

22.4.2024

STM023:00/2023

Sanofi Oy:n kommentti Palkon 19.03.2024 laatimaan suositusluonnokseen koskien Nirsevimabi-valmistetta respiratory syncytial –viruksen (RSV) aiheuttaman alempien hengitysteiden infektion estossa

Kiitämme Palkoa suositusluonnoksesta ja kommentointimahdollisuudesta koskien nirsevimabi- valmistetta respiratory syncytial –viruksen (RSV) aiheuttaman alempien hengitysteiden infektion estossa alle 1-vuotiailla lapsilla ja pyydämme kohteliaimmin Palkoa laajentamaan suositusta hyväksytyn käyttöaiheen mukaiseksi, kuten muissa maissa on tehty ja siten mahdollistamaan kansallisen hintaneuvottelun. Vain näin voimme varmistaa valmisteen saatavuuden jo tulevalle RSV-kaudelle.

RSV on yleinen virus, joka voi aiheuttaa hengitystieinfektioita kaiken ikäisillä, mutta vakavin tauti on alle 1-vuotiailla lapsilla, joilla RSV:n aiheuttama alahengitystieinfektio (bronkioliitti, keuhkokuume) voi johtaa hengitysvaikeuksiin. Noin joka kolmas lapsi sairastaa oireisen RSV-infektion ensimmäisen ikävuoden aikana. RSV on yleinen pikkulasten akuutin välikorvatulehduksen aiheuttaja ja RSV aiheuttaa merkittävän määrän päivystys- ja avohoidon lääkärikäyntejä. RSV on johtavia sairaalahoidon syitä pikkulapsilla; Suomessa sairaalahoitoon joutuu keskimäärin 2,5 % alle 1-vuotiaista (ilmaantuvuus 25,2/1000). Noin 12 % lapsista tarvitsee tehohoitoa (Uusitupa 2024). Kuten suositusluonnoksessakin todetaan, THL:n arvion mukaan Suomessa RSV:n takia sairaalahoitoon päätyy noin 900–2 000 alle 1-vuotiaasta lasta vuosittain. Suurin osa sairaalahoidoista on lapsilla, jotka ovat perusterveitä ja täysiaikaisina syntyneitä. Tämä tekee vakavan RSV-taudin ennustamisesta haastavaa. Kaikki pikkulapset, sekä ennen RSV-kauden alkua että kauden aikana syntyvät, tarvitsevat ennaltaehkäisyä RSV:ta vastaan.

RSV aiheuttaa merkittävää tautitaakkaa pikkulapsille, lapsiperheille ja yhteiskunnalle. RSV:hen sairastuneiden lasten vanhemmista valtaosa raportoi päivittäisten toimien suorittamisen heikentymistä ja huolta, osa myös ahdistuneisuutta ja työpoissaoloja (Hak et al 2023). Matalan syntyvyyden maassa pikkulapsiperheiden tilanne on tärkeä ottaa huomioon, kun päätetään RSV:n ennaltaehkäisystä. Huomioitavaa on, että RSV esiintyy talvikausina ja usein samaan aikaan muiden hengitystieinfektioita aiheuttavien epidemioiden kuten influenssaepidemian kanssa. Tämä johtaa usein tilanteisiin, että suunniteltuja leikkauksia joudutaan siirtämään, jotta tarvittava määrä terveydenhuollon ammattilaisia, erityisesti hoitajia sekä vuodepaikkoja ja tehohoitopaikkoja on vapaana RS-virukseen sairastuvilla pikkulapsille. Nämä suunniteltujen leikkausten siirrot ja myöhemmin leikkausjonojen purut kuormittavat kohtuuttomasti niin lapsiperheitä, kuin myös terveydenhuollon henkilöstöä ja koko terveydenhuollon järjestelmäämme. Tämä palvelujärjestelmän ruuhka ja epävarmuus olisi hallittavissa jos ennaltaehkäisy otetaan laajamittaisesti käyttöön, kuten Euroopassa on useassa maassa jo tehty.

Suositusluonnoksen mukaan nirsevimabi kuuluu kansalliseen palveluvalikoimaan, mutta vain käytettynä erittäin rajatulle kohderyhmälle RSV-kaudella 2024–2025. Palkon luonnos suosittelee nirsevimabin käytön rajaamista samoin kuin nykyisin rajataan vertailuhoidon käyttö. Tämä pieni korkean riskin ryhmä vastaa noin 800 lasta (1,6%) yhden vuoden syntymäkohortista ja he ovat jo nykyhoidon piirissä. Heille on ollut jo usean vuoden ajan saatavilla toinen RSV-vasta-aine, palivitsumabi, mutta tämän pienen ryhmän immunisoinnilla ei ole saatu helpotusta RSV:n aiheuttamaan tautitaakkaan. Ymmärrämme, että helpommin annosteltava hoito nirsevimabilla toisi säästöjä terveydenhuollon yksiköille, jotka nyt käyttävät palivitsumabia. Palkon tämänhetkinen suositusluonnos kohdistuisi kuitenkin edelleen samaan korkean riskin ryhmään kuin jo olemassa oleva lääketieteellinen ennaltaehkäisy. Siten nykyisen hoidon korvaaminen jättäisi edelleen suuren osan vauvoista ja vastasyntyneistä alttiiksi RSV:n aiheuttamalle alahengitystieinfektiolle ja sen komplikaatioille eikä edelleenkään lievittäisi RSV-taudin merkittävää taakkaa, koska suurin osa (yli 80 %) sairaalahoidoista on perusterveillä lapsilla, joilla ei ole erityisiä riskitekijöitä. Sairaalahoitojaksoja voi olla kauden aikana jopa 2000 ja laskelmien mukaan niistä vain alle 100 hoitojaksoa kohdistuu tälle rajatulle kohderyhmälle.

