 % CI	P-værdi	Forskel	95 % CI	P-værdi		
Lægetilsete RSV-infektioner dag 1-150 (post-hoc)	Clesrovimab	2398	10 (0,4%)	3,0%-point	NA	NA	RRR: 88,0%	76,1;94,0	NA	The estimated efficacy and 95% confidence intervals were calculated on the basis of modified Poisson regression with robust variance proposed by Zou, including gestational age, geographic hemisphere, and chronologic age as covariates. For tertiary endpoints and subgroups, the model included only the trial-group assignment. If the model did not converge or if a confidence interval could not be estimated with the use of the modified Poisson method, an exact binomial method proposed by Chan and Bohidar, along with Blaker's confidence interval, was used. Efficacy	Zar et al
	Placebo	1201	41 (3,4%)								



Resultater af CLEVER (NCT04767373)																	
Effekt mål	Studiearm	N	n (%)	Estimeret absolut forskel i effekt			Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer						
				Forskel	95 % CI	P-værdi	Forskel	95 % CI	P-værdi								
For tidligt født (≥ uge 29 til < uge 35)	Clesrovimab	417	3 (0,7)	5,6%-point	NA	NA	RRR: 88,9%	63,1; 97,3	NA	<i>was calculated as 1 minus the relative risk (as estimated with the Poisson model) and is expressed as a percentage. Incidence rates were calculated as the number of cases during the follow-up period divided by the total follow-up time, multiplied by 5 to obtain the 5-month rate.</i>	Zar et al						
	Placebo	208	13 (6,3)									Født til termin eller sent præmature (≥ uge 35)	Clesrovimab	1981	7 (0,4)	2,4%-point	NA
Født til termin eller sent præmature (≥ uge 35)	Clesrovimab	1981	7 (0,4)	2,4%-point	NA	NA	RRR: 87,7%	71,4; 95,1	NA		Zar et al						
	Placebo	993	28 (2,8)														



Resultater af CLEVER (NCT04767373)											
Effektmål	Studiearm	N	n (%)	Estimeret absolut forskel i effekt			Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
				Forskel	95 % CI	P-værdi	Forskel	95 % CI	P-værdi		
Hospitalsindlæggelser som følge af RSV i nedre luftveje (tertiært effektmål)	Clesrovimab	2398	5 (0,2%)	2,0%-point	NA	NA	RRR: 90,9%	76,2; 96,5	NA	Som ovenfor	Zar et al
	Placebo	1201	27 (2,2%)								
For tidligt fødte (≥ uge 29 til < uge 35)	Clesrovimab	417	1 (0,2)	4,6 %-point	NA	NA	RRR: 95,2%	67,6; 99,8	NA	Som ovenfor	Zar et al
	Placebo	208	10 (4,8)								
Født til termin eller sent præmature (≥ uge 35)	Clesrovimab	2398	5 (0,2)	2,0 %-point	NA	NA	RRR: 90,9%	76,2; 96,5	NA	Som ovenfor	Zar et al
	Placebo	1201	27 (2,2)								



Resultater af MELODY (NCT03979313)											
Effekt mål	Studiearm	N	n (%)	Estimeret absolut forskel i effekt			Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
				Forskel	95 % CI	P-værdi	Forskel	95 % CI	P-værdi		
RSV MALRI	Nirsevimab	2009	24 (1,2%)	4,2%- point	NA	NA	RRR: 76,4%	62,3; 85,2	NA	Müller et al	
	Placebo	1003	54 (5,4%)								
Inkl.pga RSV i nedre luftveje	Nirsevimab	2009	9 (0,4%)	1,6%- point	NA	NA	RRR: 76,8%	49,4; 89,4	NA	Müller et al	
	Placebo	1003	20 (2,0%)								



Resultater af Fase IIB (NCT02878330)											
Effekt mål	Studiearm	N	n (%)	Estimeret absolut forskel i effekt			Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
				Forskel	95 % CI	P-værdi	Forskel	95 % CI	P-værdi		
RSV MALRI	Nirsevimab	969	25 (2,6%)	6,9%- point	NA	NA	RRR: 72,9%	56,5; 83,1	NA	Simões et al	
	Placebo	484	46 (9,5%)								
Inkl.pga RSV i nedre luftveje	Nirsevimab	969	8 (0,8%)	3,3%- point	NA	NA	RRR: 80,0%	55,0; 91,1	NA	Simões et al	
	Placebo	484	20 (4,1%)								



Appendix C. Komparativ analyse af effekt

Resultaterne herunder er fremkommet ved Bucher's metode ved brug af effektestimater og *standard errors* fra de individuelle studier og er forankret i en fælles placebo-arm.

