

Hyväksytty Palkon kokouksessa 7.5.2024

Palveluvalikoimaneuvoston suositus

Nirsevimabi respiratory syncytial -viruksen (RSV) aiheuttaman alempien hengitysteiden infektion estossa

Nirsevimabi kuuluu kansalliseen palveluvalikoimaan käytettynä rajatulle kohderyhmälle RSV-kaudella 2024–2025.

Nirsevimabi-hoidon kohderyhmään kuuluvat ensisijaisesti vastasyntyneet ja imeväisikäiset,

- jotka ovat syntyneet ennen raskausviikkoa 29,
- joilla on korjausta vaativa sydänsairaus,
- joilla on vaikea immuunivaje ja/tai bronkopulmonaalinen dysplasia (BDP) ja joilla on ollut jokin tukihoito viimeisen 6 kuukauden aikana,
- joilla on Downin syndrooma
- jotka ovat syntyneet syys - helmikuussa raskausviikoilla 29 - 36 + 6 tai
- jotka ovat syntyneet raskausviikoilla 29 - 36 + 6 ja joilla on perheessä leikki-ikäisiä lapsia.

Mikäli nirsevimabin saatavuus Suomeen on riittävä, nirsevimabia voidaan antaa lisäksi alle 3 kuukauden ikäisille imeväisille RSV-epidemiakauden aikana välillä 1.10.–31.3.

Molemmissa tilanteissa myyntiluvan haltijan ja ostajan on sovittava julkista tukkuhintaa merkittävästi alemmasta hinnasta.

Palkon näkemyksen mukaan suosituksen laatimistilanteessa nirsevimabilla toteutettava immunisointi, jolla näyttö tehosta on samankaltainen kuin nykyisin käytössä olevalla vertailuhoidolla, mutta joka on helpommin annosteltava, on syytä ottaa käyttöön RSV-kaudella 2024–2025. Palko suosittaa nirsevimabin käytön rajaamista. Palkon näkemyksen mukaan tarvitaan lisätietoa, jotta nirsevimabin laajempaa käyttöä voidaan perustella.

Sisällys

1	Suosituksen kohde, rajaukset ja tietopohja	5
2	Terveysongelma.....	5
3	Arvioitava menetelmä.....	5
4	Nykyinen tutkimus- ja hoitokäytäntö sekä menetelmä, johon verrataan	6
5	Vaikuttavuus, turvallisuus ja näytön arviointi	7
6	Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset	14
7	Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat	16
8	Johtopäätökset.....	17
9	Yhteenveto suosituksesta	19
10	Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta	19

Lyhenteet

ADA	Lääkevasta-aine (anti drug antibodies)
AESI	Erityisen mielenkiinnon kohteena olevat haittatapahtumat (adverse event of special interest)
CHD	Synnyynnäinen sydänsairaus (congenital heart disease)
CLD	Krooninen keuhkosairaus (chronic lung disease)
EMA	Euroopan lääkevirasto (European Medicines Agency)
ICER	Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (incremental cost-effectiveness ratio)
ITT	Tutkimuksen hoitoaiepopulaatio (intention to treat population)
LV	Luottamusväli
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
OoS	RSV-kauden alkua ennen syntyneet (Out of Season births)
PCR	Polymeraasiketjureaktio (polymerase chain reaction)
QALY	Laatupainotettu elinvuosi (quality-adjusted life year)
RRR	Suhteellisen riskin pieneneminen (relative risk reduction)
RSV	Respiratory syncytial -virus
SAE	Vakava haittatapahtuma (serious adverse event)
WiS	RSV-kauden aikana syntyneet (Within Season births)

Palkon suosituksista

Terveystenhuollon palveluvalikoimaneuvosto Palkon tehtävänä on ohjata julkisesti rahoitettujen terveyspalveluiden järjestämistä antamalla suosituksia siitä, kuuluuko arvioitu terveydenhuollon menetelmä terveydenhuollon palveluvalikoimaan tietyn terveysongelman tutkimuksessa, hoidossa tai kuntoutuksessa.

Palkon suositus koostuu tästä varsinaisesta suosituksesta, valmistelumuistiosta ja tiivistelmästä. Suositus julkaistaan taustamateriaaleineen [kotisivuilla](#) suomeksi. Tiivistelmä julkaistaan myös [ruotsiksi](#) ja [englanniksi](#).

Suosituksia perustuvat parhaaseen hyväksymishetkellä käytettävissä olleeseen lääketieteelliseen ja muuhun tietoon. Suositus on voimassa toistaiseksi, ellei voimassaoloaikaa ole rajoitettu.

Terveystenhuollon palveluvalikoiman määrittely sekä Palkon toiminta perustuu [terveydenhuoltolain \(1203/2014\) 7a](#) ja [78a](#) §:ään sekä [terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvostosta annettuun valtioneuvoston asetukseen \(63/2014\)](#) muutoksineen ([718/2017](#) ja [995/2019](#)).

[Palkon hyväksymä käsikirja](#) sisältää tarkemman kuvauksen käsittelyprosessista ja palveluvalikoiman määrittelyn periaatteista.

Palkon suositus ei ole kannanotto siihen, miten yksittäistä potilasta tulisi tutkia, hoitaa tai kuntouttaa, vaan siitä päätetään [potilaslain](#) mukaisesti hyödyt ja haitat yksittäistapauksessa punniten. Harkittaessa käytettäväksi menetelmää, joka on rajattu palveluvalikoiman ulkopuolelle, tulee huomioida [terveydenhuoltolain 7a §:n 3 momentin](#) säännös poikkeamisen lääketieteellisistä edellytyksistä. Poikettaessa palveluvalikoimasta korostuu velvollisuus perustella ja kirjata ratkaisun perusteet.

[Sairausvakuutuslain](#) mukaan palveluvalikoiman ulkopuolelle rajatusta hoidosta ei voi saada sairausvakuutuskorvausta.

1 Suosituksen kohde, rajaukset ja tietopohja

Palkon suosituksen kohteena on nirsevimabi (kauppanimeltä Beyfortus) respiratory syncytial -viruksen (RSV) aiheuttaman alempien hengitysteiden infektion estossa. Suositus perustuu Fimean syyskuussa 2023 julkaisemaan arviointiraporttiin (Hyvärinen ym. 2023). Myyntiluvan haltija (Sanofi) on antanut vastineen Fimean raporttiin ja toimittanut lisäksi Palkolle julkaisun faasi 3 avoimesta HARMONIE-tutkimuksesta, jossa nirsevimabia verrataan käytössä olevaan hoitoon (Drysdale ym. 2023).

2 Terveysongelma

Respiratory syncytial -virus (RSV) leviää erityisesti talvikuukausina väestössä pisaratartuntana aiheuttaen alempien hengitysteiden infektion (Beyfortus, EPAR). Vastasyntyneet ja pienet lapset ovat erityisen herkkiä viruksen aiheuttamille vakavammille tautimuodoille (bronkioliitti ja keuhkokuume). Bronkioliitti on akuutti viruksen aiheuttama pienten keuhkoputkien ja niitä ympäröivän keuhkokudoksen tulehdustila. Sen yleisin aiheuttaja alle 1-vuotiailla lapsilla on RSV (Korppi 2020). Vuonna 2021 tartuntatautirekisteriin ilmoitettiin Suomessa 2 906 laboratoriovarmistettua RSV-tapausta 0-4-vuotiailla ja vuonna 2022 vastaavasti 3 432. Suomessa RSV:n takia sairaalahoitoon päätyy noin 900–2 000 alle 1-vuotiaasta lasta vuosittain (THL). Pitkäaikaisseurannassa Suomessa on todettu joka toinen vuosi suurempi ja joka toinen vuosi pienempi RSV-epidemia, joka sijoittuu yleensä lokakuun ja huhtikuun väliselle ajalle (ns. RSV-kausi) (THL).