Palivitsumabia käytetään käyttöaiheen mukaisesti vain pienelle riskiryhmälle. Nirsevimabin käyttöaihe on merkittävästi palivitsumabin käyttöaihetta laajempi: RSV:n aiheuttamien alahengitystiesairauksien esto vastasyntyneillä ja imeväisillä lapsen ensimmäisen RSV-kauden aikana. Toisin kuin palivitsumabi, nirsevimabi on tarkoitettu kaikille imeväisille. Nirsevimabin avulla voidaan osoitetusti vähentää RSV:n tautitaakkaa niin yksilön, terveydenhuollon kuin yhteiskunnankin tasolla, kun valmistetta käytetään laajassa populaatiossa.

Suomessa RSV:n taloudellinen taakka on arviomme mukaan noin 6,8 M€ -10,7 M€ vuodessa. Fimealle toimittamassamme kustannusvaikuttavuusmallissa taloudellisen taakan on arvioitu olevan 6,8 M€. Kustannusvaikuttavuuslaskelmat pohjautuvat Uusitupa et al 2024 aineiston ilmaantuvuuslukuihin (15,8/1000), koska ainoastaan kyseisestä aineistosta oli saatavilla mallinnukseen tarvittavat ikäkuukausittaiset ilmaantuvuusluvut. Huomion arvoista on, että esimerkiksi THL:n, mukaan ilmaantuvuus voi olla kaudesta riippuen huomattavasti suurempikin ja tällä on merkittävä vaikutus inkrementaaliseen kustannusvaikuttavuussuhteeseen.

Kustannusvaikuttavuusmallissa on myös muilta osin käytetty konservatiivisia valintoja; malliin ei ole sisällytetty lainkaan kuolemanriskiä, vaikka jo pienenkin riskin lisäys parantaisi inkrementaalista kustannusvaikuttavuussuhdetta. Kustannusvaikuttavuusmalliin ei myöskään sisällytetty todennäköistä skenaariota nirsevimabin tehon asteittaisesta laskemisesta, vaan oletuksena on käytetty skenaariota, että nirsevimabin suoja päättyisi heti 150 vrk jälkeen. Tätä suojan päättymisen skenaariota käytettiin, koska kliinisissä tutkimuksissa nirsevimabin teho mitattiin 150 vrk eli 5 kuukauden kuluttua immunisaatiosta. Lisäksi kustannusvaikuttavuusmalliin sisällytetyissä kustannuksissa ei huomioitu korvatulehduksiin usein liittyvää antibioottihoitoa, mikä osaltaan aliarvioi ennaltaehkäisyn hyötyä.

Huolimatta tehdyistä konservatiivisista valinnoista, malli kiistatta osoittaa nirsevimabin laajat hyödyt, kun immunisointi toteutetaan laajassa populaatiossa. Nirsevimabilla on mahdollista estää lukuisia RS-virukseen liittyviä tapahtumia ja kustannusvaikuttavasti vähentää RSV:n aiheuttamaa suurta tautitaakkaa. RSV:n aiheuttama tautitaakka imeväisillä on kansanterveydellisesti merkittävä ja samaa luokkaa mitä rokotusohjelmilla on ennaltaehkäisty, esimerkkinä rotaviruksen aiheuttamat kustannukset olivat ennen

rokotusohjelman alkamista 6 M€. Tämä investointi tulisi käyttää kustannusvaikuttavasti laajamittaiseen RSV:n ennaltaehkäisyyn.

Suositusluonnoksessa todetaan, että nirsevimabin lääkekustannukset ovat mahdollisesti palivitsumabihoitoa kalliimmat. Tällä viitattaneen pienikokoisimpiin imeväisiin, jotka käyttävät palivitsumabista pienempää annosta. Mallinnuksessa käytetty palivitsumabihoidon hinta perustuu 1.3.2023 julkaistun taksan hintatietoihin. Yleisen käytännön mukaisesti, laskelmissa on käytetty edullisimpien markkinoilla olevien pakkauksien hintoja. Palivitsumabi-valmisteet kuuluvat viitehintajärjestelmään ja näin ollen hinta vaihtelee kilpailutilanteen ja sen hetkisen rinnakkaisvalmisteiden saatavuuden mukaan. Mikäli palivitsumabihoidon hinta laskettaisiin nyt uusimman saatavilla olevan taksan mukaan, olisi keskiarvohinta palivitsumabihoidolle mallinnuksessa käytettyä korkeampi. Lisäksi suuri osa myynneistä menee alkuperäisvalmistajalle, jonka pakkaushinnat ovat 37-43% rinnakkaisvalmisteita korkeammat ja kaikissa tilanteissa myös nirsevimabia korkeammat. Nirsevimabin kustannus riippuu kuitenkin hintaneuvottelun tuloksesta ja siksi on tärkeää päästä kansalliseen hintaneuvotteluun.