Due to differences in statistical methodology applied across the available publication trials for CLEVER, MELODY and Phase 2b, the within study RR estimates and 95% CI are retained from a binomial model with log link. This model is fit separately to the individual patient data (IPD) for CLEVER, and to the pseudo-IPD created from the event counts and arm totals extracted from each publication. This is to ensure that the within-study relative risk estimates target the same estimand (risk ratio) for the Bucher comparison to be meaningful. Consequently, possible differences in follow-up time across participants are not taken into account. This limitation is minor considering the high compliance of follow-up time across the studies. The RRR (1-RR) and 95% CI are derived from the obtained RR estimates.

Tabel 39 Komparativ analyse af studier, der sammenligner desrovimab med nirsevimab til spædbørn født til termin eller sent præmaturt hhv. for tidligt fødte spædbørn

Effekt mål	MELODY	Absolut forskel i effekt			Relativ forskel i effekt			Metode anvendt til kvantitativ syntese	Er resultat anvendt i den sundheds-økonomiske analyse?
		Forskelt	CI	P-værdi	Forskelt	CI	P-værdi		
Raske spædbørn født til termin og sent præmaturre									
Lægetilsete RSV-infektioner	CLEVER MELODY	NA	NA	NA	RRR: 0,44	95% CI: -0,46; 0,78	p=0,239	Se beskrivelsen over tabellen	Nej
Hospitalsindlæggelser som følge af RSV-infektion i de nedre luftveje	CLEVER MELODY	NA	NA	NA	RRR: 0,44	95% CI: -1,46; 0,87	p=0,441	Se beskrivelsen over tabellen	Nej



Effekt mål	MELODY Studier inkluderet i analysen	Absolut forskel i effekt			Relativ forskel i effekt			Metode anvendt til kvantitativ syntese	Er resultat anvendt i den sundheds-økonomiske analyse?
		Forskel	CI	P-værdi	Forskel	CI	P-værdi		
For tidligt fødte spædbørn									
Lægetilsete RSV-infektioner	CLEVER fase IIB	NA	NA	NA	RRR 0,16	95% CI: -2,73; 0,81	p=0,819	Se beskrivelsen over tabellen	Nej
Hospitalsindlæggelser som følge af RSV-infektion i de nedre luftveje	CLEVER fase IIB	NA	NA	NA	RRR 0,39	95% CI: -5,91; 0,95	p=0,687	Se beskrivelsen over tabellen	Nej



Appendix D. Ekstrapolering

N/A

D.1 Ekstrapolering af [effektmål 1]

D.1.1 Datainput

D.1.2 Model

D.1.3 Proportionale hazarder

D.1.4 Vurdering af statistisk fit (AIC og BIC)

D.1.5 Vurdering af visuel fit

D.1.6 Vurdering af hazard-funktioner

D.1.7 Validering og diskussion af ekstrapolerede kurver

D.1.8 Justering af baggrunds dødelighed

D.1.9 Justering for behandlingsskift/overkrydsning

D.1.10 Aftagende effekt

D.1.11 Kureringspunkt

D.2 Ekstrapolering af [effektmål 2]



Appendix E. Alvorlige uønskede hændelser

I tabellen herunder ses alle rapporterede alvorlige uønskede hændelser fra CLEVER i RSV-sæson 1 (dag 1 til 365)

Participants With Serious Adverse Events (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups) (All Participants as Treated Population) (Days 1 Through 365 Postdose)



<p>Every participant is counted a single time for each applicable adverse event. A participant with multiple adverse events within a system organ class is counted a single time for that system organ class.</p> <p>A system organ class or specific adverse event appears in this table only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.</p> <p>Reported serious adverse events include events that occurred from visits Day 1 through Day 365 postdose and also include any reported serious adverse events after completion of participation in the study.</p> <p>MedDRA version 27.0 was used in the reporting of this study.</p>				

I tabellen herunder ses alle rapporterede alvorlige bivirkninger fra CLEVER i RSV-sæson 1 (dag 1 til 365)

**Participants With Serious Adverse Events Related to Study Treatment
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups) (All Participants as Treated Population) (Days 1 Through 365 Postdose)**

<p>Every participant is counted a single time for each applicable adverse event. A participant with multiple adverse events within a system organ class is counted a single time for that system organ class.</p> <p>Relatedness to study treatment was determined by the investigator.</p> <p>A system organ class or specific adverse event appears in this table only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.</p> <p>Reported serious adverse events include events that occurred from visits Day 1 through Day 365 postdose and also include any reported serious adverse events after completion of participation in the study.</p> <p>MedDRA version 27.0 was used in the reporting of this study.</p>



[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



Appendix F. Helbredsrelateret livskvalitet

NA



Appendix G. Probabilistiske følsomhedsanalyser

Tabel 40 viser, hvilke data/antagelser (punkttestimat samt standardafvigelse) der danner grundlag for de valgte sandsynlighedsfordelinger, som anvendes i den probabilistiske analyse.