3 Arvioitava menetelmä

Nirsevimabi on rekombinantti neutraloiva humaani pitkävaikutteinen monoklonaalinen vasta-aine (IgG1κ), joka estää RS-viruksen pääsyn soluun sitoutumalla viruksen fuusioproteiinin (F) kahteen alayksikköön (F1 ja F2), jolloin proteiini jää prefuusiomuotoon eikä virus pysty käyttämään proteiinia päästäkseen solun sisälle (Beyfortus, EPAR). Nirsevimabi on tarkoitettu estämään RS-viruksen aiheuttamia alahengitystiesairauksia vastasyntyneillä ja imeväisillä lapsen ensimmäisen RSV-kauden aikana. Nirsevimabi on saanut yllä mainittuun käyttöaiheeseen Euroopassa myyntiluvan lokakuussa 2022.

Myyntiluvan haltija on jättänyt huhtikuussa 2023 hakemuksen indikaation laajentamisesta alle 2-vuotiaille lapsille, jotka ovat alttiita vakavalle RSV infektiolle myös toisen RSV-kauden aikana

Nirsevimabia suositellaan annettavaksi yksi 50 mg:n annos lihakseen alle 5 kg painaville imeväisille ja yksi 100 mg:n annos lihakseen vähintään 5 kg painaville imeväisille.

Nirsevimabi on annettava ennen RSV-kauden alkua, mutta RSV-kaudella syntyneille imeväisille se voidaan antaa syntymän jälkeen.

Nirsevimabin vaikutuksia suosituksen mukaisessa käyttöaiheessa on tutkittu faasin IIb Study 3 ja faasin III MELODY-tutkimuksissa (Griffin ym. 2020; Hammit ym. 2022; Simoes ym. 2022; Muller ym. 2023). Faasin II/III MEDLEY-tutkimus, jossa vertailua tehtiin nirsevimabin ja palivitsumabin välillä, on päättynyt, ja alustavia tuloksia on saatavilla 1. kauden osalta (EPAR; Domachowske ym. 2023; Simoes ym. 2022). Lisäksi on julkaistu Faasin IIIb HARMONIE tutkimus, jossa nirsevimabia verrattiin ilman immunisointi-interventiota toteutettuun perushoittoon (Drysdale ym. 2023).

FIMEAn arviointiraportin liitteessä 1 on esitetty yhteenveto eräiden muiden maiden HTA-arviointielinten suosituksista tai kannanotoista. Liitteen mukaan useissa maissa on tehty terveystaloudellinen selvitys nirsevimabin käytöstä RSV:n aiheuttamien alahengitystieinfektioiden estoon pikkulapsilla. Myyntiluvan haltija on lisäksi toimittanut Palkolle selvityksen nirsevimabia koskevista suosituksista. Tämän selvityksen mukaan nirsevimabi on käytössä RSV-kaudella 2023–2024 seuraavissa maissa: Espanja, Luxemburg, Ranska, USA ja Saksa. Näistä maista vain Saksassa nirsevimabin käyttöä on rajattu riskiryhmään ja keskosiin. Selvityksen mukaan seuraavissa maissa nirsevimabista on tehty suositus: Alankomaat, Belgia, Chile, Irlanti, Israel, Itävalta, Portugali (Madeira), Ruotsi, Sveitsi ja UK.

4 Nykyinen tutkimus- ja hoitokäytäntö sekä menetelmä, johon verrataan

RSV:n aiheuttamien alahengitysteiden infektioiden hoitoon ei ole täsmälääkettä, joten nykyinen hoito on oireenmukaista (Käypä Hoito –suositus, Alahengitystieinfektiot 2023). Alle kolmen kuukauden ikäisillä lapsilla esiintyvä kuume on aina syy viedä lapsi

välittömästi lääkärin arvioon päivystykseen. Lapsen heikentynyt yleisvointi ja hengitysvaikeudet vaativat myös päivystyksellistä arviota ja hoitoa. Riskipotilaat on tärkeätä tunnistaa ja lähettää sairaalaseurantaan. Vakavan bronkioliitin riskitekijöitä ovat alle 3 kuukauden ikä ja syntyminen keskosena, varsinkin jos siihen liittyy keskoson krooninen keuhkosairaus. Sairaalassa potilaiden hengityksestä ja ravitsemuksesta huolehditaan asianmukaisesti.

Palivitsumabi (Synagis) on myyntiluvallinen valmiste, joka on tarkoitettu estämään vakavia RSV:n aiheuttamia sairaalahoitoa vaativia alahengitystieinfektioita riskiryhmään kuuluvilla lapsilla. Riskiryhmään kuuluvat lapset, jotka ovat syntyneet ennen 36⁺⁰ raskausviikkoa ja ovat RSV-kauden alkaessa alle kuuden kuukauden ikäisiä, sekä alle 2-vuotiaat lapset, joita on hoidettu bronkopulmonaalisen dysplasian vuoksi viimeisten kuuden kuukauden aikana tai joilla on hemodynaamisesti merkittävä synnynnäinen sydänvika. Palivitsumabin suositusannostus on 15 mg painokiloa kohden kerran kuukaudessa injektiona lihakseen niin kauan kun RSV-infektion riski on olemassa.

5 Vaikuttavuus, turvallisuus ja näytön arviointi

Yhteenveto kliinisen vaikuttavuuden arviointiin mukaan otetuista tutkimuksista (FIMEA).

	Study 3	MELODY	MEDLEY
Tutkimusasetelma	Faasin IIb satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu monikeskustutkimus	Faasin III satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu monikeskustutkimus	Faasin II/III satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, palivitsumabi-kontrolloitu monikeskustutkimus
Osallistujat	Terveet, ennenaikaisina (29 ⁺⁰ ja 34 ⁺⁶ raskausviikon välillä) syntyneet pikkulapset, jotka eivät ole vielä läpikäyneet ensimmäistä RSV-infektio kauttaan	Terveet, vähintään 35 ⁺⁰ raskausviikolla syntyneet pikkulapset, jotka eivät ole vielä läpikäyneet ensimmäistä RSV-infektio kauttaan	Pikkulapset, jotka eivät ole vielä läpikäyneet ensimmäistä RSV-infektio kauttaan ja jotka kuuluvat RSV-riskiryhmään
Interventio	Nirsevimabi (n = 969)	Nirsevimabi (1. kohortti n = 994, 2. kohortti n = 1998)	Nirsevimabi (n = 616)
Vertailuhoidot	Lume (n = 484)	Lume (1. kohortti n = 496, 2. kohortti n = 996)	Palivitsumabi (n = 309)