Kustannusvaikuttavuuslaskelmissa nirsevimabihoidon kustannuksiin ei laskettu mukaan erillisiä annostelukustannuksia. Valinta on hyvin konservatiivinen, sillä vertailuhoidon kustannuksiin ei myöskään sisällytetty annostelukustannuksia, vaikka palivitsumabihoito voi edellyttää 5 annosta yhden RSV-kauden aikana. Immunisaatio nirsevimabilla voidaan toteuttaa niin, että se ei aiheuta lisäkäyntejä terveydenhuollossa. Yhdellä nirsevimabin kerta-annoksella voidaan suojata sekä ennenaikaisesti että täysiaikaisina syntyneitä ja riskiryhmiin kuuluvia vauvoja tyypillisen RSV-kauden ajan. Valmiste voidaan antaa kaikille alle 1-vuotiaille lapsille, joiden ensimmäinen RSV-kausi on alkamassa, jolloin he saavat oikea-aikaisen suojan epidemiaa vastaan. Nirsevimabi voidaan antaa samanaikaisesti lapsuusiän rokotteiden kanssa esimerkiksi neuvolakäynnillä tai RSV-kauden aikana syntyville lapsille jo synnytyssairaalassa, joten valmisteen annostelu ei lisää terveydenhuollon kuormitusta. Suomalaisen tutkimuksen mukaan yhden rokotteen lisääminen neuvolakäynnillä on yksinkertaista ja edullista. (Nieminen H et al 2022) Nirsevimabi on käyttövalmis esitötetyssä ruiskussa, joten se on hyvin nopea annostella.

Palkon mukaan suosituksen linjaukseen vaikuttaa ajankohtaisten epidemiologisten tietojen puute. Suomesta on saatavilla korkealaatuista tutkimustietoa RSV:n tautitaakasta imeväisillä. Tutkimustietoa on kerätty viime vuosina myös Resceu- ja Promise-tutkimushankkeissa, joihin Suomi on osallistunut. Lisäksi kattavat terveysrekisterimme, ml. tartuntatautirekisteri mahdollistavat ajantasaisen RSV-epidemiatilanteen seuraamisen. Mikäli nirsevimabi otetaan Suomessa käyttöön, sen käyttöä voitaisiin tarvittaessa mukauttaa vaihteleviin epidemiatilanteisiin, koska se antaa nopeasti alkavan suojan.

Nirsevimabin tutkimus- ja tosielämän näyttö

Palkon näkemyksen mukaan tarvitaan lisätietoa, jotta nirsevimabin laajempaa käyttöä voidaan perustella. Toteamme, että nirsevimabia koskeva näyttö tehosta ja turvallisuudesta, joka perustuu kliiniseen tutkimusohjelmaan sekä myyntiluvan jälkeiseen tosielämän näyttöön maista, joissa valmiste on laajassa väestötason käytössä, on yhdenmukainen ja vakuuttava. Uudet tosielämän tiedot vahvistavat kliinisissä tutkimuksissa osoitetun tehon.

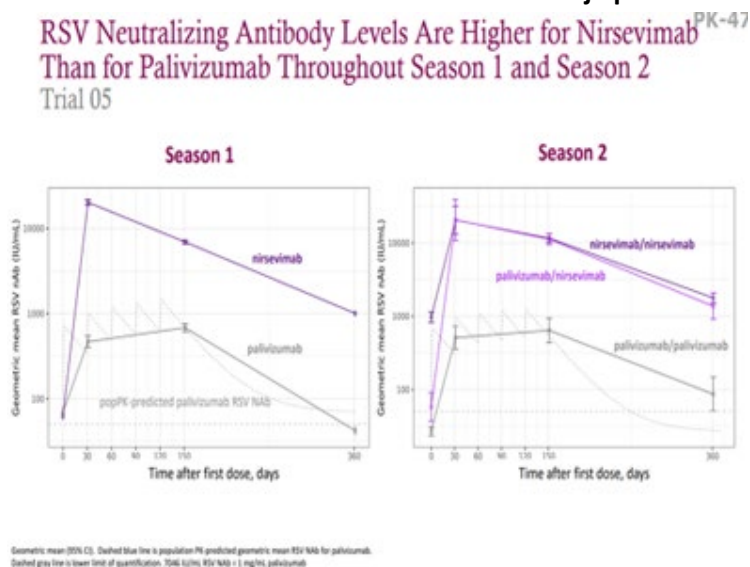
Kliiniset tutkimukset

Kliinisissä tutkimuksissa, joihin on osallistunut sekä ennenaikaisina syntyneitä että täysiaikaisina syntyneitä imeväisiä, nirsevimabi-valmisteen teho on ollut johdonmukaisesti korkea vakavuusasteeltaan erilaisten RSV:n aiheuttamien lääkärihoitoon johtavien alahengitystiesairauksien ehkäisyssä lumevalmisteeseen verrattuna.