Tabel 40 Oversigt over parametre i PSA

Inputparameter	Punkttestimat	Standardafvigelse	Sandsynlighedsfordeling
Effekt			
Clesrovimab	88,3%	0,04979	Beta
Dækningsgrad			
Clesrovimab	80%	0,08000	Beta
QALY-tab			
QALY-tab RSV-H	-0,01013	0,00101	Gamma
QALY-tab RSV-ED	-0,00630	0,00623	Gamma
QALY-tab RSV-O	-0,00630	0,00623	Gamma
QALY-tab RSV-RW	-0,04312	0,00431	Gamma
Incidens			
RSV-ED incidens, 0 CA	1,96%	0,00196	Beta
RSV-ED incidens, 1 CA	6,42%	0,00642	Beta
RSV-ED incidens, 2 CA	7,24%	0,00724	Beta
RSV-ED incidens, 3 CA	10,52%	0,01052	Beta
RSV-ED incidens, 4 CA	11,60%	0,01160	Beta
RSV-ED incidens, 5 CA	7,13%	0,00713	Beta
RSV-ED incidens, 6 CA	8,18%	0,00818	Beta



RSV-ED incidens, 7 CA	5,61%	0,00561	Beta
RSV-ED incidens, 8 CA	5,56%	0,00556	Beta
RSV-ED incidens, 9 CA	5,56%	0,00556	Beta
RSV-ED incidens, 10 CA	4,04%	0,00404	Beta
RSV-ED incidens, 11 CA	5,56%	0,00556	Beta
RSV-ED incidens, 12 CA	4,04%	0,00404	Beta
RSV-ED incidens, 13 CA	4,04%	0,00404	Beta
RSV-ED incidens, 14 CA	4,04%	0,00404	Beta
RSV-ED incidens, 15 CA	4,04%	0,00404	Beta
RSV-ED incidens, 16 CA	4,04%	0,00404	Beta
RSV-ED incidens, 17 CA	4,04%	0,00404	Beta
RSV-ED incidens, 18 CA	4,04%	0,00404	Beta
RSV-ED incidens, 19 CA	4,04%	0,00404	Beta
RSV-ED incidens, 20 CA	4,04%	0,00404	Beta
RSV-ED incidens, 21 CA	4,04%	0,00404	Beta
RSV-ED incidens, 22 CA	4,04%	0,00404	Beta
RSV-ED incidens, 23 CA	4,04%	0,00404	Beta
RSV-O incidens, 0 CA	17,87%	0,01787	Beta
RSV-O incidens, 1 CA	17,87%	0,01787	Beta
RSV-O incidens, 2 CA	17,87%	0,01787	Beta
RSV-O incidens, 3 CA	8,25%	0,00825	Beta
RSV-O incidens, 4 CA	8,25%	0,00825	Beta
RSV-O incidens, 5 CA	8,25%	0,00825	Beta



RSV-O incidens, 6 CA	4,12%	0,00412	Beta
RSV-O incidens, 7 CA	4,12%	0,00412	Beta
RSV-O incidens, 8 CA	4,12%	0,00412	Beta
RSV-O incidens, 9 CA	4,12%	0,00412	Beta
RSV-O incidens, 10 CA	4,12%	0,00412	Beta
RSV-O incidens, 11 CA	4,12%	0,00412	Beta
RSV-O incidens, 12 CA	4,12%	0,00412	Beta
RSV-O incidens, 13 CA	4,12%	0,00412	Beta
RSV-O incidens, 14 CA	4,12%	0,00412	Beta
RSV-O incidens, 15 CA	4,12%	0,00412	Beta
RSV-O incidens, 16 CA	4,12%	0,00412	Beta
RSV-O incidens, 17 CA	4,12%	0,00412	Beta
RSV-O incidens, 18 CA	4,12%	0,00412	Beta
RSV-O incidens, 19 CA	4,12%	0,00412	Beta
RSV-O incidens, 20 CA	4,12%	0,00412	Beta
RSV-O incidens, 21 CA	4,12%	0,00412	Beta
RSV-O incidens, 22 CA	4,12%	0,00412	Beta
RSV-O incidens, 23 CA	4,12%	0,00412	Beta
RSV-H incidens, 0 CA	3,57%	0,04	Beta
RSV-H incidens, 1 CA	3,57%	0,04	Beta
RSV-H incidens, 2 CA	3,57%	0,04	Beta
RSV-H incidens, 3 CA	1,65%	0,02	Beta
RSV-H incidens, 4 CA	1,65%	0,02	Beta