	Study 3	MELODY	MEDLEY
Ensisijainen lopputulosmuuttuja	RS-virukseen liittyvän alahengitystieinfektioon sairastuneiden osallistujien lukumäärä 150 päivän kuluessa injektioista	RS-virukseen liittyvän alahengitystieinfektioon sairastuneiden osallistujien lukumäärä 150 päivän kuluessa injektioista	Hoidon turvallisuus RSV-riskiryhmiin kuuluvilla pikkulapsilla
Toissijaiset lopputulosmuuttujat	RS-virukseen liittyvien alahengitystieinfektioiden takia sairaalahoitoon päätyvien osallistujien lukumäärä 150 päivän kuluessa injektioista	RS-virukseen liittyvien alahengitystieinfektioiden takia sairaalahoitoon päätyvien osallistujien lukumäärä 150 päivän kuluessa injektioista	RS-virukseen liittyvän alahengitystieinfektioon sairastuneiden osallistujien lukumäärä
Seuranta-ajan osallistujaosuudet	97,5 % osallistujista pysyi mukana tutkimuksessa 150 päivän ja 94,1 % 360 päivän seuranta-ajan loppuun saakka	98,3 % osallistujista pysyi mukana tutkimuksessa 150 päivän ja 91,7 % 360 päivän seuranta-ajan loppuun saakka	95,8 % osallistujista pysyi mukana tutkimuksessa 150 päivän seuranta-ajan loppuun saakka

Study 3 ja MELODY -tutkimusten tulokset

Study 3 –tutkimuksen osallistujien satunnaistaminen stratifioitiin ikäryhmien (alle 3 kuukautta vanhat, 3–6 kuukautta vanhat ja yli 6 kuukautta vanhat) ja pallonpuoliskon (eteläinen ja pohjoinen) mukaan. Study 3 -tutkimuksessa osallistujat, joilla oli todettu eteisväliseinän aukko tai vastasyntyneen hengitysvaikeusoireyhtymä, olivat ylliedustettuina lumehaarassa. Post hoc -herkkyysanalyysien mukaan kyseisten sairauksien esiintyvyyden erot ryhmien välillä eivät vaikuttaneet merkittävästi lopputulosmuuttujiin.

MELODY-tutkimuksen seuranta-aika sijoittui COVID-19-pandemian aikaan. Jotta pandemiasta johtuvien rajoitustoimien vaikutus voitiin minimoida, osallistujien rekrytointi keskeytettiin väliaikaisesti pandemian aikana ja ensisijainen analyysi suoritettiin jo kerätyllä aineistolla (kohortti 1). MELODY-tutkimuksen tuloksia on myös saatavilla kaikkien osallistujien osalta (kohortit 1 ja 2; Müller ym. 2023). MELODY-tutkimuksen osallistujien satunnaistaminen stratifioitiin samoin kuin Study 3 -tutkimuksessa.

Study 3 -tutkimuksessa 50 mg nirsevimabi- tai lumeannos annettiin kaikille osallistujille kerta-annoksena lihakseen siten, että alle 5 kiloa painavat pikkulapset saivat 50 mg annoksen ja 5 kiloa tai enemmän painavat pikkulapset saivat 100 mg annoksen. Koska Study 3 -tutkimuksessa vain alle 5-kiloiset osallistujat saivat tutkimuksessa nirsevimabin osalta suositusannoksen, toissijaista lopputulosmuuttujaa tarkasteltiin myös yhdistettynä

aineistona. Study 3 -tutkimuksen alle 5-kiloisten aineisto ja MELODY-tutkimuksen aineistot yhdistäen saatiin aineisto, jossa mukana ovat vain suositusannoksen saaneet osallistujat (Simoes ym. 2023).

Yhteenveto Study 3 ja MELODY-tutkimusten tuloksista (150 päivän seuranta-aika; FIMEA)

	Study 3		MELODY ^a	
	Nirsevi mabi (n = 969)	Lume (n = 484)	Nirsevimabi (n = 994)	Lume (n = 496)
Ensisijainen lopputulosmuuttuja: RSV:n aiheuttama alahengitystieinfektio				
Osallistujat, joilla todettu tapahtuma, n (%)	25 (2,6)	46 (9,5)	12 (1,2)	25 (5,0)
Osallistujat, joilla tapahtuma imputoinnin mukaan, n (%)	24 (2,5)	11 (2,3)	15 (1,5)	6 (1,2)
RRR (95 % LV) ^c	70,1 (52,3, 81,2)		74,5 (49,6, 87,1)	
P-arvo	< 0,0001		< 0,0001	
Toissijainen lopputulosmuuttuja: sairaalahoitoa vaativa RSV:n aiheuttama alahengitystieinfektio				
Osallistujat, joilla todettu tapahtuma, n (%)	8 (0,8)	20 (4,1)	6 (0,6)	8 (1,6)
Osallistujat, joilla tapahtuma imputoinnin mukaan, n (%)	24 (2,5)	11 (2,3)	15 (1,5)	6 (1,2)
RRR (95 % LV) ^c	78,4 (51,9, 90,3)		62,1 (-8,6, 86,8)	
P-arvo	0,0002		0,07	

RRR Suhteellisen riskin pieneneminen (relative risk reduction)

Yhdistetyssä Study 3 ja MELODY –tutkimusten aineistossa (= kaikille suosituksen mukainen annos) 19/1 564 (1,2 %) nirsevimabiannoksen ja 51/786 (6,5 %) lumetta saaneista todettiin RS-viruksen aiheuttama lääkärikäyntiin johtanut alahengitystieinfektio 150 päivän kuluessa pistoksen antamisesta (RRR = 79,5 %; p < 0,0001 vs. lume). Samassa aineistossa 9/1 564 (0,6 %) nirsevimabiannoksen ja 21/786 (2,7 %) lumetta saaneesta tarvitsi sairaalahoitoa RSV-infektion seurauksena 150 päivän seuranta-aikana (RRR = 77,3 %; p = 0,0002 vs. lume).

Eksploratiivisena lopputulosmuuttujana oli RS-viruksen aiheuttamat erittäin vakavat alahengitystieinfektiot, joissa sairastuneille annettiin sairaalahoidossa lisähapetta tai laskimonsisäistä nesteytystä. Study 3 -tutkimuksessa 4/969 (0,4 %) nirsevimabi- ja 16/484

(3,3 %) lumehaaran osallistujista sai erittäin vakavan RS-viruksen aiheuttaman alahengitystieinfektion (RRR = 87,5 %) ja MELODY-tutkimuksen ensisijaisessa potilasjoukossa vastaavasti 5/994 (0,5 %) ja 7/496 (1,4 %) nirsevimabi- ja lumehaarojen osalta (RRR = 64,2 %). Kun vain suositusannoksen saaneet osallistujat Study 3 ja MELODY-tutkimuksista otettiin mukaan arvioon, saatiin vastaavaksi RRR-arvioksi 86,0 % ($p < 0,0001$ vs. lume). MELODY-tutkimuksen kaikkien osallistujien osalta 7/2009 (0,3 %) nirsevimabia ja 17/1003 (1,7 %) lumetta saaneista sai erittäin vakavan RS-viruksen aiheuttaman alahengitystieinfektion (RRR = 78,6 %).

MEDLEY –tutkimus

MEDLEY-tutkimuksen osallistujien satunnaistaminen stratifioitiin samoin kuin Study 3 ja MELODY-tutkimuksissa. Satunnaistetuista osallistujista yhteensä 615 kuului ennenaikaisina syntyneiden potilasjoukkoon ja 310 CLD/CHD-potilasjoukkoon. Yksityiskohtaisempi kuvaus tutkimuksen osallistujien ominaispiirteistä on esitetty FIMEAn arviointiraportin liitteessä 4.

Nirsevimabia annettiin kerta-annos lihakseen joko 50 mg (paino < 5 kg) tai 100 mg (paino ≥ 5 kg). Palivitsumabia annosteltiin pistoksena lihakseen 15 mg/kg kerran kuukaudessa viiden kuukauden ajan. Sokkoutuksen vuoksi nirsevimabihaaran osallistujat saivat nirsevimabiannoksensa jälkeen kuukausittaisen lumepistoksen neljän kuukauden ajan.