Suositusluonnoksessa todettiin, että Melody-tutkimuksen tulokset, jotka koskivat ensisijaista analyysiä, eivät olleet tilastollisesti merkitseviä. On huomioitava, että Melody-tutkimuksen koko tutkimusjoukkoa koskevat tulokset olivat tilastollisesti merkitsevät. Kustannusvaikuttavuusmallissa käytettiin Study 3 ja Melody - tutkimuksista yhdistettyä tutkimusjoukkoa, joka kuvaa parhaiten niitä alle 1-vuotiaita lapsia, joille nirsevimabihoito on aloitettavissa.

Suositusluonnoksessa nirsevimabi rinnastetaan vaikutukseltaan palivitsumabiin. Nirsevimabin teho imeväisillä, jotka olivat oikeutettuja palivitsumabihoitoon, on ekstrapoloitu vaiheen 2b ja MELODY-tutkimuksissa todetun tehon pohjalta farmakokineettiseen altistukseen perustuen; nirsevimabin tehon oletetaan olevan samaa luokkaa kuin se on terveillä täysiaikaisilla lapsilla (Domachowske J, et al. 2022; Domachowske JB. et al 2023; Wählby Hamrén U, et al. 2022.). Neutraloivien vasta-aineiden määrä nirsevimabia saaneilla oli korkeampi kuin palivitsumabia saaneilla vielä vuoden kuluttua immunisaatiosta (Kuva 1. FDA antimicrobial drugs advisory committee, June 8, 2023), <https://www.fda.gov/media/169323/download>. Tässäkin kohdassa on hyvä huomioida, että nirsevimabin ja palivitsumabin vaikutuksia ei tulisi rinnastaa toisiinsa, koska valmisteita ei ole kehitetty samalle kohderyhmälle. Nirsevimabi on hyväksytty käytettäväksi kaikille vastasyntyneille ja imeväisillä lapsen ensimmäisen RSV-kauden aikana, ja tätä tukee laajempi tutkimusohjelma sekä tosielämän näyttö.

Kuva 1. Neutraloivat vasta-aineet nirsevimabia ja palivitsumabia saaneilla.



Tosielämän näyttö

Näyttö nirsevimabin tehosta RSV-kaudella 2022-2023 saatiin vaiheen 3b kliinisestä HARMONIE-tutkimuksesta, joka toteutettiin tosielämän kaltaisessa ympäristössä. Tutkimuksessa osoitettiin 83,2 %:n vähenemä RSV:n aiheuttamista alahengitystiesairauksista johtuvista sairaalahoidoissa imeväisillä, joiden ensimmäinen RSV-kausi oli alkamassa ja jotka olivat osallistuneet tutkimukseen enintään 12 kuukauden ikäisenä ja jotka saivat nirsevimabia eivätkä soveltuneet saamaan palivitsumabia. (Drysdale S, et al. 2023)

Tietoja nirsevimabin vaikuttavuudesta kerätään parhaillaan Yhdysvalloista, Espanjasta, Luxemburgista ja Ranskasta, joissa toteutettiin laajoja imeväisten immunisaatio-ohjelmia nirsevimabilla RSV-kaudella 2023-2024. Ensimmäisen kauden seurantatietojen väliraportit osoittavat, että nirsevimabi suojaa imeväisiä erittäin tehokkaasti RSV-taudilta. Yhteenveto tosielämän tiedoista on **Liitteessä 1**.

Yhdysvaltojen tartuntatautiviranomaisen (CDC) analyysi helmikuun 2024 loppuun mennessä saatavilla olevista seurantatiedoista osoittaa, että yhden nirsevimabi-annoksen teho oli 90 % (95 %:n lv 75–96) RSV:hen liittyvien sairaalahoitojen estämisessä imeväisillä, jotka saivat valmisteeseen ensimmäisen RSV-kautensa aikana. (Moline HL, et al. 2024)

Espanjan Galiciassa välianalyysitulokset osoittivat 89 % (95 %:n luottamusväli 85–93 %) vähemmän RSV-sairaalahoitoja alle 6 kuukauden ikäisillä imeväisillä verrattuna sairaalahoitojen odotettuihin määriin (Martín-Torres, F, et al. 2024). Immunisaation kattavuus nirsevimabilla oli 92,6 % vastasyntyneillä, 85,1 % alle 6 kk ikäisillä ja 100 % korkean riskin ryhmiin kuuluvilla (Follow-up report up to week 11. Nirse-gal). Nirse-Gal-tutkimuksen uusimmat julkisesti saatavilla olevat tiedot ovat saatavilla täällä: <https://www.nirsegal.es/informe-en/latest-report>

Turvallisuus

Nirsevimabin kliinisestä tutkimusohjelmasta saatujen tietojen perusteella haittavaikutuksia olivat ihottuma, pistoskohdan reaktiot ja kuume, joiden esiintymistiheys oli < 1 % (melko harvinainen). Nirsevimabin käyttöönoton jälkeen sen turvallisuutta ja tehokkuutta on seurattu laajalti markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa. Helmikuun 2024 loppuun mennessä nirsevimabia oli jaettu yli 2 miljoonaa annosta. Turvallisuusprofiili on ollut suotuista ja hyöty-haitta suhde on ollut positiivinen.

Markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa on raportoitu yliherkkyyssreaktioita nirsevimabin käytön jälkeen, mukaan lukien vakavat yliherkkyyssreaktiot. Kun myyntilupaa haettiin, tuoteinformaatioteksteissä oli jo varoitus yliherkkyyssreaktioista, anafylaksia mukaan lukien, joita on havaittu muilla monoklonaalisilla vasta-aineilla. Markkinoille tulon jälkeisten raporttien perusteella tuoteinformaatioteksti päivitettiin varoituksella vakavista yliherkkyyssreaktioista Beyfortus-valmisteeseen antamisen jälkeen ja yliherkkyys sisällytettiin haittavaikutuksista kertovaan kohtaan. Tähän mennessä markkinoille tulon jälkeisestä seurannasta raportoitujen tietojen perusteella ei ole tunnistettu muita riskejä.

Espanjan ministeriö on vahvistanut nämä tiedot yli 200 000 nirsevimabiannoksen analyysin jälkeen (helmikuussa 2024); tähän mennessä ei ole tunnistettu uusia riskejä, jotka eroavat tuoteinformaatiotekstissä

Muiden maiden suositukset

Nirsevimabin HTA arviointi on käynnistynyt monissa maissa ja **Liite 2** on yhteenveto eri maiden tämänhetkisistä suosituksista. Kaudella 2023-24 nirsevimabi on ollut laajassa, rokotusohjelman kaltaisessa käytössä Espanjassa, Ranskassa, Luxemburgissa ja USA:ssa, joissa sitä on annettu maasta riippuen kaikille alle 6-12 kuukauden ikäisille imeväisille. Näissä maissa on saavutettu korkea kattavuus, 84–100 % alueesta ja populaatiosta riippuen. Tämä kertoo siitä, että nirsevimabi on otettu hyvin vastaan terveydenhuollon ammattilaisten ja vanhempien keskuudessa, ja sitä on helppo annostella esitetytystä ruiskusta.

Yhteensä 11 Euroopan maassa on annettu suositus valmisteen laajasta käytöstä: Alankomaat, Belgia, Englanti, Espanja, Itävalta, Irlanti, Luxemburg, Portugali (Madeira), Ranska, Ruotsi ja Sveitsi. Näissä maissa suositus ei rajoitu riskiryhmiin vaan kattaa kaikki tietyn ikäiset, tavallisesti alle 6 kk ikäiset, imeväiset. Lisäksi Australiassa ja Chilessä on alkamassa laajat immunisaatio-ohjelmat nirsevimabilla keväällä 2024 eteläisen pallonpuoliskon epidemiakaudelle.

Saksassa käyttö on poikkeuksellisesti kohdentunut ensimmäisellä kaudella vain riskiryhmiin johtuen maan lainsäädännöstä lääkevalmisteiden arvioinnista. Saksan arviointiviranomainen, STIKO, on käynnistänyt uuden arvioinnin valmisteen laajemmasta käytöstä ja sen arvioidaan valmistuvan kesällä 2024. Arviointi on poikkeuksellisen nopea verrattuna aiempiin STIKOn laatimiin suosituksiin rokotuksista, mikä osaltaan korostaa nirsevimabin arvoa yhteiskunnalle, pikkulapsiperheille ja pikkulapsille.

Suomen tämänhetkinen suositusluonnos, joka rajoittaisi valmisteen käyttöä vain erittäin pienelle korkean riskin ryhmälle, poikkeaisi siis merkittävästi muiden maiden suosituksista. Nirsevimabi on ensimmäinen monoklonaalinen vasta-aine, joka on tarkoitettu laajaan väestötason ennaltaehkäisyyn RSV:n aiheuttaman tautitaakan vähentämiseksi ja juuri laajat suositukset mahdollistavat nirsevimabin laajan käytön kustannusvaikuttavalla tasolla.

Uudet RSV:n estohoidot

Suositusluonnoksen mukaan *tarvitaan lisätietoa, jotta nirsevimabin laajempaa käyttöä voidaan perustella, sillä uusia estohoitoja sekä lapsille että odottaville äideille on tulossa*. Vastasyntyneille ja imeväisille ei ole kehitteillä rokotteita sillä heidän immuunijärjestelmänsä on vielä kehittymässä eikä rokottamalla todennäköisesti saavutettaisi riittävää suojaa. RSV-rokotteita kehitetään taaperoikäisille lapsille, mutta ne eivät tule olemaan vaihtoehto imeväisen passiiviselle immunisaatiolle, koska ne kohdistuvat vanhempiin lapsiin. Tämän vuoksi RSV:n ennaltaehkäisy vastasyntyneillä ja imeväisillä perustuu passiiviseen immunisaatioon; joko imeväiselle annettavaan pitkävaikutteiseen monoklonaaliseen vasta-aineeseen (Beyfortus, nirsevimabi) tai raskaana olevalle raskausviikkojen 24-36 välillä annettavaan rokotteeseen

(Abrysvo, RSV-pre-F-rokote). Raskauden aikana annettavan rokotuksen suojateho perustuu istukan kautta siirtyviin vasta-aineisiin, jotka suojaavat syntynyttä lasta ensimmäisten elinkuukausien ajan.

Lapselle annettavan monoklonaalisen vasta-aineen ja raskaana oleville annettavan rokotteen vertailu on vaikeaa johtuen valmisteiden erilaisista perusominaisuuksista sekä eroavaisuuksista kliinisten tutkimusten vastemuuttujissa. Nirsevimabi on ainoa valmiste RSV:n ennaltaehkäisyyn, jolla voidaan suojata kaikki vastasyntyneet ja imeväiset ensimmäisellä RSV-kaudella; täysiaikaisina syntyneet, ennenaikaisina syntyneet sekä lapset, joilla on perussairauksia. Koska yksi annos nirsevimabia antaa nopeasti alkavan suojan, joka kestää tyypillisen RSV-epidemian keston ajan, sillä voidaan suojata imeväisiä riippumatta heidän syntymäkuukaudestaan tai iästään RSV-kauden alkaessa. Nirsevimabi antaa suojaa vakavaa RSV-tautia vastaan riippumatta lapsen tai äidin immuunivasteesta.

Raskaana oleville tarkoitetun rokotteen teho perustuu istukan kautta siirtyviin vasta-aineisiin ja vasta-aineiden siirtyminen lisääntyy loppuraskaudessa. Tämän takia suoja vastasyntyneellä jää todennäköisesti matalammaksi ennenaikaisina syntyneillä imeväisillä (Engmann C et al, 2020). Myös monien äidin terveydentilaan ja istukan toimintaan liittyvien tekijöiden tiedetään vaikuttavan rokotevasteeseen ja tehokkaaseen vasta-aineiden siirtymiseen istukan läpi (Esposito S et al, 2022; Atwell JE et al, 2022). Abrysvo-rokotetta ei ole tutkittu immuunipuutteisilla äideillä eikä äideillä, joilla on riskiraskaus. Raskaana olevien rokottamisella saavutettava suoja alkaa lapsen syntymästä eikä ole välttämättä oikea-aikaisen RSV-kauden kanssa. Rokotesuoja heikkenee nopeasti (~3kk) heti syntymän jälkeen (Baraldi E et al, 2022, CDC 2023), joten raskaana olevien rokottamisella pystytään suojaamaan vain imeväiset, jotka syntyvät juuri ennen RSV-kauden alkua tai kauden aikana mutta ei välttämättä niitä lapsia, jotka syntyvät ennen RSV-kauden alkua.

Koska raskaana olevien rokottamisella ei voida suojata kaikkia imeväisiä, se vaatisi rinnalle täydentävän ohjelman monoklonaalisella vasta-aineella. Esimerkiksi Alankomaissa arviointitoimikunta päätyi suosittelemaan RSV:n ehkäisyyn immunisaatiota nirsevimabilla seuraavista syistä:

1. Laaja populaatio. Nirsevimabin kausittainen vasta-aineiden antamisen ajoitus mahdollistaa suuren osan lapsista suojaamisen RSV:tä vastaan. Äitien rokotuksilla voidaan suojata vähemmän lapsia, koska osa lapsista syntyy kauden ulkopuolella ja teho on laskenut ensimmäiseen RSV-kauteen mennessä. Näille lapsille voidaan sitten antaa vasta-aineita, mutta se tarkoittaa kahden ohjelman asettamista. Toimikunta suosii yhden aineen käyttöä. Nirsevimabilla voidaan sitten saavuttaa enemmän terveyshyötyjä.
2. Keskokset. Toinen nirsevimabi-valmisteen etu on se, että myös keskokset voivat saada suojaa. Odottavien äitien rokotteella on mahdollista, että keskosvauvat eivät ehkä saa riittävää suojaa RSV:tä vastaan syntymän jälkeen. Jos rokotuksen ja synnytyksen välillä on alle 2 viikkoa, sikiöön on tullut liian vähän äidin vasta-aineita. Nämä lapset saattavat edelleen saada nirsevimabia, mutta äitien rokotus on silloin ollut turhaan.
3. Turvallisuus. Molemmat valmisteet tarjoavat vastasyntyneille ja vauvoille hyvän suojan RSV:tä vastaan, mutta nirsevimabin käyttö on turvallisempaa kuin odottavien äitien rokotus.

Monet maat ovat ottaneet käyttöön rokotussuosituksia ja rokotusohjelmia raskaana oleville esimerkiksi influenssaa, koronavirusta tai hinkuyskää vastaan. Suomessa raskaana oleville tarjotaan influenssa- ja koronarokotuksia ja monissa muissa maissa lisäksi myös hinkuyskärökotusta. Suosituksista huolimatta

rokotuskattavuus raskaana olevilla on pysynyt matalana maasta ja rokotteesta riippuen (Paterson P, Simas C, et al, 2023; Rainisch G et al, 2019). On mahdollista, että myöskään raskaana olevien RSV-rokottamisella ei tulla saavuttamaan korkeaa kattavuutta johtuen toisaalta rokottamisen kapeasta aika-ikkunasta tietyillä raskausviikoilla ja toisaalta raskaana olevien rokottamisen yleisestä hyväksyttävyydestä. USA:ssa RSV-rokotuskattavuuden raskaana olevilla on raportoitu olevan 17,8 % käyttöönoton osalta ensimmäisenä kautena (Weekly Respiratory Syncytial Virus (RSV) Vaccination Coverage among Pregnant Persons by Race and Ethnicity | Data | Centers for Disease Control and Prevention (cdc.gov).

Raskaana olevien rokottamiseen liittyy usein myös huoli turvallisuudesta. Abrysvo-rokotteen kliinisessä tutkimuksissa ennenaikaisia synnytyksiä raportoitiin hieman enemmän RSV-rokotetta saaneilla kuin lumerokotetta saaneilla (Kampmann B, 2023). Pieni ero ennenaikaisen syntymän riskissä ei ollut tilastollisesti merkitsevä mutta mahdollisen turvallisuussignaalin takia USA:ssa Abrysvo-rokotteen käyttö on rajattu raskausviikoille 32-36 (<https://www.cdc.gov/media/releases/2023/p0922-RSV-maternal-vaccine.html>; [ABRYSVO | FDA](https://www.fda.gov/oc/abravo)). Myös Ranskassa on päädytty rajoittamaan Abrysvo-rokotteen antamista raskausviikkojen 32-36 välille ([Recommandation vaccinale contre les infections à VRS chez les femmes enceintes \(has-sante.fr\)](https://www.sciensano.be/fr/actualites/actualites-2023/recommandation-vaccinale-contre-les-infections-a-vrs-chez-les-femmes-enceintes)). Aiemmin toisen samanlaisen raskaana oleville tarkoitetun RSV-rokotteen kehittäminen keskeytettiin sen jälkeen kun kliinisessä tutkimuksissa havaittiin lisääntynyt ennenaikaisen synnytyksen riski (Dieussaert I et al. 2024). Raskaana olevien RSV-rokote on otettu laajaan käyttöön tähän mennessä vain USA:ssa ja Argentiinassa. Tosielämän tietoja tehokkuuden ja turvallisuuden osalta ei vielä ole saatavilla.

Koska raskaana olevien rokottamisella voidaan suojata vähemmän lapsia, sen avulla ei tulla saavuttamaan samanlaista vaikuttavuutta kuin monoklonaalisen vasta-aineen antamisella.

Päätelmät

Suositusluonnoksen mukainen erittäin rajoitettu käyttö ei auta ratkaisemaan RSV:n aiheuttamaa merkittävää tautitaakkaa. Terveystalouden resurssipula etenkin talvikuukausien aikana; hoitajia ei ole tarpeeksi ja tehohoitopaikkojen määrä on rajallinen. Terveystalouden rajalliset resurssit, joita nyt käytetään RSV hoitoon voitaisiin suunnata toisaalle. RSV:n aiheuttamista lääkärihoitoa vaativista tapahtumista vain 2% kohdistuu tälle suositusluonnoksen mukaisesti rajatulle ryhmälle ja suurin osa (94%) tapahtumista kohdistuu perusterveille ja täysiaikaisille imeväsille. Suositusluonnoksen mukainen rajausta jättäisi siis merkittävän osan imeväsistä hoidon ulkopuolelle.

Suositusluonnoksen mukaisella rajoituksella RSV vie jatkossakin vauvoja sairaalaan ja tehohoitoon, vaikka käytettävissä olisi tehokas ja turvallinen valmiste, jolla voitaisiin immunisoida kustannusvaikuttavasti laajempikin populaatio. Nirsevimabi on osoittautunut tehokkaaksi tosielämän seurannassa. Nirsevimabilla on myös saavutettu korkea immunisaation aste (kattavuus).

Laajan populaation ennaltaehkäisyllä tautitapauksia saadaan estettyä, terveyspalvelujen käyttö vähenee ja rajallisia resursseja voidaan kohdentaa vaihtoehtoiseen tarkoitukseen. Laajamittaiselle RSV:n ennaltaehkäisylle on suuri tarve. Meidän tulee tehdä kaikki mahdollinen RSV-tautitaakan vähentämiseksi erityisesti Suomen kaltaisessa, matalan syntyvyyden maassa, ja osoittaa lapsiperheiden arvo yhteiskunnalle myös käytännön toimilla.

Toivomme, että Palko laajentamaa suositusta hyväksytyn käyttöaiheen mukaiseksi, kuten muissa maissa on tehty ja siten mahdollistamaan kansallisen hintaneuvottelun. Vain näin voimme varmistaa valmisteiden saatavuuden jo tulevalle RSV-kaudelle.

Sanofi Oy
marketaccess.finland@sanofi.com

Lähteet:

Atwell JE et al. 2022. Biological factors that may impair transplacental transfer of RSV antibodies: Implications for maternal immunization policy and research priorities for low- and middle-income countries. *Vaccine*. 2022 Jul 30;40(32):4361-4370. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.06.034.

Baraldi E et al, 2022. RSV disease in infants and young children: Can we see a brighter future? *Human Vaccines & Immunotherapeutic* 2022, Nov 30;18(4):2079322.

CDC 2023. MMWR Oct 13, 2023. Use of the Pfizer Respiratory Syncytial Virus Vaccine During Pregnancy for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus–Associated Lower Respiratory Tract Disease in Infants: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2023 | MMWR (cdc.gov)

Dieussaert I et al. 2024. RSV Prefusion F Protein-Based Maternal Vaccine - Preterm Birth and Other Outcomes. *The New England journal of medicine*. 2024 Mar 14;390(11):1009-1021. doi: 10.1056/NEJMoa2305478

Domachowske J, et al. Safety of Nirsevimab for RSV in Infants with Heart or Lung Disease or Prematurity. *The New England journal of medicine*. 2022;386(9):892-894.

Domachowske JB. et al. 2023. Safety of Re-dosing Nirsevimab Prior to RSV Season 2 in Children With Heart or Lung Disease. *J Ped Inf Dis Soc* 2023; Aug 31;12(8):477-480. doi: 10.1093/jpids/piad052.

Drysdale S, et al. 2023. Nirsevimab for Prevention of Hospitalizations Due to RSV in Infants. *N Engl J Med* 2023; 389:2425-2435. DOI: 10.1056/NEJMoa2309189

Engmann C et al. 2020. Closer and closer? Maternal immunization: current promise, future horizons. *J Perinatol* 2020; 40(6): 844–857. doi: 10.1038/s41372-020-0668-3.

Esposito S et al. 2022. RSV Prevention in All Infants: Which Is the Most Preferable Strategy? *Front Immunol*. Volume 13 - 2022 | <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.880368>

FDA antimicrobial drugs advisory committee, June 2023. Beyfortus (nirsevimab) for the Prevention of RSV lower respiratory tract disease in infants and children. <https://www.fda.gov/media/169323/download>.

FDA antimicrobial drugs advisory committee, [ABRYSVO](#) | [FDA](#)

Hak SF et al for the Promise investigators. Substantial burden of non-medically attended RSV infection in healthy term infants – an international prospective birth cohort study. *J Inf Dis* 2023. DOI: 10.1093/infdis/jiad477.

Kampmann B, *NEJM* 2023; Evidence to Recommendations Framework Updates Pfizer Maternal RSVpreF Vaccine, [PowerPoint Presentation \(cdc.gov\)](#)

Martinón-Torres, F, et al. NIRSE-GAL: Evaluation of the effectiveness and impact of Nirsevimab in Galicia. Presented at The European Scientific Working group on Influenza and other Respiratory Viruses (ESWI) Respiratory Virus Summit 2024. 5 March 2024 [accessed 11 March 2024] <https://eswi.org/cnt/activity/eswi-summit-2024#activity-programme>

Moline HL, et al. *Morb Mortal Wkly Rep* 2024; 73(9):209-214.

Nirse-gal 2024. General Directorate of Public Health. FOLLOW-UP REPORT ON IMMUNIZATION WITH NIRSEVIMAB IN GALICIA. 20 March 2024 [accessed 26 March 2024] https://assets-global.website-files.com/65774b0d3a50ee58b24dba82/65fac0d7f97fdb32f016a1af_Report_RSV_week11.pdf

Paterson P, Simas C, et al, *Glob. libr. women's med.*, ISSN: 1756-2228; DOI 10.3843/GLOWM.418083; [Seasonal influenza vaccination recommendations and coverage rates in EU/EEA Member States \(europa.eu\)](#)

Rainisch G et al 2020. Estimating the impact of multiple immunization products on medically-attended respiratory syncytial virus (RSV) infections in infants. *Vaccine*. 2020 Jan 10;38(2):251-257.

Uusitupa et al 2024. Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospitalizations in Children: A 10-Year Population-Based Analysis in Finland, 2008–2018. <http://dx.doi.org/10.1111/irv.13268>

Wählby Hamrén U, et al. Population pharmacokinetics and exposure-response of nirsevimab for the prevention of RSV disease in infants – extrapolation of efficacy to infants with heart or lung disease or prematurity. Presented at: 12th International Respiratory Syncytial Virus Symposium. Sep 29, 2022.