RSV-H incidens, 5 CA	1,65%	0,02	Beta
RSV-H incidens, 6 CA	0,82%	0,01	Beta
RSV-H incidens, 7 CA	0,82%	0,01	Beta
RSV-H incidens, 8 CA	0,82%	0,01	Beta
RSV-H incidens, 9 CA	0,82%	0,01	Beta
RSV-H incidens, 10 CA	0,82%	0,01	Beta
RSV-H incidens, 11 CA	0,82%	0,01	Beta
RSV-H incidens, 12 CA	0,82%	0,01	Beta
RSV-H incidens, 13 CA	0,82%	0,01	Beta
RSV-H incidens, 14 CA	0,82%	0,01	Beta
RSV-H incidens, 15 CA	0,82%	0,01	Beta
RSV-H incidens, 16 CA	0,82%	0,01	Beta
RSV-H incidens, 17 CA	0,82%	0,01	Beta
RSV-H incidens, 18 CA	0,82%	0,01	Beta
RSV-H incidens, 19 CA	0,82%	0,01	Beta
RSV-H incidens, 20 CA	0,82%	0,01	Beta
RSV-H incidens, 21 CA	0,82%	0,01	Beta
RSV-H incidens, 22 CA	0,82%	0,01	Beta
RSV-H incidens, 23 CA	0,82%	0,01	Beta
RSV-H-ICU rate blandt spædbørn under 3 måneder	41,96%	0,04196	Beta
RSV-H-ICU rate blandt spædbørn på 3-5 måneder	22,35%	0,02235	Beta



RSV-H-ICU rate blandt spædbørn på 6-8 måneder	18,18%	0,01818	Beta
RSV-H-ICU rate blandt spædbørn på 9-11 måneder	18,18%	0,01818	Beta
RSV-H-ICU rate blandt spædbørn på 1 år	18,18%	0,01818	Beta
RSV-H-ICU rate blandt spædbørn i høj risiko	41,96%	0,04196	Beta
RSV-H-ICU rate blandt spædbørn i høj risiko	41,96%	0,04196	Beta
RSV-RW rate	31,00%	0,0031	Beta
Demografi			
% fødsler til termin	93,63%	0,09363	Dirichlet
% fødsler i uge 35-36	2,64%	0,00264	Dirichlet
% fødsler i uge 32-34	2,64%	0,00264	Dirichlet
% fødsler i uge 29-31	0,43%	0,00043	Dirichlet
% fødsler før uge 29	0,39%	0,00039	Dirichlet
% fødsler med kronisk lungesygdom	0,09%	0,00009	Dirichlet
% fødsler med kronisk hjertesygdom	0,18%	0,00018	Dirichlet
% fødsler i januar	7,96%	0,00796	Dirichlet
% fødsler i februar	7,99%	0,00799	Dirichlet
% fødsler i marts	8,25%	0,00825	Dirichlet
% fødsler i april	8,28%	0,00828	Dirichlet
% fødsler i maj	8,58%	0,00858	Dirichlet
% fødsler i juni	8,28%	0,00828	Dirichlet



% fødsler i juli	8,99%	0,00899	Dirichlet
% fødsler i august	8,77%	0,00877	Dirichlet
% fødsler i september	8,41%	0,00841	Dirichlet
% fødsler i oktober	8,55%	0,00855	Dirichlet
% fødsler i november	8,16%	0,00816	Dirichlet
% fødsler i december	7,77%	0,00777	Dirichlet
RSV-sæson – andel positive test			
Andel positive test i januar	30,33%	0,03033	Dirichlet
Andel positive test i februar	32,67%	0,03267	Dirichlet
Andel positive test i marts	17,81%	0,01781	Dirichlet
Andel positive test i april	5,44%	0,00544	Dirichlet
Andel positive test i maj	0,50%	0,00050	Dirichlet
Andel positive test i juni	0,06%	0,00006	Dirichlet
Andel positive test i juli	0,06%	0,00006	Dirichlet
Andel positive test i august	0,06%	0,00006	Dirichlet
Andel positive test i september	0,08%	0,00008	Dirichlet
Andel positive test i oktober	0,46%	0,00046	Dirichlet
Andel positive test i november	2,01%	0,00201	Dirichlet
Andel positive test i december	10,51%	0,01051	Dirichlet