Yhteenveto MEDLEY-tutkimuksen keskeisistä tuloksista ensimmäisen RSV-kauden aikana (FIMEA)

	Osallistujien määrä (%)					
	Kaikki		Ennenaikaisina syntyneet		CLD/CHD (krooninen keuhko- tai sydänsairaus)	
	Nirsevimabi (n = 616)	Palivitsumabi (n = 309)	Nirsevimabi (n = 407)	Palivitsumabi (n = 208)	Nirsevimabi (n = 209)	Palivitsumabi (n = 101)
Toissijainen lopputulosmuuttuja: RS-viruksen aiheuttama alahengitystieinfektio						
≤ 150 päivän aikana 1. annoksesta	4 (0,6)	3 (1,0)	2 (0,5)	1 (0,5)	2 (1,0)	2 (2,0)
RSV A	4 (0,6)	1 (0,3)	2 (0,5)	1 (0,5)	2 (1,0)	0
RSV B	0	2 (0,6)	0	0	0	2 (2,0)

	Osallistujien määrä (%)					
	Kaikki		Ennenaikaisina syntyneet		CLD/CHD (krooninen keuhko- tai sydänsairaus)	
	Nirsevimabi (n = 616)	Palivitsumabi (n = 309)	Nirsevimabi (n = 407)	Palivitsumabi (n = 208)	Nirsevimabi (n = 209)	Palivitsumabi (n = 101)
151–360 päivän aikana 1. annoksesta	1/593 (0,2)	1/293 (0,3)	1/389 (0,3)	1/198 (0,5)	0/204	0/95
RSV A	1/593 (0,2)	1/293 (0,3)	1/389 (0,3)	1/198 (0,5)	0/204	0/95
RSV B	0/593	0/293	0/389	0/389	0/204	0/95
≤ 360 päivän aikana 1. annoksesta	5 (0,8)	4 (1,3)	3 (0,7)	2 (1,0)	2 (1,0)	2 (2,0)
RSV A	5 (0,8)	2 (0,6)	3 (0,7)	2 (1,0)	2 (1,0)	0
RSV B	0	2 (0,6)	0	0	0	2 (2,0)
Toissijainen lopputulosmuuttuja: sairaalahoitoa vaativa RS-viruksen aiheuttama alahengitystieinfektio						
≤ 150 päivän aikana 1. annoksesta	2 (0,3)	2 (0,6)	0	0	2 (1,0)	2 (2,0)
RSV A	2 (0,3)	0	0	0	2 (1,0)	0
RSV B	0	2 (0,6)	0	0	0	2 (2,0)
151–360 päivän aikana 1. annoksesta	1/593 (0,2)	0/293	1/389 (0,3)	0/198	0/204	0/95
RSV A	1/593 (0,2)	0/293	1/389 (0,3)	0/198	0/204	0/95
RSV B	0/593	0/293	0/389	0/198	0/204	0/95
≤ 360 päivän aikana 1. annoksesta	3 (0,5)	2 (0,6)	1 (0,2)	0	2 (1,0)	2 (2,0)
RSV A	3 (0,5)	0	1 (0,2)	0	2 (1,0)	0
RSV B	0	2 (0,6)	0	0	0	2 (2,0)

MEDLEY-tutkimuksen osalta alustavia tuloksia on saatavilla ensimmäiseltä RSV-kaudelta (EPAR). Yksi nirsevimabiannos ja kuukausittaiset annokset palivitsumabia tuottavat samantasoisien suojan RS-virusta vastaan sekä ennenaikaisina syntyneille, että keuhko- ja sydänsairauksista kärsiville (CLD/CHD). Tilastollisia vertailuja ei alustavien tulosten pohjalta ole tehty. RS-viruksen aiheuttamasta alahengitystieinfektiosta johtuva sairaalahoidon tarve 150 päivän kuluessa pistoksen antamisesta oli samansuuruisella

tasolla nirsevimabi- ja palivitsumabihaarojen osallistujilla. Tämä koski sekä ennenaikaisina syntyneitä että keuhko- ja sydänsairauksista kärsiviä.

Alaryhmäanalyyseja tehtiin arvioimalla osallistujien sijainnin (pallonpuolisko), iän, sukupuolen, etnisen taustan, painon ja gestaatioiän vaikutusta lääkärikäyntiin johtaneiden RS-viruksen aiheuttamien alahengitystieinfektioiden ilmaantuvuuteen. Vahvaa näyttöä eroavaisuuksista eri alaryhmien osalta ei analyyseissä ole saatu.

HARMONIE –tutkimus

HARMONIE-tutkimukseen otettiin mukaan alle 12 kuukauden ikäisiä, jotka olivat syntyneet > 29 raskausviikolla ennen ensimmäistä RSV-kauttaan ja jotka eivät sisällyneet palivitsumabihoidon kriteereihin (n = 8058). Osallistujat satunnaistettiin saamaan nirsevimabia valmisteyhteenvedon mukaisesti (n = 4037) tai standardihoitoa (n = 4021). Tutkimusasetelma oli avoin. Satunnaistamainen stratifioitiin ikäryhmän ja maan mukaan.

HARMONIE –tutkimuksessa ensisijainen lopputulosmuuttuja oli RS-virukseen liittyvien alahengitystieinfektioiden takia sairaalahoitoon päätyvien osallistujien lukumäärä. Toissijaisina muuttujina olivat RS-virukseen liittyvien vakavien (happisaturaatio <90%) alahengitystieinfektioiden takia sairaalahoitoon päätyvien osallistujien lukumäärä, sairaalahoitoon päätyvien määrä jokaisessa tutkimusmaassa sekä mistä tahansa syystä sairaalahoitoon päätyvien lukumäärä.

Tutkimuksessa sairaalahoitoon RS-viruksen aiheuttaman infektion vuoksi joutui 11/4037 potilasta (0,3%) nirsevimabiryhmässä ja 60/4021 (1,5%) jotka saivat standardihoitoa (teho 83,2%, $p < 0,001$) RSV-kaudella 2022-2023. Alaryhmäanalyyseissä tehovertailu pysyi samansuuruisena. Vakava RS-viruksen aiheuttama alahengitysteiden infektio ilmeni 5/4037 potilaalla (0,1%) nirsevimabiryhmässä ja 19/4021 potilaalla standardihoitoryhmässä (0,5%) (teho 75,7%, $p = 0,004$).

Turvallisuus

Yleisimpiä haittatapahtumaryhmiä olivat Study 3 ja MELODY-tutkimuksissa infektiot ja infestaatiot (75 % nirsevimabia saaneilla ja 78 % lumeryhmässä), iho- ja

ihonalaiskudoksen oireet (30 % vs. 30 %) sekä ruoansulatuskanavan oireet (28 % vs. 29 %). Study 3 ja MELODY-tutkimuksissa lumetta saaneilla havaittiin hieman enemmän vakavia haattatapahtumia verrattuna nirsevimabia saaneisiin (12 % vs. 9 %). Yksikään vakava haattatapahtuma ei ollut hoitoon liittyvä.

MEDLEY-tutkimuksessa nirsevimabia saaneilla havaittiin hieman enemmän vakavia haattatapahtumia verrattuna palivitsumabia saaneisiin koko tutkimuspopulaatiossa (11 % vs. 10 %) sekä ennenaikaisesti syntyneiden joukossa (7 % vs. 5 %). CHD/CLD-potilaiden vakavien haattatapahtumien määrä oli suurempi kuin ennenaikaisesti syntyneiden potilasjoukossa ja näitä havaittiin hieman vähemmän nirsevimabia saaneilla verrattuna palivitsumabia saaneilla (19 % vs. 20 %).

Study 3 ja MELODY-tutkimuksissa havaittiin yhtä paljon kuolemia lumetta (n = 3) ja nirsevimabia saaneilla (n = 5) suhteessa osallistujamääriin (0,3 %). MEDLEY-tutkimuksessa sen sijaan kuolemia havaittiin hieman enemmän nirsevimabia saaneilla (n = 5) verrattuna palivitsumabia saaneilla (n = 1). Yksikään tutkimusten kuolemista ei kuitenkaan arvioinnin mukaan liittynyt tutkimushoitoon.

Erityisen mielenkiinnon kohteena olevat haattatapahtumat (AESI) olivat hypersensitiivisyys (mukaan lukien anafylaksia), immunokompleksitauti ja trombositopenia. Study 3 ja MELODY-tutkimuksissa AESI-haittoja tutkijan arvioimana havaittiin yhtä paljon nirsevimabia ja lumetta saaneilla ja niiden ilmaantuvuus oli vähäistä (0,3 %). MedDRA koodiston mukaisia AESI-haittoja havaittiin Study 3 ja MELODY-tutkimuksissa 26 %:lla koko turvallisuuspopulaatiosta nirsevimabia ja lumetta saaneilla.

Hypersensitiivisyysreaktioita havaittiin 25 %:lla lapsista nirsevimabiryhmässä ja 26 %:lla lumeryhmässä. Trombositopeniaa havaittiin sekä nirsevimabilla (1%) ja lumeella (0,5%).

MEDLEY-tutkimuksessa havaittiin hieman enemmän AESI-haittoja tutkijan arvioimana nirsevimabiryhmässä verrattuna palivitsumabiryhmään koko populaatiossa sekä ennenaikaisesti syntyneiden ja CLD/CHD -potilasjoukoissa. MedDRA-koodiston mukaisia AESI- haittoja havaittiin nirsevimabiryhmässä 18 %:lla ja palivitsumabiryhmässä 14 %:lla. Hypersensitiivisyysreaktioita todettiin 17 %:lla nirsevimabiryhmässä ja 14 %:lla palivitsumabiryhmässä. Vastaavasti trombositopeniaa todettiin 0,8 %:lla nirsevimabi- ja

0,3 %:lla palivitsumabiryhmässä. CLD/CHD-potilasjoukossa AESI-haittojen määrä oli kaksinkertainen nirsevimabiryhmässä verrattuna palivitsumabiryhmään (23 % vs. 11 %).

Study 3 ja MELODY-tutkimuksissa yhteensä 358 lasta kuului vastasyntyneiden populaatioon (< 28 vrk ikäinen). Tässä populaatiossa haittatapahtumien ilmaantuvuus oli samankaltaista, nirsevimabia saaneilla raportoitiin hieman enemmän vakavia haittatapahtumia verrattuna lumehaaraan (15 % nirsevimabi vs. 12 % lume).

Study 3 ja MELODY-tutkimuksissa 6 % nirsevimabia ja 2 % lumetta saaneista olivat lääkevasta-ainepositiivisia (ADA) 361 päivän seurantaan saakka. Yksin MELODY-tutkimuksessa vastaavat luvut olivat 6 % (nirsevimabi) ja 1 % (lume). MEDLEY-tutkimuksessa lapsista (joista oli näyte) 2 % (nirsevimabi) ja 5 % (palivitsumabi) olivat ADA-positiivisia 361 päivän seurantaan saakka. Lapsilla, joilla lääkevasta-aineita havaittiin, ei ollut eroa haittavaikutuksissa verrattuna lapsiin ilman lääkevasta-aineita.

MELODY-tutkimuksessa päivänä 151 nirsevimabipitoisuus oli sama lapsilla, joilla lääkevasta-aineet olivat mitattavissa ja lapsilla, joilla lääkevasta-aineita ei havaittu. Päivänä 361 lapsilla, joilla lääkevasta-aineita esiintyi, nirsevimabipitoisuudet olivat kuitenkin matalampia kuin lapsilla, joilla lääkevasta-aineita ei havaittu (Hammitt ym. 2023).

HARMONIE –tutkimuksessa nirsevimabia saaneiden ryhmällä oli samansuuntaiset haitat verrattuna standardihoitoon, useimmat haitat olivat lieviä. Vakavia haittatapahtumia oli nirsevimabiryhmässä 2,2 % ja standardihoidossa 1,7% osallistuneista. AESI-haittojen osuus oli vastaavasti 0,1 % molemmissa hoitoryhmissä.

6 Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset

Myyntiluvan haltijan kustannusutiliteettianalyysissä mallina käytettiin staattista päätösanalyysimallia, jossa vastasyntyneiden ja imeväisikäisten lasten RSV-infektioiden määrää mallinnetaan yhden RSV-kauden ajan. Malli mahdollistaa seurannan tarvittaessa korkeintaan kolmen RSV-kauden tai vuoden ajalta. Mallin avulla vertailtiin eri RSV-immunisointistrategioita ja tarkasteltiin niiden tuloksena kertyneitä infektiomääriä sekä niistä aiheutuvia kuluja.

Lapset saavat mallissa määritellyn immunisointistrategian mukaisen estohoidon RSV-infektiota vastaan ja lääkäri-, avohoito- ja ensiapukäyntien sekä sairaalahoitojaksojen tarve mallinnetaan. Laatupainotettujen elinvuosien (QALY) menetykset ja immunisoinnista ja hoidosta aiheutuvat kustannukset arvioidaan jokaiselle immunisointistrategialle. Näiden pohjalta arvioidaan jokaiselle nirsevimabistrategialle vastaava inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) vertailuhoitoon, eli nykykäytäntöön, verrattuna.

Mallissa alle vuoden ikäisten lasten kohdepopulaatio oli jaettu kolmeen alaryhmään:

- 1) palivitsumabiin oikeutetut, eli erittäin ennenaikaisina (alle 33⁺⁰ raskausviikolla) syntyneet ja kroonista keuhkosairautta tai synnynnäistä sydänsairautta sairastavat
- 2) ennenaikaisina (33⁺⁰-36⁺⁶ raskausviikkojen välillä) syntyneet
- 3) täysiaikaisina (vähintään 37⁺⁰ raskausviikolla) syntyneet

Myyntiluvan haltijan mukaan erot alaryhmien määritelmässä kliinisten tutkimusten ja Suomen aineiston välillä eivät olleet merkittäviä. Mallin olettamuksena on, että RSV-kauden alkaessa kaikki mallinnuksessa olevat ovat alle 1-vuotiaita ja ensimmäistä RSV-kauttaan läpikäyviä. Mallin tarkemmat yksityiskohdat kohdepopulaatioista löytyvät FIMEAn arviointiraportista. Mallin olettamuksena on, ettei mallinnuksessa tarkasteltavien alaryhmien välillä ole eroja tehossa. Mallissa nirsevimabin on arvioitu ehkäisevän RSV-infektiosta johtuvia avohoito- ja sairaalahoitojaksoja 79,5 % (RRR). Palivitsumabilla vastaava luku on 51,0 %.

Myyntiluvan haltijan toimittamissa analyyseissä nykyistä palivitsumabin hoitokäytäntöä verrattiin erilaisiin nirsevimabilla toteutettaviin strategioihin, joita oli yhteensä kolme:

Strategia 1, kaikki pikkulapset: Kaikki ensimmäistä RSV-kauttaan läpikäyvät vastasyntyneet ja imeväisikäiset lapset immunisoidaan. Nirsevimabiannos annetaan RSV-kauden alussa niille, jotka ovat syntyneet ennen kauden alkua ja RSV-kauden aikana syntyneet saavat annoksen synnyttyään.

Arvioitu immunisoitavien lasten lukumäärä **45 852**

Strategia 2, RSV-kaudella syntyneet ja 0–3 kuukautta vanhat: Täysiaikaisina, korkeintaan 3 kk ennen RSV-kauden alkua syntyneet saavat nirsevimabiannoksen kauden alussa ja RSV-kauden aikana täysiaikaisina syntyneet saavat annoksen synnyttyään. Lisäksi kaikki palivitsumabihoitoon oikeutetut sekä ennenaikaisina syntyneet saavat nirsevimabiannoksen RSV-kauden alussa, mikäli ovat syntyneet ennen kauden alkua ja synnyttyään, mikäli ovat syntyneet RSV-kauden aikana.

Arvioitu immunisoitavien määrä **31 362**

Strategia 3, kaikki ennenaikaisina syntyneet: Kaikki palivitsumabihoitoon oikeutetut sekä ennenaikaisina syntyneet saavat nirsevimabiannoksen (RSV-kauden alussa, mikäli syntymä ennen kauden alkua ja RSV-kauden aikana syntyneet saavat annoksen synnyttyään)

Arvioitu immunisoitavien määrä **2 733**.

Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä nirsevimabin inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde nykykäytäntöön verrattuna on noin 184 834 €/QALY, mikäli kaikki ensimmäistä RSV-kauttaan läpikäyvät pikkulapset immunisoidaan ja nirsevimabiannoksen hintana on 700 €. Mallinnuksen mukaan nirsevimabiannoksen saaneilla QALY:n menetykset jäävät nykykäytäntöä pienemmiksi mutta sen lääkekustannukset ovat kuitenkin korkeammat vuosittain. Mallissa oletetaan, ettei lääkehoitojen annostelusta aiheudu lisäkuluja esimerkiksi annostelu- tai seurantakäynneistä. Palivitsumabihoitoon oikeutetun alaryhmän osalta nirsevimabi on dominoiva nykykäytäntöön nähden, kun taas ennenaikaisina ja täysaikaisina syntyneillä sen kustannusvaikuttavuussuhde jää suhteessa korkeammaksi.

Myyntiluvanhaltijan toimittamassa staattisessa kustannusvaikuttavuusmallissa ei huomioida immunisaatiotoimen vaikutusta laumasuojan kehitykseen ja sitä kautta tartuntojen leviämiseen. Mallissa ei siten oteta huomioon sitä mahdollisuutta, että nirsevimabin käyttöönotto vastasyntyneillä ja imeväisikäisillä voi laskea RSV-infektioiden esiintyvyyttä myös muualla populaatiossa. Oletettavaa on, että vanhemmilla lapsilla on pienempi riski sairaalahoidon tarpeeseen ja vakavaan tautimuotoon kuin alle 1-vuotiailla.

7 Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat

Mikäli nirsevimabin annostelu toteutetaan vain riskiryhmille, todennäköisintä on, että annostelu toteutetaan sairaalassa ja mikäli nirsevimabia annostellaan kaikille pienille lapsille, se toteutetaan neuvolassa seurantojen yhteydessä. Toteutustavan mukaan seuraa nirsevimabin annostelusta eri suuruisia lisäkustannuksia. Mikäli kohderyhmä määriteltäisiin laajaksi, on väistämättä arvioitava resurssien riittävyys ja se, mitä tämän seurauksena jäisi terveydenhuollossa toteuttamatta.

Nirsevimabihoidolla on vertailuhoitoon verrattuna helpompi toteuttamistapa (kerta-annos), toisaalta nirsevimabin lääkekustannukset ovat mahdollisesti kalliimmat. Kustannusten suuruus riippuu hintaneuvottelun tuloksesta. Oikeudenmukaisuutta pohdittaessa kyseeseen tulisi vaihtoehto, jossa tarjotaan mahdollisuus nirsevimabihoitoon riskiryhmälle rajallisten resurssien tilanteessa. On mahdollista, että nirsevimabin saatavuus Suomeen vaikeutuu, jos Suomessa käyttöönotto on vain pienelle potilaspopulaatiolle. Toisaalta suosituksen linjauksessa painaa se, että interventiodien vaikutusten kokonaisarviointia ei ole Suomessa vielä tehty ja ajankohtaista epidemiologiatietoa ei ole vielä riittävästi.

8 Johtopäätökset

Nirsevimabi on saanut myyntiluvan, jossa käyttöaiheena on RSV:n aiheuttamien alahengitystiesairauksien esto vastasyntyneillä ja imeväisillä lapsen ensimmäisen RSV-kauden aikana. Palkon suosituksessa nirsevimabin kohderyhmää rajataan RSV-kaudella 2024–2025.

Nirsevimabin vaikuttavuutta ja turvallisuutta on tutkittu neljässä eri tutkimuksessa. Terveet, täysiaikaisina (35^{+0} raskausviikosta eteenpäin) syntyneet (MELODY), terveet, ennenaikaisina (29^{+0} ja 34^{+6} raskausviikon välillä) syntyneet (Study 3) ja ennenaikaisina (korkeintaan 34^{+6} raskausviikolla, mukaan lukien alle 29^{+0} raskausviikolla) syntyneet ja kroonista keuhkosairautta tai synnynnäistä sydänsairautta sairastavat (MEDLEY) ja terveet alle 12 kuukauden ikäiset, jotka olivat syntyneet > 29 raskausviikolla ennen ensimmäistä RSV-kauttaan ja jotka eivät sisällyneet palivitsumabihoidon kriteereihin (HARMONIE) lapsiryhmät on katettu näissä tutkimuksissa.

Nirsevimabiannoksella on RS-viruksen aiheuttaman alahengitystieinfektion osalta sairastumisriskiä ja sairaalahoidon tarvetta alentava vaikutus verrattuna lumeeseen ensimmäisen 150 päivän jälkeen pistoksesta. MELODY-tutkimuksessa sairaalahoidon tarpeen lasku ei nirsevimabia saaneilla ollut tilastollisesti merkitsevä. Tulosten tulkintaa ja vertailua eri ryhmien välillä hankaloittaa kuitenkin useampi tekijä, kuten Study 3 tutkimuksessa nirsevimabin annostelu yli 5 kg painaville lapsille suosituksen vastaisesti ja MELODY tutkimuksessa COVID-pandemian vaikutus tutkimuspopulaatioon. Study 3 ja MELODY-tutkimusten tulokset viittasivat nirsevimabia saaneiden alentuneeseen riskiin

saada erittäin vakava alahengitystieinfektio RSV-infektion yhteydessä. MELODY-tutkimuksessa tulokset eivät olleet tilastollisesti merkitseviä. Alaryhmäanalyyseissa tilastollista merkitsevyyttä tehoeroissa ei saavutettu missään alaryhmien vertailuissa.

MEDLEY-tutkimuksen osalta ensisijaiset lopputulosmuuttujat keskittyivät nirsevimabin turvallisuuteen ja sen tehoa nykyisen hoitosuosituksen mukaiseen palivitsumabihoitoon verrattiin vain toissijaisena, ekstrapoloituna muuttujana. Kuvailuvien tulosten perusteella yksi nirsevimabiannos ja kuukausittaiset annokset palivitsumabia tuottivat samantasoisien suojan RSV-infektiota vastaan sekä ennenaikaisina syntyneille että keuhko- ja sydänsairauksista kärsiville. Myös sairaalahoidon tarve oli samankaltainen ryhmien välillä.

Minkä tahansa asteisia haittatapahtumia havaittiin Study 3 ja MELODY-tutkimuksissa yhtä paljon nirsevimabi- ja lumehaarassa. Vastaavasti vaikeita, henkeä uhkaavia tai kuoleman aiheuttaneita haittoja havaittiin hieman enemmän lumehaarassa verrattuna nirsevimabihaaraan. Yleisimpiä haittatapahtumaryhmiä olivat infektiot ja infestaatiot, iho- ja ihonalaiskudoksen oireet sekä ruoansulatuskanavan oireet. Erityisen mielenkiinnon kohteena olevista haitoista hypersensitiivisyysreaktioita havaittiin 25 % nirsevimabia saaneista ja 26 %:lla lumetta saaneista. MEDLEY-tutkimuksessa minkä tahansa asteisia ja vakavia haittatapahtumia havaittiin yhtä paljon nirsevimabi- ja palivitsumabihaarassa. Hoitoon liittyviä AESI-haittoja havaittiin hieman enemmän nirsevimabia saaneilla verrattuna palivitsumabia saaneisiin.

Myyntiluvan haltijan toimittamassa kustannusvaikuttavuusanalyysissä nirsevimabia verrataan nykyisiin hoitokäytänteisiin siten, että potilasalaryhmät on eroteltu toisistaan. Suomalaisista rekistereistä saatu aineisto ei täysin vastannut klinisten tutkimusten rakenteita, mutta sillä on siitä huolimatta suhteellisen hyvä vastaavuus. Myyntiluvanhaltija esitteli mallissaan kolme erilaista strategiaa. Tutkittavina strategioina ovat joko kaikkien vastasyntyneiden immunisointi (strategia 1) tai rajattuna ennenaikaisina syntyneisiin, jolloin vain 5 % kaikista lapsista immunisoitaisiin (strategia 3). Strategia 2 sijoittuu näiden kahden väliin ja huomioi lapsen iän RSV-kaudella rajaten nirsevimabin käytön ulkopuolelle ne lapset, jotka saavuttavat kolmen kuukauden iän ennen RSV-kauden alkua. Yleisesti sairaanhoidon tapahtumia mallissa arvioidaan olevan sitä vähemmän mitä suurempi osuus lapsista immunisoidaan nirsevimabilla.

Myyntiluvan haltija oli esittänyt erilaiset nirsevimabin yksikköhinnat jokaiselle immunisointi-strategialle. Mikäli vastaava riippuvuus populaation koon ja yksikköhinnan välillä pätee laajemminkin, ei käytön rajaaminen välttämättä johda sellaisiin säästöihin kuin kiinteällä yksikköhinnalla laskien voisi kuvitella. Strategiassa 3 inkrementaaliset kulut (nirsevimabihoidon kokonaiskulut vs. nykyisen immunisointistrategian kulut) ovat lähes riippumattomia alennusprosentista.

Myyntiluvan haltijan mallissa verrataan nirsevimabin käyttöönottoa nykytilanteeseen, jossa palivitsumabia käytetään vain varsin rajoitetusti riskiryhmillä. Nirsevimabi korvaisi kaikissa strategioissa palivitsumabin kokonaisuudessaan, mikäli nirsevimabivaihtoehto valittaisiin. Mikäli nirsevimabilla saavutettavaa lisähyötyä arvioidaan potilasryhmittäin, on hyöty sitä suurempi mitä korkeampi riski kyseisellä potilasryhmällä on vakavaan RSV-infektioon. Lisätarkkuutta mallinnukseen saisi rajauskriteereillä, joilla myös täysiaikaisina syntyneistä voitaisiin tunnistaa korkeimman riskin lapset. Tällaisia riskitekijöitä on kartoitettu Suomen ja Ruotsin rekisteriaineistojen avulla (Vartiainen ym. 2023).

9 Yhteenveto suosituksesta

Nirsevimabi kuuluu kansalliseen palveluvalikoimaan käytettynä rajatulle kohderyhmälle RSV-kaudella 2024–2025.

Nirsevimabi-hoidon kohderyhmään kuuluvat ensisijaisesti ^(a) vastasyntyneet ja imeväisikäiset,

- jotka ovat syntyneet ennen raskausviikkoa 29,
- joilla on korjausta vaativa sydänsairaus,
- joilla on vaikea immuunivaje ja/tai bronkopulmonaalinen dysplasia (BDP) ja joilla on ollut jokin tukihoito viimeisen 6 kuukauden aikana,
- joilla on Downin syndrooma
- jotka ovat syntyneet syys - helmikuussa raskausviikoilla 29 - 36 + 6 tai
- jotka ovat syntyneet raskausviikoilla 29 - 36 + 6 ja joilla on perheessä leikki-ikäisiä lapsia.

a) Ensisijaisen rajatun kohderyhmän määrittelyssä on hyödynnetty Vartianen ym. 2023 suomalaisesta ja ruotsalaisesta rekisteriaineistosta analysoimia RSV-infektion riskitekijöitä.

Mikäli nirsevimabin saatavuus Suomeen on riittävä, nirsevimabia voidaan antaa lisäksi alle 3 kuukauden ikäisille imeväisille RSV-epidemiakauden aikana välillä 1.10.–31.3.

Molemmissa tilanteissa myyntiluvan haltijan ja ostajan on sovittava julkista tukkuhintaa merkittävästi alemmasta hinnasta.

Kliinisten tutkimusten tulosten mukaan nirsevimabilla on RS-viruksen aiheuttaman alahengitystieinfektion osalta sairastumisriskiä ja sairaalahoidon tarvetta alentava vaikutus verrattuna lumeeseen ensimmäisen 150 päivän jälkeen pistoksesta. saada erittäin vakava alahengitystieinfektio RSV-infektion yhteydessä. Alaryhmäanalyyseissa tilastollista merkitsevyyttä tehoeroissa ei saavutettu missään alaryhmien vertailuissa.

Vertailututkimuksessa kuvailevien tulosten perusteella yksi nirsevimabiannos ja kuukausittaiset annokset palivitsumabia tuottivat samantasaisen suojan RSV-infektiota vastaan sekä ennenaikaisina syntyneille että keuhko- ja sydänsairauksista kärsiville. Myös sairaalahoidon tarve oli samankaltaista ryhmien välillä.

Minkä tahansa asteisia haittatapahtumia havaittiin yhtä paljon nirsevimabia ja lumetta saaneilla. Vastaavasti vaikeita, henkeä uhkaavia tai kuoleman aiheuttaneita haittoja havaittiin hieman enemmän lumetta saaneilla verrattuna nirsevimabia saaneisiin. Yleisimpiä haittatapahtumia olivat infektiot ja infestaatiot, iho- ja ihonalaiskudoksen oireet sekä ruoansulatuskanavan oireet. Erityisen mielenkiinnon kohteena olevista haitoista hypersensitiivisyysreaktioita havaittiin saman verran nirsevimabia saaneilla ja lumetta saaneilla. Verrattaessa nirsevimabia ja palivitsumabia minkä tahansa asteisia ja vakavia haittatapahtumia havaittiin yhtä paljon. Hoitoon liittyviä haittatapahtumia havaittiin hieman enemmän palivitsumabia saaneilla verrattuna nirsevimabia saaneilla.

Kustannusvaikuttavuusmallin eri strategioita analysoitaessa arvioitiin sairaanhoidon tapahtumia olevan sitä vähemmän mitä suurempi osuus lapsista immunisoidaan nirsevimabilla. Mikäli nirsevimabilla saavutettavaa lisähyötyä arvioidaan potilasryhmittäin, on sen hyöty sitä suurempi mitä korkeampi riski kyseisellä potilasryhmällä on vakavaan RSV-infektioon.

Palkon näkemyksen mukaan suosituksen laatimistilanteessa nirsevimabilla toteutettava immunisointi, jolla näyttö tehosta on samankaltainen kuin nykyisin käytössä olevalla vertailuhoidolla, mutta joka on helpommin annosteltava, on syytä ottaa käyttöön RSV-kaudella 2024–2025. Palko suosittaa nirsevimabin käytön rajaamista. Palkon näkemyksen mukaan tarvitaan lisätietoa, jotta nirsevimabin laajempaa käyttöä voidaan perustella. Uusia estohoitoja sekä lapsille että odottaville äideille on tulossa, joten tiedon ja vertailuhoidojen määrä lisääntyy. Palko ei tule tekemään suositusta odottavien äitien immunisoinnista.

10 Lisänäytön kerääminen ja suosituksen vaikutusten seuranta

Markkinoille on tulossa muita uusia RSV-infektion estohoitoja. Uusia vertailuja tarvitaan siitä, onko kustannusvaikuttavampaa antaa imeväiselle monoklonaalinen vasta-ainehoito vai rokottaa odottava äiti. Tämän vuoksi tämä suositus rajataan RSV-kaudelle 2024–2025. Palko suosittaa nirsevimabista epidemiologisen tiedon, saatavuuden, hintakehityksen, lääkkeen jakelun ja annostelun onnistumisen seuraamista jatkosuositusta varten.

11 Suosituksen valmisteluun osallistuneet

Suosituksen valmisteluun Palkon lääkejaostossa (toimikausi 1.7.2023–30.6.2026) ovat osallistuneet:

Puheenjohtaja:

Tulosryhmäjohtaja Sirkku Jyrkkiö, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri

Jäsenet:

- Lääkintöneuvos Vesa Jormanainen, sosiaali- ja terveysministeriö
 - Ylilääkäri Vesa Kataja, Etelä-Savon hyvinvointialue
 - Arviointiylilääkäri Kati Kinnunen, Kuopion yliopistollinen sairaala
 - Arviointiylilääkäri Niina Koivuviita, Varsinais-Suomen hyvinvointialue
 - Yliproviisori Jaana Martikainen, Lääkkeiden hintalautakunta /STM
 - Arviointiylilääkäri Minna Marttila-Vaara, Varsinais-Suomen hyvinvointialue
- (14.9.2023 alkaen)

- Arviointiylilääkäri Sami Pakarinen, HUS-yhtymä (14.9.2023 alkaen)
- Arviointiylilääkäri Anna-Kaisa Parkkila, Pirkanmaan sairaanhoitopiiri

Asiantuntija:

- Arviointipäällikkö Vesa Kiviniemi, Fimea

Jaoston vastuusihteerinä toimii erityisasiantuntija Outi Salminen.

12 Suosituksen hyväksymiseen osallistuneet

Sirkku Pikkujämsä, Piia Rannanheimo, Juha Auvinen, Nina Erno-Ustinov, Eila Kankaanpää, Valpuri Taulasalo, Jarmo J. Koski, Heikki Lukkarinen, Kirsi Vainiemi, Minna-Liisa Luoma, Terhi Nevala, Eija Tomás

13 Suosituksen valmistelun vaiheet

- Syyskuu 2023 Fimean arviointiraportin julkaisu
- 11.9.2023 1. käsittely lääkejaostossa
- 11.12.2023 2. käsittely lääkejaostossa
- 22.1.2024 suositusluonnoksen 1. käsittely lääkejaostossa
- 19.2.2024 suositusluonnoksen 2. käsittely lääkejaostossa
- 19.3.2024 Palko hyväksyi suositusluonnoksen vietäväksi kommentoitavaksi otakantaa.fi-palveluun
- 29.4.2024 suositusluonnoksen 3. käsittely lääkejaostossa
- 7.5.2024 Palko hyväksyi suosituksen

14 Lähteet

Beyfortus. Nirsevimabi. EPAR (European public assessment report). European Medicines Agency EMA. Julkaistu 15.11.2022.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/beyfortus-epar-public-assessment-report_en.pdf

Domachowske J, Madhi SA, Simões EAF, ym. Safety of Nirsevimab for RSV in Infants with Heart or Lung Disease or Prematurity. New England Journal of Medicine. 23 2022;386(9):892–4. DOI:10.1056/NEJMc2112186

Drysdale SB, Cathie K, Flamein F ym. Nirsevimab for Prevention of Hospitalizations Due to RSV in Infants. N Engl J Med 2023;389:2425-35. DOI: 10.1056/NEJMoa2309189

Getaneh AM, Li X, Mao Z, ym. Cost-effectiveness of monoclonal antibody and maternal immunization against respiratory syncytial virus (RSV) in infants: Evaluation for six European countries. Vaccine. 1 2 2023; DOI:10.1016/J.VACCINE.2023.01.058

Griffin MP, Yuan Y, Takas T, ym. Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. New England Journal of Medicine. 29 7 2020;383 (5):415–25. DOI:10.1056/NEJMoa1913556

Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, ym. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. New England Journal of Medicine. 23 2022;386(9):837–46. DOI:10.1056/NEJMoa2110275

Hyvärinen A, Grönholm E, Nättinen J. Nirsevimabi respiratorinen syncytiaaliviruksen (RSV) aiheuttaman alempien hengitysteiden infektioiden estäminen. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 9/2023
<https://urn.fi/URN:ISBN:978-952-7299-55-5>

Komission täytäntöönpanopäätös ihmisille tarkoitetun lääkkeen ”Beyfortus - nirsevimabi” myyntiluvan myöntämisestä Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EY) N:o 726/2004 mukaisesti. Annettu 31.10.2022. [Viitattu 26.1.2023].
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20221031157262/dec_157262_fi.pdf

Korppi M. Bronkioliitti. Teoksessa: Peltola V, Renko M, Saxén H, toimittajat. Lasten infektiosairaudet. Kustannus Oy Duodecim; 2020

Muller WJ, Madhi SA, Nuñez BS, ym. Nirsevimab for Prevention of RSV in Term and Late-Preterm Infants. New England Journal of Medicine 388;16, April 20, 2023; DOI:10.1056/NEJMC2214773

Simões EAF, Madhi SA, Muller WJ, ym. 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. 9 1 2023; DOI:10.1016/S2352-4642(22)00321-2

Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Lastenlääkäriyhdistyksen ja Suomen Yleislääketieteen Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Käypä hoito -suositus: Alahengitystieinfektiot (lapset). Päivitys julkaistu: 16.5.2023 [Alahengitystieinfektiot \(lapset\) \(kaypahoito.fi\)](#)

Synagis (palivitsumabi). Valmisteyhteenveto. EMEA/H/C/000257/IA/0128. European Medicines Agency EMA. 2022

Terveystieteiden tutkimuskeskus THL. RSV-esiintyvyys Suomessa. Päivitetty 16.6.2022. [Viitattu 13.1.2023]. <https://thl.fi/fi/web/infektiotaudit-ja-rokotukset/taudit-ja-torjunta/taudit-ja-taudinaiheuttajat-a-o/rsv/rsv-esiintyvyys-suomessa>

Vartiainen P, Jukarainen S, Rhedin SA, ym. Risk factors for severe respiratory syncytial virus infection during the first year of life: development and validation of a clinical prediction model. Lancet Digit Health 2023; 5: e821–30