Appendix H. Litteratursøgninger for den kliniske vurdering

H.1 Effekt og sikkerhed af intervention og komparator(er)

Der er ikke foretaget en systematisk litteratursøgning, hvorfor afsnittet ikke er relevant.

Tabel 41 Bibliografiske databaser inkluderet i litteratursøgningen

Database	Platform/kilde	Relevant periode for søgningen	Dato for gennemført søgning
----------	----------------	--------------------------------	-----------------------------

Tabel 42 Andre kilder inkluderet i litteratursøgningen

Kilde	Placering/kilde	Søgestrategi	Dato for søgning
-------	-----------------	--------------	------------------

Tabel 43 Konferencemateriale inkluderet i litteratursøgningen

Konference	Kilde til abstracts	Søgestrategi	Søgte ord/udtryk	Dato for søgning
------------	---------------------	--------------	------------------	------------------

H.1.1 Søgestrategier

Tabel 44 Søgestrategi for [navn på database]

Nr.	Forespørgsel	Resultater
-----	--------------	------------

H.1.2 Systematisk valg af studier

Tabel 45 Inklusions- og eksklusionskriterier anvendt til vurdering af studier

Klinisk effekt	Inklusionskriterier	Eksklusionskriterier	Ændring, lokal tilpasning
----------------	---------------------	----------------------	---------------------------



Table 46 Oversigt over studiedesign for studier inkluderet i analyserne

Studie/tid	Formål	Studiedesign	Patient-population	Intervention og komparator (prøvestørrelse (n))	Primært effektmål og opfølgningsperiode	Sekundært effektmål og opfølgningsperiode
------------	--------	--------------	--------------------	---	---	---

H.1.3 Ekskluderede fuldtekstreferencer

H.1.4 Kvalitetsvurdering

H.1.5 Ikke-offentliggjorte data



Appendix I. Litteratursøgninger for helbredsrelateret livskvalitet

I.1 Helbredsrelateret livskvalitet

Der er ikke foretaget en systematisk litteratursøgning, hvorfor afsnittet ikke er relevant.

Tabel 47 Bibliografiske databaser inkluderet i litteratursøgningen

Database	Platform	Relevant periode for søgningen	Dato for gennemført søgning
----------	----------	--------------------------------	-----------------------------

Tabel 48 Andre kilder inkluderet i litteratursøgningen

Kildenavn	Placering/kilde	Søgestrategi	Dato for søgning
-----------	-----------------	--------------	------------------

Tabel 49 Konferencemateriale inkluderet i litteratursøgningen

Konference	Kilde til abstracts	Søgestrategi	Søgte ord/udtryk	Dato for søgning
------------	---------------------	--------------	------------------	------------------

I.1.1 Søgestrategier

Tabel 50 Søgestrategi for [navn på database]

Nr.	Forespørgsel	Resultater
-----	--------------	------------

Resultater af litteratursøgningen inkluderet i modellen/analysen:

I.1.2 Kvalitetsvurdering og generaliserbarhed af estimater

I.1.3 Ikke-offentliggjorte data



Appendix J. Litteratursøgninger for input til den sundhedsøkonomiske model

J.1 Ekstern litteratur til input i den sundhedsøkonomiske model

Der er ikke udført en systematisk litteratursøgning, hvorfor afsnittet ikke er relevant.

J.1.1 Eks. systematisk søgning efter [...]

Tabel 51 Kilder inkluderet i søgningen

Database	Platform/kilde	Relevant periode for søgningen	Dato for gennemført søgning
----------	----------------	--------------------------------	-----------------------------

J.1.2 Eks. målrettet litteratursøgning efter [estimer]

Tabel 52 Kilder inkluderet i den målrettede litteratursøgning

Kildenavn/ database	Placering/kilde	Søgestrategi	Dato for søgning
------------------------	-----------------	--------------	------------------



Appendix K. Beskrivelse af dødsfald i CLEVER

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Medicinrådet

Sekretariat

Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk