Klesrovimabi RS-viruksen aiheuttamien alahengitysteiden infektioiden estona

Uusien sairaalalääkkeiden arviointi

FIMEA KEHITTÄÄ
ARVIOI JA INFORMOI
5/2026

fimea

Klesrovimabi RS-viruksen aiheuttamien alahengitysteiden infektioiden estona

Fimea kehittää, arvioi ja informoi
-julkaisusarja 5/2026

Julkaisuajankohta huhtikuu/2026
Julkaisupaikka: Kuopio

© Lääkealan turvallisuus-
ja kehittämiskeskus
Fimea 2026

CC BY 4.0

Julkaisija
Lääkealan turvallisuus- ja
kehittämiskeskus Fimea
Postiosoite: PL 55, 00034 FIMEA
Puh. vaihde: 029 522 3341
www.fimea.fi

Jakelutiedot
www.fimea.fi/tietoa_fimeasta/julkaisut
www.julkari.fi

ISBN 978-952-7299-90-6
ISSN-L 1799-7135
ISSN 1799-7143 (verkkojulkaisu)

Arviointiryhmä

Essi Grönholm
Proviisori
Lääketaloustieteilijä
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Janika Nättinen
FT
Lääketaloustieteilijä
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Antti Hyvärinen
MMT, VTM
Lääketaloustieteilijä
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Kliininen asiantuntija

Maria Hemming-Harlo
LT, dos.
Lastentautien erikoislääkäri
HUS ja Tays
Sidonnaisuudet: yhteistyöartikkeli MSD:n kanssa (rotavirusrokotetutkimukset)

Kliiniset asiantuntijat osallistuvat arvioinnin suunnitteluun ja arviointiaiheen rajaukseen sekä kommentoivat arviointiryhmän tuottamaa materiaalia, mutta eivät osallistu arviointiraportin kirjoittamiseen. Arviointiryhmä huomioi kliinisten asiantuntijoiden kommentit arvioinnissa tarpeelliseksi katsomassaan laajuudessa. Arviointiraportin lopullisesta sisällöstä vastaa kokonaisuudessaan arviointiryhmä.

fimea

Sisällysluettelo

Tiivistelmä **5**

Resumé **7**

Abstract **10**

Lyhenteet **13**

1 Arvioinnin tavoite **14**

2 Arvioitava lääke ja terveysongelma **15**
2.1 RSV:n aiheuttamat alahengitystieinfektiot 15
2.2 RSV:n aiheuttamien alahengitystieinfektioiden hoitovaihtoehdot ja estolääkkeet 16
2.3 Klesrovimabi 17
2.4 Muiden maiden suositukset ja meneillään olevat HTA-arvioinnit 18

3 Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus **19**
3.1 Klesrovimabin vaikutuksia koskevat tutkimukset 19
3.1.1 CLEVER-tutkimus 20
3.1.2 SMART-tutkimus 21
3.1.3 Tutkimuksiin osallistuneiden omaispiirteet 23
3.2 Klesrovimabin vaikutus lopputuloksiin 23
3.2.1 Klesrovimabin ja lumeen vertailu 23
3.2.2 Klesrovimabin ja palivitsumabin vertailu 27
3.3 Alaryhmäanalyysit 29
3.4 Klesrovimabin tehovertailu nirsevimabiin 29
3.5 Turvallisuus 30
3.5.1 Yleisimmät haittatapahtumat 30
3.5.2 Valmisteeseen liittyvät haittatapahtumat 31
3.5.3 Vakavat haittatapahtumat (SAE) 31
3.5.4 Kuolemat ja kuolemaan johtaneet haittatapahtumat 32
3.5.5 Erityisen mielenkiinnon kohteena olevat haittatapahtumat (AESI) 32
3.5.6 Immunogeenisuus ja viruslääkeresistenssi 32
3.6 Meneillään olevat tutkimukset 33
3.7 Pohdinta 33

4 Kustannusvaikuttavuus **35**
4.1 Myyntiluvan haltijan analyysissä käytetyt menetelmät 35
4.1.1 Vertailuhoidot 36
4.1.2 Mallin rakenne 37
4.1.3 Epidemiologinen data 38
4.1.4 Terveysvaikutukset 40
4.1.5 Terveyteen liittyvä elämänlaatu 41
4.1.6 Resurssien käyttö ja kustannukset 41

4.2 Myyntiluvan haltijan esittämät tulokset 42
4.2.1 Perusanalyysin tulokset 42
4.2.2 Herkkyys- ja skenaarioanalyysit 44
4.3 Fimean arvio myyntiluvan haltijan mallista ja mallinnuksessa tehdyistä oletuksista 44
4.4 Fimean kustannusvaikuttavuusanalyysi 45
4.4.1 Fimean perusanalyysin tulokset 45
4.4.2 Fimean skenaarioanalyysit 45
4.5 Pohdinta 46

5 Kustannukset ja budjettivaikutus 50
5.1 Kustannusten arvioinnissa käytetyt menetelmät 50
5.2 Arvio immunisoitavien lasten määrästä 51
5.3 Budjettivaikutukset 52
5.4 Pohdinta 52

6 Johtopäätökset 54

Lähteet 55

Liitteet 59

fimea

Tiivistelmä

Grönholm E, Nättinen J, Hyvärinen A. Klesrovimabi RS-viruksen aiheuttamien alahengitysteiden infektioiden estona. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 5/2026. 72 s. ISBN 978-952-7299-90-6.

Avainsanat: klesrovimabi, RS-virus, vasta-aine

Respiratory syncytial -virus (RSV) leviää erityisesti talvikuukausina väestössä pisaratartuntana. Vastasyntyneet ja pienet lapset ovat erityisen herkkiä vakavammille tautimuodoille, ja RSV-infektio onkin yleisin bronkioliitin ja keuhkokuumeen aiheuttaja alle 1-vuotiailla lapsilla. RSV-epidemian aikana sairaalahoitoon joutuneiden hengitystieoireisten lasten RSV-testaus on Suomessa käytäntönä, mutta lieväoireisia, päivystyksestä kotiutuvia lapsia ei rutiininomaisesti testata. RSV:n todellisen tautitaakan voidaankin olettaa olevan merkittävästi suurempi kuin mitä Tartuntatautirekisteriin vuosittain kirjataan. Vakavammat tautimuodot pienillä lapsilla voivat vaatia sairaalahoitoa ja vuosien 2008–2018 aineistoihin keskittyvässä suomalaistutkimuksessa RSV-infektion takia sairaalahoitoon päätyi 1,6 % alle 1-vuotiaista lapsista.

RSV:n aiheuttamien alahengitystieinfektioiden hoito on oireenmukaista, mutta infektiokaudesta 2024–2025 lähtien Suomessa on ollut laajassa käytössä RSV:n estoon tarkoitettu vasta-aine nirsevimabi. Tätä ennen riskiryhmiin kuuluvilla lapsilla on Euroopassa ollut saatavilla yksi valmiste, palivitsumabi, joka on tarkoitettu estämään vakavia RSV:n aiheuttamia sairaalahoitoa vaativia alahengitystieinfektioita riskiryhmään kuuluvilla lapsilla.

Tämä arviointi käsittelee klesrovimabin hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia RS-viruksen aiheuttamien alahengitystiesairauksien estossa vastasyntyneillä ja imeväisillä lapsen ensimmäisen RSV-kauden aikana. Klesrovimabi on monoklonaalinen vasta-aine, joka annetaan injektiona lihakseen. Se on saanut Euroopassa myyntiluvan yllä mainittuun käyttöaiheeseen huhtikuussa 2026. Klesrovimabi annetaan RSV-kauden aikana syntyneille pian syntymän jälkeen ja RSV-kauden ulkopuolella syntyneille ennen heidän ensimmäisen RSV-kautensa alkua.

Näyttö klesrovimabin tehosta ja turvallisuudesta alle 1-vuotiailla perustuu pääosin kahteen satunnaistettuun tutkimukseen (CLEVER ja SMART). Klesrovimabin tehoa on tutkittu faasin IIb/III satunnaistetussa, lumekontrolloidussa CLEVER-tutkimuksessa RSV:n aiheuttamista alahengitystieinfektioista johtuvien lääkäri- ja sairaalakäyntien estossa. Klesrovimabin ja palivitsumabin tehon eroja riskiryhmäläisillä on tutkittu faasin III satunnaistetussa, osin sokkoutetussa, kontrolloidussa SMART-tutkimuksessa.

CLEVER-tutkimuksen tulosten mukaan klesrovimabi vähensi RS-viruksesta johtuvia lääkärikäyntiin johtaneita alahengitystieinfektioita, vakavia alahengitystieinfektioita, sairaalahoitoja ja sairaalahoitoon johtaneita alahengitystieinfektioita 60,4–91,7 % lumeeseen verrattuna 150 päivän kuluessa pistoksen antamisesta. Tulokset olivat samankaltaisia, kun tehoa tutkittiin 180 päivää pistoksen antamisen jälkeen. SMART-tutkimuksesta ei ole saatavilla vielä lopullisia tuloksia, mutta alustavien tulosten mukaan klesrovimabilla ja palivitsumabilla ei näyttäisi olevan tehoeroa riskiryhmiin kuuluvilla lapsilla näiden ensimmäisen RSV-kauden

aikana. Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan tulokset CLEVER- ja SMART-tutkimuksista ovat kliinisesti merkittäviä.

CLEVER- ja SMART-tutkimuksissa noin 76 %:lla tutkimukseen osallistuvista klesrovimabia saaneista havaittiin vähintään yksi haittatapahtuma. Vakavia haittatapahtumia havaittiin CLEVER-tutkimuksessa 12 %:lla ja SMART-tutkimuksessa 22 %:lla klesrovimabihaaran osallistujista. Klesrovimabiin liittyviä haittatapahtumia havaittiin 29 %:lla CLEVER-tutkimuksen ja 32 %:lla SMART-tutkimuksen klesrovimabihaaran osallistujista. Turvallisuuteen liittyvät huomiot ovat Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan odotettuja.

Myyntiluvan haltija on verrannut klesrovimabia epäsuorasti nirsevimabiin, joka on jo Suomessa käytössä pienten lasten RSV-infektioiden ehkäisyssä. Nirsevimabin pivotaalitutkimuksessa tarkasteltiin tapauksia, joissa toteutui vähintään yksi alahengitystieinfektio- ja yksi vakavuusindikaattori. Vertailun mahdollistamiseksi CLEVER-tutkimuksen aineiston pohjalta tehtiin vastaavilla rajauksilla post hoc -analyysi ja tämän analyysin mukaan klesrovimabin riskin vähenemä lumeeseen verrattuna RS-viruksesta johtuvien alahengitystieinfektioiden estossa 180 päivän kuluessa pistoksesta oli 87,2 %. Nirsevimabin osalta vastaava riskin vähenemä 150 päivän kuluessa lumeeseen verrattuna oli 79,5 %. Lisäksi nirsevimabin osalta Yhdysvaltain tautikeskus (CDC) on tehnyt analyysin, jonka perusteella riskin vähenemäksi saatiin 79,0 %. Fimean arviointiryhmän mukaan klesrovimabin ja nirsevimabin tehon eroista tai keskinäisestä paremmuudesta ei voida tehdä suoria johtopäätöksiä esitettyjen kuvailevien epäsuorien vertailujen pohjalta, sillä pivotaalitutkimuksissa ensisijaiset lopputulosmuuttujat eivät olleet samankaltaisia ja vertailu perustuu klesrovimabin osalta post hoc -analyysiin. Tulokset on myös saatu eri RSV-kausilta, jolloin tautitaakka on todennäköisesti ollut erilainen. Molemmat vasta-aineet estävät tehokkaasti RSV-infektioita.

Kustannusvaikuttavuuden arviointi perustuu myyntiluvan haltijan Fimealle toimittamaan staattiseen päätösanalyyttiseen malliin, jossa klesrovimabia verrataan ensisijaisesti nirsevimabiin. Tehoestimaatteina käytettiin yllä mainittuja lukuja eli klesrovimabille 87,2 % ja nirsevimabilla 79,0 %. Lisäksi klesrovimabille ja nirsevimabille oletettiin sama tukkuhinta (355,29 euroa/annos). Myyntiluvan haltijan perusanalyysin mukaan klesrovimabi dominoi nirsevimabia tuottaen vuoden aikana suomalaisessa väestössä noin 32 laatupainotettua elinvuotta (QALYa) enemmän kuin nirsevimabi noin 600 000 euroa pienemmillä kustannuksilla. Suurimpana vaikuttajana klesrovimabin kannalta suotuisiin kustannusvaikuttavuusmallin tuloksiin on vasta-aineiden tehoestimaatti. Fimean arviointiryhmän mukaan kummankin valmisteen on osoitettu estävän tehokkaasti RSV-infektioita, mutta klesrovimabin ja nirsevimabin välisistä tehoeroista ei voida tämänhetkisten tietojen perusteella tehdä luotettavia johtopäätöksiä suuntaan tai toiseen. Näin ollen Fimea pitää uskottavampana omaa perusanalyysiään, jossa klesrovimabilla ja nirsevimabilla ei oleteta olevan tehoeroa ja klesrovimabi ja nirsevimabi tuottaa yhtä paljon terveyshyötyjä yhtä suurilla kustannuksilla. Olettaen listahinnat samoiksi, näiden käytön kokonaiskustannukset ovat noin 12,3 miljoonaa euroa vuodessa. Mahdolliset alennukset pienentävät tätä kustannusta.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean lakisääteisiin tehtäviin kuuluu lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointien tuottaminen ja kokoaminen. Arvioinnissa esitetyt tulokset ja näkökulmat eivät korvaa yksittäisen potilaan hoitopäätösten kohdalla terveydenhuollon ammattilaisen tekemää arviota, jossa otetaan tarkemmin huomioon potilaan yksilöllinen tilanne, esimerkiksi muut sairaudet.

fimea

Resumé

Grönholm E, Nättinen J, Hyvärinen A. Klesrovimab vid prevention av RSV-orsakade infektioner i nedre luftvägarna. Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea. Publikationsserien Fimea utvecklar, utvärderar och informerar 5/2026. 72 s. ISBN 978-952-7299-90-6.

Nyckelord: klesrovimab, RS-virus, antikropp

Respiratoriskt syncytialvirus (RSV) sprids i befolkningen främst under vintermånaderna via droppsmitta. Nyfödda och små barn är särskilt mottagliga för allvarligare sjukdomsformer, och RSV-infektion är den vanligaste orsaken till bronkiolit och pneumoni hos barn under ett års ålder. Under RSV-epidemier är testning för RSV av barn med luftvägssymtom som läggs in på sjukhus etablerad praxis i Finland, medan barn med lindriga symtom som skrivs ut från akutmottagningen inte rutinmässigt testas. Den faktiska sjukdomsbördan av RSV kan därför antas vara betydligt större än vad som årligen registreras i Registret över smittsamma sjukdomar. Allvarligare sjukdomsformer hos små barn kan kräva sjukhusvård, och i en finländsk studie baserad på data från åren 2008–2018 vårdades 1,6 % av barn under ett års ålder på sjukhus till följd av RSV-infektion.

Behandlingen av RSV-orsakade infektioner i nedre luftvägarna är symtomatisk men från och med infektionssäsongen 2024–2025 har den för prevention av RSV avsedda monoklonala antikroppen nirsevimab varit i omfattande användning i Finland. Före detta fanns i Europa ett preparat tillgängligt för barn i riskgrupper, palivizumab, som är avsett för prevention av allvarliga RSV-orsakade infektioner i nedre luftvägarna som kräver sjukhusvård hos barn som tillhör riskgrupper.

Denna utvärdering behandlar de terapeutiska och ekonomiska effekterna av klesrovimab vid prevention av RSV-orsakad sjukdom i nedre luftvägarna hos nyfödda och spädbarn under barnets första RSV-säsong. Klesrovimab är en monoklonal antikropp som administreras som en intramuskulär injektion. Preparatet har beviljats försäljningstillstånd i Europa för ovan nämnda indikation i april 2026. Klesrovimab administreras till barn som föds under RSV-säsongen kort efter födseln, medan barn som föds utanför RSV-säsongen får sin dos före början av sin första RSV-säsong.

Det kliniska evidensunderlaget för effekten och säkerheten av klesrovimab hos barn under ett års ålder baseras huvudsakligen på två randomiserade studier (CLEVER och SMART). Effekten av klesrovimab har undersökts i den randomiserade, placebokontrollerade fas IIb/III-studien CLEVER avseende prevention av läkarbesök och sjukhusinläggningar till följd av RSV-orsakade infektioner i nedre luftvägarna. Skillnader i effekt mellan klesrovimab och palivizumab hos barn i riskgrupper har undersökts i den randomiserade, delvis blindade, kontrollerade fas III-studien SMART.

Enligt resultaten från CLEVER-studien minskade klesrovimab RSV-orsakade infektioner i nedre luftvägarna som ledde till läkarbesök, svåra infektioner i nedre luftvägarna, sjukhusinläggningar samt infektioner i nedre luftvägarna som ledde till sjukhusvård med 60,4–91,7 % jämfört med placebo inom 150 dagar efter administrering. Resultaten var jämförbara även när effekten

analyserades 180 dagar efter injektionen. Slutliga resultat från SMART-studien är ännu inte tillgängliga, men preliminära resultat tyder på att det inte föreligger någon skillnad i effekt mellan klesrovimab och palivizumab hos barn som tillhör riskgrupper under deras första RSV-säsong. Enligt Fimeas kliniska expert är resultaten från CLEVER- och SMART-studierna kliniskt betydelsefulla.

I CLEVER- och SMART-studierna observerades minst en biverkning hos cirka 76 % av de deltagare som fick klesrovimab. Allvarliga biverkningar förekom hos 12 % av deltagarna i klesrovimabarmen i CLEVER-studien och hos 22 % av deltagarna i SMART-studien. Biverkningar som bedömdes vara relaterade till klesrovimab observerades hos 29 % av deltagarna i klesrovimabarmen i CLEVER-studien och hos 32 % i SMART-studien. Enligt Fimeas kliniska expert är säkerhetsobservationerna förväntade.

Innehavaren av försäljningstillståndet har indirekt jämfört klesrovimab med nirsevimab, som redan används i Finland för prevention av RSV-infektion hos små barn. I den pivotala studien för nirsevimab analyserades fall där minst en indikator för infektion i nedre luftvägarna och minst en indikator på sjukdomens svårighetsgrad förekom. För att möjliggöra jämförelse genomfördes en motsvarande post hoc-analys av data från CLEVER-studien med liknande avgränsningar. Enligt denna analys var riskreduktionen för klesrovimab jämfört med placebo vid prevention av RSV-orsakade infektioner i nedre luftvägarna inom 180 dagar efter injektionen 87,2 %. För nirsevimab var den motsvarande riskreduktionen jämfört med placebo inom 150 dagar 79,5 %. Dessutom har USA:s smittskyddsmyndighet (CDC) genomfört en analys av nirsevimab, enligt vilken riskreduktionen uppgick till 79,0 %. Enligt Fimeas utvärderingsgrupp kan inga direkta slutsatser dras om skillnader i effekt eller relativ överlägsenhet mellan klesrovimab och nirsevimab baserat på de beskrivande indirekta jämförelser som presenterats, eftersom de primära effektmåtten i de pivotala studierna inte var likartade och jämförelsen för klesrovimab baseras på en post hoc-analys. Resultaten har dessutom erhållits från olika RSV-säsonger, under vilka sjukdomsbördan sannolikt har varit olika. Båda antikropparna har visats effektivt förebygga RSV-infektioner.

Bedömningen av kostnadseffektiviteten baseras på en statisk beslutanalytisk modell som innehavaren av försäljningstillståndet har lämnat in till Fimea, där klesrovimab i första hand jämförs med nirsevimab. Som effektestimaten användes ovan nämnda värden, det vill säga 87,2 % för klesrovimab och 79,0 % för nirsevimab. För både klesrovimab och nirsevimab antogs dessutom samma partipris (355,29 euro per dos). Enligt innehavarens grundanalys dominerade klesrovimab nirsevimab genom att under ett år i den finländska befolkningen ge cirka 32 fler kvalitetsjusterade levnadsår (QALY) än nirsevimab till ungefär 600 000 euro lägre totalkostnader. Den faktor som hade störst inverkan på de fördelaktiga resultaten för klesrovimab i kostnadseffektivitetsmodellen var effektestimatet för antikropparna. Enligt Fimeas utvärderingsgrupp har båda preparaten visats effektivt förebygga RSV-infektioner, men pålitliga slutsatser om eventuella skillnader i effekt mellan klesrovimab och nirsevimab kan inte dras utifrån tillgängliga data. Fimea anser därför sin egen grundanalys vara mer trovärdig, där ingen effekt-skillnad antas mellan klesrovimab och nirsevimab och där båda behandlingarna ger lika stora hälsoeffekter till lika stora kostnader. Under antagande om identiska listpriser uppgår de totala årliga kostnaderna för användningen till cirka 12,3 miljoner euro. Eventuella rabatter kan minska dessa kostnader.

Till Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimeas lagtima uppgifter hör att producera och sammanställa utvärderingar av det terapeutiska och ekonomiska värdet av läkemedel. De resultat och aspekter som framförs i föreliggande utvärdering ersätter inte en utvärdering som hälso- och sjukvårdspersonal har gjort beträffande en enskild patients behandlingsbeslut i vilken patientens individuella situation, exempelvis övriga sjukdomar, tas mer exakt i beaktande.

fimea

Abstract

Grönholm E, Nättinen J, Hyvärinen A. Clesrovimab for the prevention of RSV-associated lower respiratory tract infections. Finnish Medicines Agency Fimea. Serial Publication Fimea Develops, Assesses and Informs 5/2026. 72 p. ISBN 978-952-7299-90-6.

Keywords: clesrovimab, RS-virus, antibody

Respiratory syncytial virus (RSV) spreads in the population especially during the winter months through droplet transmission. Newborns and young children are particularly susceptible to more severe forms of the disease, and RSV infection is the most common cause of bronchiolitis and pneumonia in children under one year of age. During RSV epidemics, testing for RSV is standard practice in Finland for children with respiratory symptoms who are admitted to hospital, whereas children with mild symptoms who are discharged from emergency departments are not routinely tested. Consequently, the true disease burden of RSV is likely to be substantially higher than what is recorded annually in the Finnish National Infectious Diseases Register. More severe disease in young children may require hospitalisation, and according to a Finnish study based on data from 2008–2018, 1.6% of children under one year of age were hospitalised due to RSV infection.

Treatment of RSV-associated lower respiratory tract infections is symptomatic but from the 2024–2025 infection season onwards, the monoclonal antibody nirsevimab, intended for the prevention of RSV, has been widely used in Finland. Prior to this, one medicinal product, palivizumab, was available in Europe for children belonging to risk groups, and it is intended to prevent severe RSV-associated lower respiratory tract infections requiring hospitalisation in high-risk children.

This assessment evaluates the clinical and economic effects of clesrovimab in the prevention of RSV-associated lower respiratory tract disease in newborns and infants during the child's first RSV season. Clesrovimab is a monoclonal antibody administered by intramuscular injection. It was granted marketing authorisation in Europe for the above-mentioned indication in April 2026. Clesrovimab is administered shortly after birth to children born during the RSV season, while children born outside the RSV season receive their dose prior to the start of their first RSV season.

Evidence on the efficacy and safety of clesrovimab in children under one year of age is primarily based on two randomised studies (CLEVER and SMART). The efficacy of clesrovimab was evaluated in the randomised, placebo-controlled phase IIb/III CLEVER study in the prevention of physician visits and hospitalisations due to RSV-associated lower respiratory tract infections. Differences in efficacy between clesrovimab and palivizumab in high-risk children were assessed in the randomised, partially blinded, controlled phase III SMART study.

According to the results of the CLEVER study, clesrovimab reduced RSV-associated lower respiratory tract infections leading to physician visits, severe lower respiratory tract infections, hospitalisations, and lower respiratory tract infections leading to hospital admission by 60.4–91.7% compared with placebo within 150 days after administration. The results were comparable when efficacy was assessed 180 days after administration. Final results from the

SMART study are not yet available; however, preliminary findings suggest that there is no difference in efficacy between clesrovimab and palivizumab in children belonging to risk groups during their first RSV season. According to Fimea's clinical expert, the results of the CLEVER and SMART studies are clinically meaningful.

In the CLEVER and SMART studies, at least one adverse event was observed in approximately 76% of participants who received clesrovimab. Serious adverse events occurred in 12% of participants in the clesrovimab arm of the CLEVER study and in 22% of participants in the SMART study. Adverse events assessed as related to clesrovimab were observed in 29% of participants in the clesrovimab arm of the CLEVER study and in 32% of participants in the SMART study. According to Fimea's clinical expert, the safety findings are expected.

The marketing authorisation holder conducted an indirect comparison between clesrovimab and nirsevimab, which is already used in Finland for the prevention of RSV infection in young children. In the pivotal study of nirsevimab, cases were analysed that met the criteria of at least one lower respiratory tract infection indicator and at least one indicator of disease severity. To enable comparison, a corresponding post hoc analysis with similar criteria was performed using data from the CLEVER study. According to this analysis, the risk reduction for clesrovimab compared with placebo in the prevention of RSV-associated lower respiratory tract infections within 180 days of administration was 87.2%. For nirsevimab, the corresponding risk reduction compared with placebo within 150 days was 79.5%. In addition, the US Centers for Disease Control and Prevention (CDC) conducted an analysis for nirsevimab, which estimated a risk reduction of 79.0%. According to Fimea's assessment group, no direct conclusions can be drawn regarding differences in efficacy or relative superiority between clesrovimab and nirsevimab based on the descriptive indirect comparisons presented, as the primary endpoints in the pivotal studies were not comparable and the comparison for clesrovimab is based on a post hoc analysis. Furthermore, the results originate from different RSV seasons, during which the disease burden is likely to have differed. Both monoclonal antibodies have been shown to be effective in preventing RSV infection.

The cost-effectiveness assessment is based on a static decision-analytic model submitted to Fimea by the marketing authorisation holder, in which clesrovimab is primarily compared with nirsevimab. The efficacy estimates used were the values described above, namely 87.2% for clesrovimab and 79.0% for nirsevimab. In addition, the same wholesale price (EUR 355.29 per dose) was assumed for both clesrovimab and nirsevimab. According to the marketing authorisation holder's base-case analysis, clesrovimab dominated nirsevimab by generating approximately 32 more quality-adjusted life years (QALYs) in the Finnish population over one year at approximately EUR 600,000 lower total costs. The most influential factor contributing to the favourable results for clesrovimab in the cost-effectiveness model was the efficacy estimate of the monoclonal antibodies. According to Fimea's assessment group, both medicinal products have been shown to effectively prevent RSV infections; however, reliable conclusions regarding differences in efficacy between clesrovimab and nirsevimab cannot be drawn on the basis of currently available evidence. Therefore, Fimea considers its own base-case analysis to be more credible, in which no difference in efficacy between clesrovimab and nirsevimab is assumed and both treatments are estimated to produce equal health benefits at equal costs. Assuming identical list prices, the total annual costs associated with their use are approximately EUR 12.3 million. Any discounts would reduce these costs.

The legislative duties of the Finnish Medicines Agency Fimea include providing assessments of the therapeutic and economic value of pharmacotherapies. The results and perspectives presented in this assessment do not substitute the clinical decision made by a health care professional regarding an individual patient's treatment, in which more attention is given to the patient's individual situation, including comorbidities and prior medical history.

Lyhenteet

ADA	Lääkevasta-aine (anti-drug antibody)
AESI	Erityisen mielenkiinnon kohteena olevat haittatapahtumat (adverse event of special interest)
CHD	Synnynnäinen sydänsairaus (congenital heart disease)
CLD	Krooninen keuhkosairaus (chronic lung disease)
EMA	Euroopan lääkevirasto (European Medicines Agency)
EPAR	EMAn lääkevalmisteesta tekemä julkinen arviointiraportti (European Public Assessment Report)
HR	Riskitiheyssuhde (hazard ratio)
ICER	Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (Incremental cost-effectiveness ratio)
LTRI	Alahengitystieinfektio (lower tract respiratory infection)
LV	Luottamusväli
PCR	Polymerase chain reaction
QALY	Laatupainotettu elinvuosi (quality-adjusted life year)
RSV	Respiratory syncytial -virus
THL	Terveyden ja hyvinvoinnin laitos
wGA	Gestaatioikä viikkoina

1 Arvioinnin tavoite

Tämän arvioinnin tavoitteena on selvittää klesrovimabin hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia RS-viruksen (RSV) aiheuttamien alahengitystiesairauksien estämisessä vastasyntyneillä ja imeväisillä lapsen ensimmäisen RSV-kauden aikana. Arviointiaiheen määrittely ja rajaus on esitetty tarkemmin **taulukossa 1**.

Taulukko 1. Arviointiaiheen määrittely ja rajaus.

Väestö	Vastasyntyneet ja imeväiset ensimmäisen RSV-kautensa aikana
Arvioitava lääkehoito	Klesrovimabi
Vertailuhoito	1) Nirsevimabi 2) Palivitsumabi, siihen oikeutetuille RSV-riskiryhmiin kuuluville vastasyntyneille ja imeväisille
Lopputulokset	Lääkäri- ja päivystyskäyntien sekä sairaalahoidon määrät Lääkäri- ja päivystyskäyntien sekä sairaalahoidon kustannukset Laatupainotetut elinvuodet (QALY) Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) Budjettivaikutus

RSV: respiratory syncytial -virus.

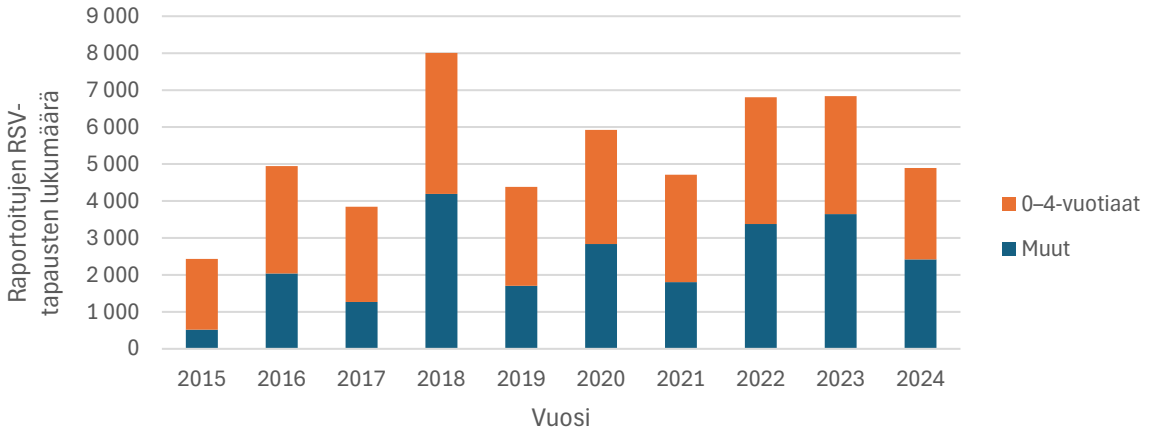
2 Arvioitava lääke ja terveysongelma

2.1 RSV:n aiheuttamat alahengitystieinfektiot

Respiratory syncytial -virus (RS-virus tai RSV) on pisaratartuntana leviävä RNA-virus, josta tunnetaan kaksi erilaista alatyyppiä, A ja B. RSV leviää yleensä talvikuukausina epidemianomaisesti ja siitä johtuva hengitystieinfektio voi aiheuttaa kaikenikäisille flunssan kaltaisia oireita (1). Mikäli infektio leviää ylähengitysteistä alahengitysteihin, oireet ovat vaikeampia ja erityisesti taudin riskiryhmään kuuluvilla voi esiintyä pienimpien keuhkotiehyeiden tulehdusta eli bronkioliittia ja keuhkokuumetta. RSV on yleisin bronkioliitin aiheuttaja alle 1-vuotiailla lapsilla (2). Vakavalle RSV-infektiolle altistavia riskitekijöitä pienillä lapsilla ovat alle kuuden kuukauden ikäisyys, ennenaikaisuus ja tietyt synnynnäisen sairaudet, kuten krooninen keuhkosairaus, synnynnäiset sydänviat, Downin oireyhtymä ja vaikeat immuunipuutostilat (3).

Vastasyntyneiden ja imeväisten ilmatiehyiden pieni koko altistaa heidät vakavammille RSV-infektion tautimuodoille. Vuosien 2008–2018 aineistoihin keskittyvässä suomalaistutkimuksessa RSV-infektion takia sairaalahoitoon päätyi 1,6 % alle 1-vuotiaista lapsista, mutta suhteellinen määrä kasvoi matalammissa ikäluokissa; alle kuuden kuukauden ikäisistä 2,7 % ja alle kolmen kuukauden ikäisistä 4,0 % tarvitsi sairaalahoitoa (4).

RSV-infektio voidaan tunnistaa muista hengitystieinfektioista PCR-laboratoriotestillä (polymerase chain reaction) nenänielulimasta. Laboratoriovarmennetut RSV-tapaukset kuuluvat mikrobilöydöksiin, jotka tulee ilmoittaa THL:n ylläpitämään Tartuntatautirekisteriin (5). Aikaisemmassa pitkäaikaisseurannassa (2015–2024) Suomessa on pääsääntöisesti todettu joka toinen vuosi suurempi ja joka toinen vuosi pienempi RSV-epidemia, joka sijoittuu yleensä lokakuun ja huhtikuun väliselle ajalle (1). Koronapandemia ja sen jälkeen vuoden 2024 lopussa tapahtunut nirsevimabin käyttöönotto ovat kuitenkin aiheuttaneet muutoksia esiintyvyyteen. Viimeisen kymmenen vuoden aikana, ennen nirsevimabin käyttöönottoa, raportoidut tautitapaukset on esitetty **kuviossa 1**. RSV-epidemian aikana sairaalahoitoon joutuneiden hengitystieoireisten lasten RSV-testaus on Suomessa ollut rutiinikäytäntö (4). Sen sijaan lieväoireisia, päivystyksestä kotiutuvia lapsia ei rutiininomaisesti testata vaan tärkeimpänä nähdään se, että riskipotilaat tunnistetaan ja lähetetään sairaalaseurantaan (6). RSV:n todellisen tautitaakan voidaankin olettaa olevan merkittävästi suurempi kuin mitä Tartuntatautirekisteriin vuosittain kirjataan.



Kuvio 1. Raportoitujen RSV-tapausten lukumäärä Suomessa vuosina 2015–2024 (7).

2.2 RSV:n aiheuttamien alahengitystieinfektioiden hoitovaihtoehdot ja estolääkkeet

Toistaiseksi RSV:n aiheuttamien alahengitystieinfektioiden hoitoon ei ole täsmälääkettä ja sairastuneen potilaan nykyhoito on oireenmukaista. Taudin nopean etenemisen vuoksi erityisesti alle kolmen kuukauden ikäisillä lapsilla esiintyvät alahengitystieinfektion oireet kuten kuume sekä syömis- ja hengitysvaikeudet ovat aina syy viedä lapsi päivystykseen lääkärin arvioitavaksi. Päivystyksellistä arviota ja hoitoa vaativat lapsen iästä riippumatta myös heikentynyt yleisvointi ja hengitysvaikeudet. (8,9)

Hoitovaihtoehtojen rajallisuudesta johtuen RSV-infektioiden ennaltaehkäisyyn on pyritty panostamaan tautitaakan alentamiseksi. Tällä hetkellä Suomessa on markkinoilla kolme pienten lasten RSV-infektion ehkäisyyn käytettävää valmistetta: palivitsumabi, nirsevimabi ja maternaalinen RSV-pre-F-rokote. Nämä valmisteet on kuvattu tarkemmin **taulukossa 2**. Näistä valmisteista maternaalinen RSV-rokote ei toistaiseksi kuulu kansalliseen rokotusohjelmaan, eikä THL ole antanut suositusta sen käytöstä (10). Palivitsumabi ja nirsevimabi sen sijaan kuuluvat molemmat kansalliseen palveluvalikoimaan (11). Vuonna 2024 ehdollisen suosituksen saaneen nirsevimabi-vasta-aineen voidaan kuitenkin olettaa korvaavan jatkossa palivitsumabi-hoidon jälkimmäisen hankalamman annosteluohjelman ja korkeampien kustannusten takia. Nirsevimabia saavat ensisijaisesti riskiryhmiin kuuluvat alle yksivuotiaat lapset heidän ensimmäisen RSV-kautensa aikana ja lisäksi sitä voidaan antaa alle kolmen kuukauden ikäisille imeväisille RSV-epidemiakauden aikana valmisteen saatavuudesta riippuen (12,13).

Tässä arvioinnissa vertailuina ovat nirsevimabi ja palivitsumabi (**taulukko 1**) yrityksen ja Fimean kliinisen asiantuntijan näkemykseen perustuen.

Taulukko 2. Suomessa markkinoilla olevat valmisteet lasten RSV-infektion ehkäisyyn (12–14).

Valmiste (kauppanimi)	Tyyppi	Kohderyhmä	Annostelu	Myyntilupa myönnetty
Palivitsumabi (Synagis)	Mono-klonaalinen vasta-aine	Riskiryhmään kuuluvat lapset, jotka ovat joko 1) syntyneet korkeintaan 35-viikkoisina ja ovat RSV-kauden alkaessa alle kuuden kuukauden ikäisiä, tai 2) alle 2-vuotiaat lapset, joita on hoidettu bronkopulmonaalisen dysplasian vuoksi viimeisten kuuden kuukauden aikana tai joilla on hemodynaamisesti merkittävä synnynnäinen sydänvika	15 mg/kg kerran kuukaudessa niin kauan kun RSV-infektion riski on olemassa	8/1999
Nirsevimabi (Beyfortus)	Mono-klonaalinen vasta-aine	Vastasyntyneet ja imeväiset lapsen ensimmäisen RSV-kauden aikana [a]	Kerta-annoksena 50 mg (< 5 kg painavat) tai 100 mg (≥ 5 kg painavat)	10/2022
		Enintään 24 kuukauden ikäiset lapset, jotka ovat edelleen alttiita vaikealle RSV-taudille toisella RSV-kaudellaan (laajennus)	Kerta-annoksena 200 mg	8/2024
RSV-pre-F-rokote (Abrysvo)	RSV-rokote	Äidille annettava rokote antaa suojan sekä äidille raskauden aikana että syntyvälle lapselle kuuden kuukauden ikään asti	Raskaana oleville henkilöille yksi 0,5 ml:n injektioannos raskausviikkojen 24–36 aikana	8/2023

[a] Palkon suosituksen mukaan nirsevimabia saavat ensisijaisesti alle 1-vuotiaat lapset, jotka kuuluvat riskiryhmiin: syntynyt ennen 29. raskausviikkoa, korjausta vaativa sydänsairaus, vaikea immuunivaje ja/tai bronkopulmonaalinen dysplasia (BDP) ja joilla on ollut jokin tukihoito viimeisen 6 kuukauden aikana, Downin syndrooma, syntynyt syys - helmikuussa raskausviikoilla 29–36+6 tai syntynyt raskausviikoilla 29–36+6 ja joilla on perheessä leikki-ikäisiä lapsia. Valmisteen saatavuuden mukaan nirsevimabia voidaan antaa myös alle kolmen kuukauden ikäisille imeväisille RSV-epidemiakauden aikana välillä 1.10.2025–31.3.2026. **RSV**: respiratory syncytial -virus.

2.3 Klesrovimabi

Klesrovimabi (kauppanimeltä Enflonsia) on täysin humaani neutraloiva pitkävaikutteinen monoklonaalinen vasta-aine (immunoglobuliini G1 kappa [IgG1κ]), joka estää RS-viruksen pääsyn isäntäsoluun sitoutumalla RS-viruksen fuusioproteiinin (F) antigeenikohdan IV konservoituneeseen epitooppiin. Klesrovimabin neutraloivan vaikutuksen on todettu *in vitro* olevan yhtä suuri RSV:n molempia alatyyppejä (A ja B) vastaan. (15)

Klesrovimabi on tarkoitettu estämään RS-viruksen aiheuttamia alahengitystiesairauksia vastasyntyneillä ja imeväisillä lapsen ensimmäisen RSV-kauden aikana. Sen suositeltu annos on 105 mg, ja se annetaan yhtenä 0,7 ml:n injektiona lihakseen. Kerta-annos on sama lapsen painosta riippumatta. RSV-kauden aikana syntyneille klesrovimabi annetaan pian syntymän jälkeen ja RSV-kauden ulkopuolella syntyneet saavat annoksensa ennen heidän ensimmäisen RSV-kautensa alkua. Klesrovimabi on saanut yllä mainittuun käyttöaiheeseen Euroopassa myyntiluvan huhtikuussa 2026. (15)

2.4 Muiden maiden suositukset ja meneillään olevat HTA-arvioinnit

Liitteessä 1 on esitetty yhteenveto eräiden muiden maiden HTA-arviointielinten suosituksista tai kannanotoista. Ainoastaan Ruotsissa ja Tanskassa arvioinnit ovat käynnissä. Muista maista ei ole tietoa tai arviointia on vasta pyydetty.

3 Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus

3.1 Klesrovimabin vaikutuksia koskevat tutkimukset

Klesrovimabin vaikutuksia koskevat tutkimukset tunnistettiin kirjallisuushaulla[1], Euroopan lääkeviraston (EMA) julkaisemasta arviointiraportista (16) sekä myyntiluvan haltijan toimittamasta materiaalista. Näyttö klesrovimabin tehosta ja turvallisuudesta perustuu pääosin faasin IIb/III CLEVER-tutkimukseen ja faasin III SMART-tutkimukseen. Yhteenveto tutkimuksista on esitetty **taulukossa 3**.

Taulukko 3. Yhteenveto kliinisen vaikuttavuuden arviointiin mukaan otetuista tutkimuksista.

	CLEVER	SMART
Tutkimusasetelma	Faasin IIb/III satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu monikeskustutkimus	Faasin III satunnaistettu, osin sokkoutettu, kontrolloitu monikeskustutkimus
Tunnisteet	ClinicalTrials.gov: NCT04767373 EudraCT: 2020-002405-26 MK-1654-004	ClinicalTrials.gov: NCT04938830 EudraCT: 2020-005996-11 MK-1654-007
Osallistujat	Terveet, korkeintaan 1-vuotiaat ennenaikaisina (gestaatioikä[a] ≥ 29–< 35 viikkoa) sekä hieman ennenaikaisina ja täysiaikaisina (gestaatioikä ≥ 35 viikkoa) syntyneet, jotka eivät ole vielä läpikäyneet ensimmäistä RSV-infektiokauttaan tai jotka syntyvät RSV-infektiokauden aikana	RSV-riskiryhmään kuuluvat, tutkimuksen alkaessa korkeintaan 1-vuotiaat, jotka eivät ole vielä läpikäyneet ensimmäistä RSV-infektiokauttaan, ja joille suositellaan palivitsumabia kansallisten tai paikallisten suositusten mukaan
Interventio	Klesrovimabi (n = 2 411)	Klesrovimabi (1. RSV-kausi, n = 446; 2. RSV-kausi, n = 117)
Vertailuhoidot	Lume (n = 1 203)	Palivitsumabi (1. RSV-kausi, n = 450)
Ensisijainen lopputulosmuuttuja	• RS-virukseen liittyvien lääkärikäyntiin johtaneiden alahengitystieinfektioiden ilmaantuvuus 150 päivän kuluessa annoksen saamisesta • Klesrovimabin turvallisuus ja siedettävyys	• Turvallisuus 1. RSV-kauden aikana
Toissijaiset lopputulosmuuttujat	• RS-virukseen liittyvän sairaalahoidon ilmaantuvuus 150 päivän kuluessa annoksen saamisesta	• RS-virukseen liittyvien lääkärikäyntiin johtaneiden alahengitystieinfektioiden ilmaantuvuus 150 päivän kuluessa

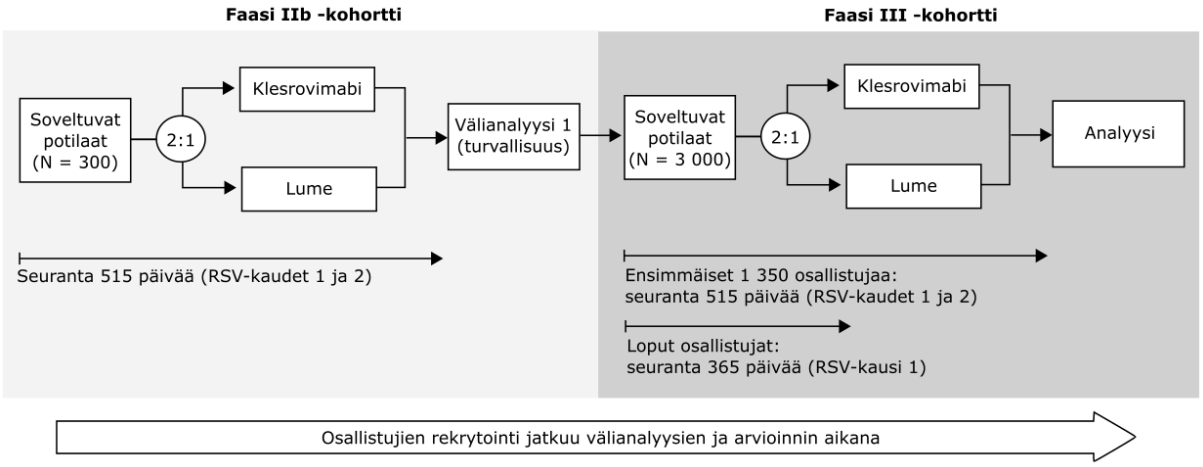
[1] Kirjallisuushaku PubMed-tietokannasta (3.3.2026) hakutermein (clesrovimab) AND ((respiratory syncytial virus) OR (rsv)) AND (infants). Hakutuloksia löytyi 39, joista kuusi artikkelia (17,18,41–44) kuvasivat käyttöaiheen mukaisia kliinisiä tutkimuksia, mutta neljä näistä olivat faasin I tai I/II tutkimuksia.

	CLEVER	SMART
	• RS-virukseen liittyvien lääkärikäyntiin johtaneiden alahengitystieinfektoiden ilmaantuvuus 180 päivän kuluessa annoksen saamisesta	ensimmäisestä annoksesta (1. RSV-kausi) • RS-virukseen liittyvän sairaalahoidon ilmaantuvuus 150 päivän kuluessa ensimmäisestä annoksesta (RSV-kausi 1) • Klesrovimabin turvallisuus 2. RSV-kauden aikana
Seuranta-aika	Tiedonkeruun katkaisu 4.3.2024: • 1 650 osallistujalla (faasi IIb: 300, faasi III: 1 350) 515 päivää • muilla faasin III osallistujilla 365 päivää	Tiedonkeruun katkaisu 5.2.2024: • 624 osallistujalla vähintään 240 päivää ensimmäisestä annoksesta • 458 osallistujaa oli suorittanut tutkimuksen ensimmäisen RSV-kauden loppuun
Lähteet	Tiedonkeruun katkaisu 4.3.2024: (16,17)	Tiedonkeruun katkaisu 5.2.2024: (16,18)

[a] Gestaatioikä tarkoittaa viimeisten kuukautisten alkamispäivästä laskettua raskauden kestoa. **RSV**: respiratory syncytial -virus.

3.1.1 CLEVER-tutkimus

CLEVER-tutkimuksen molemmissa vaiheissa (faasi IIb ja III) osallistujat satunnaistettiin 2:1 saamaan klesrovimabia tai lumetta (16). Satunnaistaminen ositettiin gestaatioiän (≥ 29–< 35 viikkoa vs. ≥ 35 viikkoa), ikäryhmien (< 6 vs. ≥ 6 kk) ja pallonpuoliskon (eteläinen vs. pohjoinen) mukaan. Faasin IIb kohorttiin satunnaistettiin 300 ensimmäistä osallistujaa ja faasin III kohorttiin seuraavat 3 332 osallistujaa. Vuokaavio CLEVER-tutkimuksen kulusta on esitetty **kuviossa 2**. Klesrovimabihaaraan satunnaistettiin yhteensä 2 421 osallistujaa, joista 2 398 sisällytettiin koko populaation tehoanalyysiin (full analysis set). Vastaavasti lumehaaraan satunnaistettiin yhteensä 1 211 osallistujaa, joista 1 201 sisällytettiin koko populaation tehoanalyysiin. Tässä raportissa esitetyt tulokset ovat pääasiassa koko populaation tehoanalyysin osallistujien tuloksia.



Kuvio 2. Vuokaavio CLEVER-tutkimuksen kulusta. Muokattu lähteestä (16).

Sisäänotto- ja poissulkukriteerit

CLEVER-tutkimukseen otettiin mukaan korkeintaan 1-vuotiaita, ennenaikaisesti (gestaatioikä ≥ 29–< 35 viikkoa) sekä hieman ennenaikaisesti ja täysiaikaisesti (gestaatioikä ≥ 35 viikkoa) syntyneitä lapsia, joiden ensimmäinen RSV-kausi oli alkamassa. Faasin IIb-kohorttiin otettiin mukaan vastasyntyneitä, joilla syntymästä oli suostumushetkellä kulunut vähintään kaksi viikkoa. Faasin III kohorttiin otettiin mukaan vastasyntyneitä heti syntymästä lähtien. Tutkimuksesta poissuljettiin potilaat, jotka olivat oikeutettuja saamaan palivitsumabia kansallisten suositusten mukaisesti. Lisäksi potilaat, joilla oli kuumetta satunnaistusta edeltävän kolmen päivän aikana tai tunnettu yliherkkyys klesrovimabin ainesosalle poissuljettiin tutkimuksesta. Myös aiemmin RSV-estona saatu vasta-aine tai rokote tai aiempi osallistuminen muuhun kliiniseen tutkimukseen oli este tutkimukseen osallistumiselle. (16)

Interventio ja vertailu

Klesrovimabin kerta-annoksen määrä oli 105 mg ja se annettiin 0,7 ml:n annoksena lihakseen. Lumetta annettiin 0,7 ml annoksena lihakseen (16).

Seuranta-aika

CLEVER-tutkimuksessa 1 650 osallistujaa (faasi IIb: 300, faasi III: 1 350) seurattiin 515 päivää ja muita faasin III osallistujia 365 päivää (tiedonkeruun katkaisu 4.3.2024) (16).

Lopputulosmuuttujat

CLEVER-tutkimuksen ensisijainen lopputulosmuuttuja oli RS-virukseen liittyvien lääkärikäyntiin johtaneiden alahengitystieinfektioiden ilmaantuvuus 150 päivän kuluessa annoksen saamisesta sekä klesrovimabin turvallisuus ja siedettävyys lumeeseen verrattuna (16). Diagnoosi RS-viruksen aiheuttamasta alahengitystieinfektiosta perustui positiiviseen nenänielulimasta otettuun PCR-menetelmällä tehtyyn RSV-testiin, vähintään yhteen oireeseen (yskä tai hengitysvaikeus) sekä yhteen vakavuusindikaattorilöydökseen. Tarkka määrittely on esitetty **liitteessä 2**.

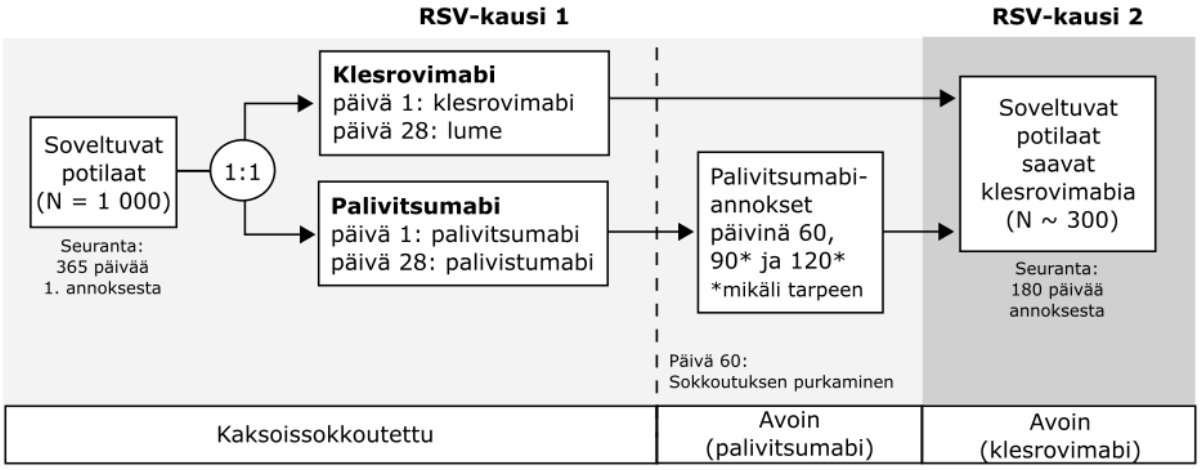
Toissijaisia lopputulosmuuttujia olivat RS-virukseen liittyvän sairaalahoidon ilmaantuvuus 150 päivän kuluessa annoksen saamisesta sekä RS-virukseen liittyvien lääkärikäyntiin johtaneiden alahengitystieinfektioiden ilmaantuvuus 180 päivän kuluessa annoksen saamisesta. (16)

Muita lopputulosmuuttujia olivat RS-virukseen liittyvien lääkärikäyntiin johtaneiden vakavien alahengitystieinfektioiden ilmaantuvuus, RS-virukseen liittyvien sairaalahoitoa vaativien alahengitystieinfektioiden ilmaantuvuus ja RS-virukseen liittyvien akuuttien hengitystieinfektioiden ilmaantuvuus 150 päivän aikana. Lääkärikäynniksi laskettiin kaikki terveydenhuollon ammattilaisen vastaanottokäynnit, esim. poliklinikalla, tutkimuskeskuksessa, päivystyspoliklinikalla ja kiireellisen hoidon yksikössä. (16,17)

3.1.2 SMART-tutkimus

SMART-tutkimus on faasin III satunnaistettu, osittain sokkoutettu monikeskustutkimus, jossa tutkittiin klesrovimabin tehoa ja turvallisuutta palivitsumabiin verrattuna imeväisillä ja pikkulapsilla, joilla on suurentunut riski sairastua vaikeaan RSV-tautiin (16). Tutkimuksessa kaikkia osallistujia seurattiin ensimmäisen RSV-kauden ajan. Ensimmäisellä RSV-kaudella

osallistujat satunnaistettiin 1:1 saamaan klesrovimabia tai palivitsumabia. Toisen RSV-kauden alkaessa edelleen vaikealle RSV-taudille suurentuneessa riskissä olevat pystyivät osallistumaan tutkimuksen toiseen avoimeen vaiheeseen ja saamaan kerta-annoksen klesrovimabia. Tätä osallistujajoukkoa seurattiin vielä toisen RSV-kauden ajan. Vuokaavio SMART-tutkimuksen toteutuksesta on esitetty **kuviossa 3**.



Kuvio 3. Vuokaavio SMART-tutkimuksen toteutuksesta. Muokattu lähteestä (16).

Sisäänotto- ja poissulkukriteerit

SMART-tutkimukseen otettiin mukaan alle 1-vuotiaita RSV-riskiryhmään kuuluvia lapsia, jotka eivät olleet läpikäyneet ensimmäistä RSV-kauttaan, ja joille oli suositeltu palivitsumabia kansallisten tai paikallisten suositusten mukaan joko ennenaikaisuuden (gestaatioikä ≤ 35 viikkoa), kroonisen keuhkosairauden (CLD) tai synnynnäisen sydänvian (CHD) vuoksi. Tutkimuksesta poissuljettiin potilaat, joilla oli tiedossa oleva maksan tai munuaisten vajaatoiminta, krooninen epileptinen sairaus, vakava immuunipuutos, tarve hengityslaitteelle osallistumishetkellä ja sellaiset osallistujat, joiden elinajanodote oli alle kuusi kuukautta. Lisäksi sairaalahoito satunnaistamishetkellä oli este osallistumiselle ellei kotiuttamista odotettu seitsemän päivän sisällä satunnaistamisesta. (16)

Interventio ja vertailu

Ensimmäisen RSV-kauden aikana osallistujat saivat päivänä 1 joko klesrovimabia annoksella 105 mg tai palivitsumabia annoksella 15 mg/kg lihaksensisäisesti. Päivänä 28 sokkoutuksen edelleen säilyessä klesrovimabihaarassa olleet osallistujat saivat lumetta ja palivitsumabihaaran osallistujat toisen annoksen palivitsumabia. Sokkoutus purettiin päivänä 60, jolloin palivitsumabihaaran osallistujat saivat vielä kolmannen annokset palivitsumabia. Tämän lisäksi palivitsumabihaaran osallistujat saattoivat saada yhden tai kaksi lisäannosta päivinä 90 ja 120 RSV:n kausiluonteisuuden ja paikallisen suositusten mukaisesti. Klesrovimabihaarassa ei annettu pistoksia päivän 28 jälkeen. (16)

Tutkimuksen avoimeen vaiheeseen osallistuneet klesrovimabi- tai palivitsumabihaarassa olleet osallistujat saivat klesrovimabia lihaksensisäisesti annoksella 210 mg enintään neljä viikkoa ennen toisen RSV-kautensa alkua. Annos on kaksinkertainen verrattuna ensimmäisen RSV-kauden annokseen. (16)

Seuranta-aika

SMART-tutkimuksen välianalyysiajankohdassa (tiedonkeruun katkaisu 5.2.2024) 624 osallistujasta oli kerätty seurantatietoa vähintään 240 päivän ajan ensimmäisestä annoksesta. Lisäksi 458 osallistujaa oli suorittanut tutkimuksen ensimmäisen RSV-kauden loppuun. Toisen RSV-kauden osalta 117 osallistujasta oli kerätty seurantatietoa vähintään 42 päivän ajan klesrovimabiannoksen jälkeen. Tutkimuksen lopullisia tuloksia ei ole vielä saatavilla. (16)

Lopputulosmuuttujat

Ensisijainen lopputulosmuuttuja SMART-tutkimuksessa oli klesrovimabin turvallisuus ensimmäisellä RSV-kaudella. Klesrovimabin turvallisuutta tarkasteltiin myös toissijaisena lopputulosmuuttujana toisella RSV-kaudella. Muita toissijaisia lopputulosmuuttujia olivat RS-virukseen liittyvien lääkärikäyntiin johtaneiden alahengitystieinfektioiden sekä RS-virukseen liittyvän sairaalahoidon ilmaantuvuus 150 päivän aikana ensimmäisestä annoksesta ensimmäisellä RSV-kaudella. (16)

3.1.3 Tutkimuksiin osallistuneiden omaispiirteet

CLEVER- ja SMART-tutkimuksissa noin puolet osallistujista oli poikia ja puolet tyttöjä (16). CLEVER-tutkimuksessa suurin osa osallistujista oli alle kuuden kuukauden ikäisiä (80 %) ja asui pohjoisella pallonpuoliskolla (68 %). Osallistujien keskimääräinen paino oli 5,8 kg ja keskimääräinen pituus 59 cm. Suurin osa osallistujista (83 %) oli syntynyt hieman ennenaikaisesti tai täysiaikaisesti (gestaatioikä ≥ 35 viikkoa). SMART-tutkimuksen osallistujat olivat keskimäärin kolmen kuukauden ikäisiä. Suurin osa osallistujista (55 %) oli riskiryhmään kuuluvia ennenaikaisen syntymän perusteella (gestaatioikä > 29–≤ 35 viikkoa). Osallistujista 28 %:lla oli krooninen keuhkosairaus ja 11 %:lla synnynnäinen sydänvika. Yksityiskohtaisempi kuvaus CLEVER- ja SMART-tutkimuksiin osallistujien ominaispiirteistä on esitetty **liitteessä 3**.

3.2 Klesrovimabin vaikutus lopputuloksiin

3.2.1 Klesrovimabin ja lumeen vertailu

Yhteenveto CLEVER-tutkimuksen keskeisistä tuloksista on esitetty **taulukossa 4**.

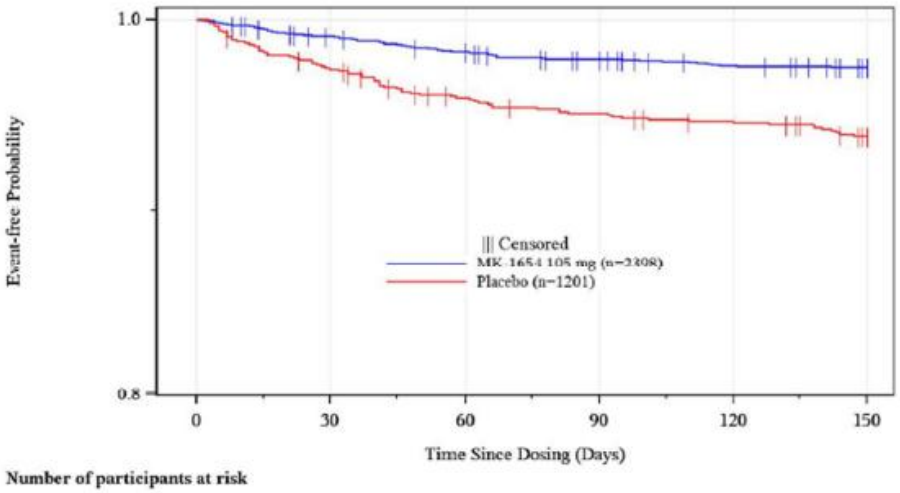
Taulukko 4. Yhteenveto keskeisistä CLEVER-tutkimuksen tuloksista (16).

Lopputulosmuuttuja	Klesrovimabi (n = 2 398)		Lume (n = 1 201)		Teho[a], % (95 %:n LV)
	Tapahtumat	Ilmaantuvuus	Tapahtumat	Ilmaantuvuus	
RS-virukseen liittyvät lääkärikäyntiin johtaneet alahengitystieinfektiot					
150 päivän kuluessa	60	0,026	74	0,065	60,4 (44,1–71,9)
180 päivän kuluessa	64	0,027	77	0,068	59,5 (43,3–71,1)
RS-virukseen liittyvät lääkärikäyntiin johtaneet vakavat alahengitystieinfektiot					
150/180 päivän kuluessa	2	0,001	12	0,010	91,7 (62,9–98,1)
RS-virukseen liittyvä sairaalahoito					
150 päivän kuluessa	9	0,004	28	0,024	84,2 (66,6–92,6)
180 päivän kuluessa	11	0,005	29	0,025	81,3 (62,5–90,7)
RS-virukseen liittyvät sairaalahoitoa vaativat alahengitystieinfektiot					
150 päivän kuluessa	5	0,002	27	0,023	90,9 (76,2–96,5)
180 päivän kuluessa	5	0,002	28	0,024	91,2 (77,2–96,6)

[a] Suhteellisen riskin vähenemä (RRR) lumeeseen verrattuna prosenttilukuna ilmaistuna. **LV**: luottamusväli; **RS-virus**: respiratory syncytial -virus.

RS-viruksen aiheuttamat lääkärikäyntiin johtaneet alahengitystieinfektiot

CLEVER-tutkimuksessa ensisijainen lopputulosmuuttuja oli RS-viruksen aiheuttamien lääkärikäyntiin johtavien alahengitystieinfektioiden ilmaantuvuus 150 päivän kuluessa pistoksesta (16). Klesrovimabihaarassa ilmaantuvuus oli 2,6 % (60/2 398) ja lumehaarassa 6,5 % (74/1 201). Klesrovimabi vähensi siis RS-viruksesta johtuvia lääkärikäyntiin johtaneita alahengitystieinfektioita 60,4 % verrattuna lumeeseen (95 %:n LV: 44,1–71,9) (**kuvio 4**).



Number of participants at risk

MK-1654 105 mg (n=2398)	2398	2366	2344	2324	2309	2294
Placebo (n=1201)	1201	1168	1142	1130	1122	1107

Number of events inside period

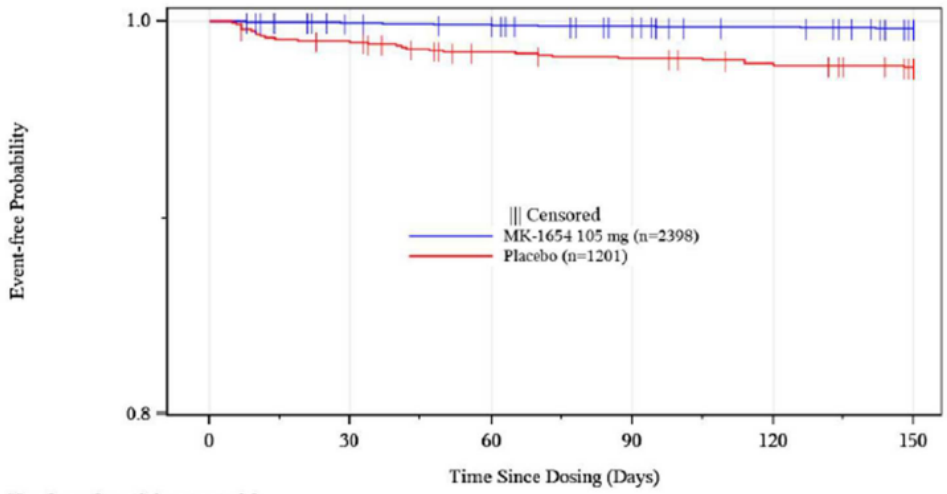
MK-1654 105 mg (n=2398)	21	20	9	8	2	0
Placebo (n=1201)	31	19	10	5	9	0

Kuvio 4. RS-viruksen aiheuttamat lääkärikäyntiin johtavat alahengitystieinfektiot 150 päivän sisällä pistoksesta CLEVER-tutkimuksessa (16, kuvio 24).

Toissijaisena lopputulosmuuttujana oli RS-viruksesta johtuvien lääkärikäyntiin johtaneiden alahengitystieinfektioiden ilmaantuvuus 180 päivän kuluessa pistoksesta. Klesrovimabihaarassa ilmaantuvuus oli 2,7 % ja lumehaarassa 6,8. Klesrovimabi vähensi siis RS-viruksesta johtuvia lääkärikäyntiin johtaneita alahengitystieinfektioita 180 päivän kuluessa 59,5 % verrattuna lumeeseen (95 %:n LV: 43,3–71,1). (16)

Sairaalahoito

CLEVER-tutkimuksen toissijaisena lopputulosmuuttujana oli RS-viruksesta johtuva sairaalahoito 150 päivän kuluessa pistoksesta (16). Tulosten mukaan klesrovimabihaarassa ilmaantuvuus oli 0,4 % ja lumehaarassa 2,4 %. Klesrovimabi vähensi RS-viruksesta johtuvia sairaalahoitojaksoja 84,2 % verrattuna lumeeseen 150 kuluessa pistoksesta (**kuvio 5**).



Number of participants at risk

MK-1654 105 mg (n=2398)	2398	2385	2381	2368	2360	2345
Placebo (n=1201)	1201	1187	1172	1166	1160	1152

Number of events inside period

MK-1654 105 mg (n=2398)	2	2	2	1	2	0
Placebo (n=1201)	12	7	4	3	2	0

Source: [P004V01MK1654: adam-adsl; adeff]

Kuvio 5. RS-viruksesta aiheutuvien sairaalahoitojaksojen määrä 150 päivän kuluessa pistoksesta CLEVER-tutkimuksessa (16, kuvio 25).

Muut lopputulosmuuttujat

Eksploratiivisena lopputulosmuuttujana oli vakavien lääkärikäyntiä vaativien RS-viruksesta johtuvien alahengitystieinfektioiden ilmaantuvuus 150 päivän kuluessa pistoksesta. Tulosten mukaan klesrovimabihaarassa ilmaantuvuus oli 0,1 % ja lumehaarassa 1 %. Klesrovimabi vähensi RS-viruksesta johtuvia vakavia lääkärikäyntiä vaativia alahengitystieinfektioita 91,7 % (95 %:n LV: 62,9–98,1) verrattuna lumeeseen 150 kuluessa pistoksesta. Tulos oli sama myös 180 päivän kuluttua pistoksesta. (16)

Eksploratiivisena lopputulosmuuttujana oli lisäksi sairaalahoitoa vaativien RS-viruksesta johtuvien alahengitystieinfektioiden ilmaantuvuus 150 päivän kuluessa pistoksesta. Tulosten mukaan klesrovimabihaarassa ilmaantuvuus oli 0,2 % ja lumehaarassa 2,3 %. Klesrovimabi vähensi RS-viruksesta johtuvia sairaalahoitojaksoja 90,9 % (95 %:n LV: 76,2–96,5) verrattuna lumeeseen 150 kuluessa pistoksesta. Teho oli 91,2 % (95 %:n LV: 77,2–96,6) 180 päivän kuluttua pistoksesta. (16)

Post hoc -analyysinä tarkasteltiin lääkärikäyntiä vaativien RS-viruksesta johtuvien alahengitystieinfektioiden, jotka vaativat vähintään yhden alahengitystieinfektio- ja yhden vakavuusindikaattorin, ilmaantuvuutta 150 päivän kuluessa pistoksesta. Tämän lopputulosmuuttujan tarkempi määrittely on esitetty **kappaleessa 3.4**. Analyysi vastasi nirsevimabin MELODY-tutkimuksessa käytetyn ensisijaisen lopputulosmuuttujan määritelmää.

Tulosten mukaan klesrovimabihaarassa ilmaantuvuus oli 0,4 % ja lumehaarassa 3,5 %. Täten klesrovimabi vähensi RS-viruksesta johtuvia lääkärikäyntiä vaativia RS-viruksesta johtuvia alahengitystieinfektioita 88,0 % (95 %:n LV: 76,1–94,0) verrattuna lumeeseen 150 kuluessa pistoksesta, kun käytettiin ylempänä esitettyä alahengitystieinfektion oire- ja vakavuusmääritelmää. (16).

3.2.2 Klesrovimabin ja palivitsumabin vertailu

Klesrovimabia ja palivitsumabia tutkittiin riskiryhmillä faasin III SMART-tutkimuksessa. Yhteenveto SMART-tutkimuksen keskeisistä tehoon liittyviä tuloksista on esitetty **taulukossa 5**.

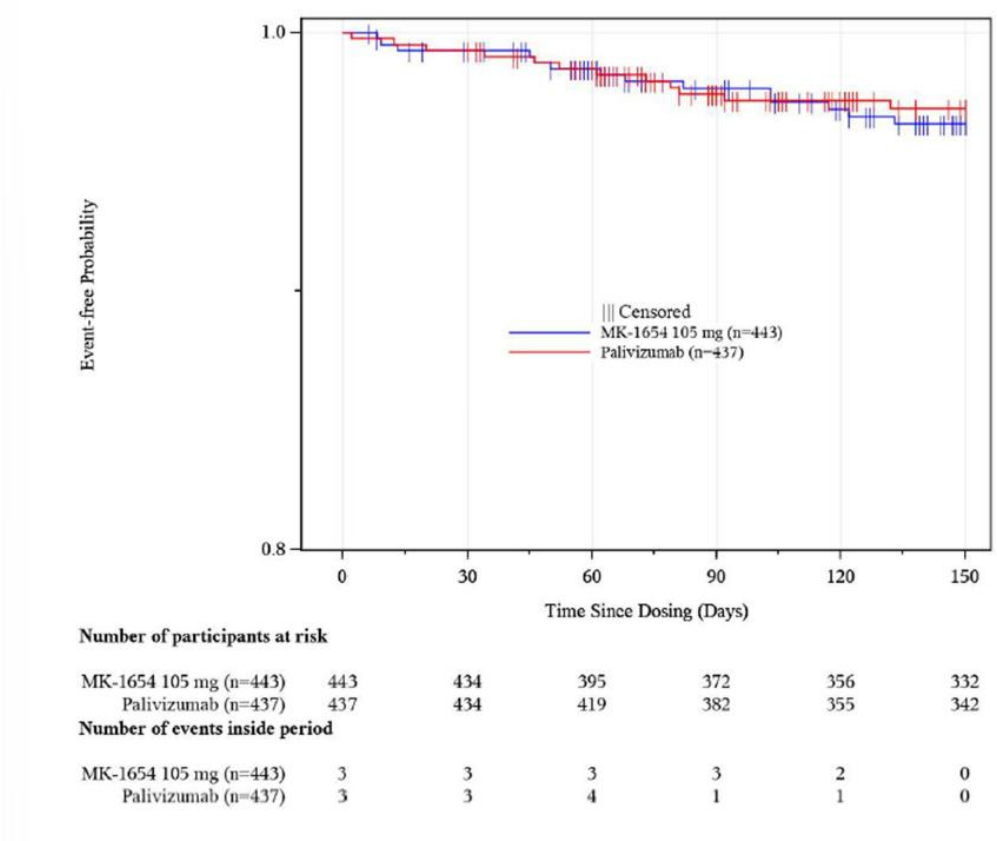
Taulukko 5. SMART-tutkimuksen keskeisiä tehoon liittyviä tuloksia (16).

Lopputulosmuuttuja	Klesrovimabi (n = 443)		Palivitsumabi (n = 437)		Teho[a], % (95 %:n LV)
	Tapahtumat	Ilmaantuvuus	Tapahtumat	Ilmaantuvuus	
RS-virukseen liittyvät lääkärikäyntiin johtaneet alahengitystieinfektiot					
150 päivän kuluessa	14	0,036	12	0,030	–18,0 (–155,5–45,5)
180 päivän kuluessa	15	0,040	12	0,031	–26,7 (–171,5–40,8)
RS-viruksesta johtuva sairaalahoito					
150 päivän kuluessa	5	0,013	6	0,015	NA
RS-virukseen liittyvät lääkärikäyntiin johtaneet vakavat alahengitystieinfektiot					
150 päivän kuluessa	4	0,010	6	0,015	NA

[a] Suhteellisen riskin vähenemä (RRR) lumeeseen verrattuna prosenttilukuna ilmaistuna. **LV**: luottamusväli; **NA**: tietoa ei saatavilla; **RS-virus**: respiratory syncytial -virus.

RS-viruksen aiheuttamat lääkärikäyntiin johtaneet alahengitystieinfektiot

SMART-tutkimuksessa toissijainen lopputulosmuuttuja oli RS-viruksen aiheuttamien lääkärikäyntiin johtavien alahengitystieinfektioiden ilmaantuvuus 150 päivän kuluessa pistoksesta ensimmäisen RSV-kauden aikana. Klesrovimabihaarassa ilmaantuvuus oli 3,6 % (14 tapausta 443 osallistujalla) ja palivitsumabihaarassa 3,0 % (12 tapausta 437 osallistujalla). Klesrovimabilla ei havaittu parempaa tehoa verrattuna palivitsumabiin (**kuvio 6**). (16)



Kuvio 6. Kaplan-Meier-kuvaaja RS-viruksen aiheuttamien lääkärikäyntien määrästä 150 päivän kuluessa pistoksesta SMART-tutkimuksessa (16, kuvio 28).

Sairaalahoito

SMART-tutkimuksen toissijaisena lopputulosmuuttujana oli RS-viruksesta johtuva sairaalahoito 150 päivän kuluessa pistoksesta ensimmäisen RSV-kauden aikana. Tulosten mukaan klesrovimabihaarassa ilmaantuvuus oli 1,3 % (5 tapausta 443 osallistujalla) ja palivitsumabihaarassa 1,5 % (6 tapausta 437 osallistujalla). Haarojen välillä ei siis havaittu eroa. (16)

Eksploratiiviset lopputulosmuuttujat

Eksploratiivisena lopputulosmuuttujana tarkasteltiin RS-viruksesta johtuvien avo- tai sairaalakäynteihin johtaneiden alahengitystieinfektioiden ilmaantuvuutta 180 päivän sisällä pistoksesta. Klesrovimabihaarassa käyntien ilmaantuvuus oli 4,0 % ja palivitsumabihaarassa 3,1 %. Vastaavasti ilmaantuvuus 150 päivän kuluessa pistoksesta oli klesrovimabihaarassa 1,0 % ja palivitsumabihaarassa 1,5 %. Haarojen välillä ei siis havaittu tehoeroa. (16)

Myös SMART-tutkimuksessa tarkasteltiin post hoc -analyysinä lääkärikäyntiä vaativien RS-viruksesta johtuvien alahengitystieinfektioiden, jotka vaativat vähintään kaksi alahengitystieinfektio/vakavuusindikaattoria, ilmaantuvuutta 150 päivän kuluessa pistoksesta. Tämä vastasi nirsevimabin pivotaalitutkimusten ensisijaista lopputulosmuuttujaa. Tulosten mukaan klesrovimabihaarassa ilmaantuvuus oli 1,8 % ja palivitsumabihaarassa 1,5 %. Tutkimushaarojen välillä ei havaittu tämänkään lopputulosmuuttujan osalta tehoeroa. (16)

3.3 Alaryhmäanalyysit

CLEVER-tutkimuksessa klesrovimabin tehoa lumeeseen verrattuna tutkittiin alaryhmissä gestaatioiän, ikäryhmien, osallistuneiden painon, sukupuolen ja pallonpuoliskon mukaan ensisijaisen lopputulosmuuttujan osalta. Analyysien tulokset olivat kaikissa alaryhmissä samankaltaisia kuin koko populaation analyyseissä.

SMART-tutkimuksessa klesrovimabin tehoa palivitsumabiin verrattuna tutkittiin alaryhmissä riskiryhmien eli kroonisen sydäntaudin, krooninen keuhkosairauden ja gestaatioiän mukaan. Analyysien tulokset olivat kaikissa alaryhmissä samankaltaisia kuin koko populaation analyyseissä.

3.4 Klesrovimabin tehovertailu nirsevimabiin

Klesrovimabin tehoa on tutkittu pelkästään lumeeseen ja palivitsumabiin verrattuna. Myyntiluvan haltijan toimittaman materiaalin perusteella voidaan kuitenkin tehdä osittaista kuvailevaa epäsuoraa vertailua nirsevimabiin. Klesrovimabin post hoc -analyysinä on tarkasteltu lääkärikäyntiin johtaneiden RS-virukseen liittyvien vaikeampien alahengitystieinfektioiden ilmaantuvuutta suhteessa lumeeseen 150 päivän kuluessa pistoksesta. Myyntiluvan haltijan mukaan tämä lopputulosmuuttuja on lähimpänä nirsevimabin MELODY-tutkimuksen ensisijaista lopputulosmuuttujaa. CLEVER-tutkimuksen lopputulosmuuttujan mukaan diagnostiset kriteerit olivat:

- vähintään yksi seuraavista: rohina, rahinat/ritinä, vinkuminen
- vähintään yksi seuraavista: rintakehän sisään vetäytyminen, hypoksemia, takypnea, hengitystieoireista johtuva kuivuminen
- positiivinen RSV-testin tulos

CLEVER-tutkimuksen post hoc -analyysin mukaan klesrovimabi vähensi lääkärikäyntiin johtaneiden RS-virukseen liittyvien vaikeampien alahengitystieinfektioiden ilmaantuvuutta 150 päivän sisällä pistoksesta lumeeseen verrattuna 88,0 % (95 %:n LV: 76,1–94,0) (16). Nirsevimabin osalta vastaavan lopputulosmuuttujan tulos oli 79,5 % (95 %:n LV: 65,9–87,7) nirsevimabin myyntiluvan haltijan sponsoroimassa analyysissä. Nirsevimabin tehoa on lisäksi arvioinut Yhdysvaltain tartuntatautiviranomainen CDC:n rokoteasiantuntijaryhmä ACIP. ACIP:n arvioima tehoestimaatti perustuu nirsevimabin faasin IIb ja III tutkimusten yhdistettyyn aineistoon (19,20), jossa huomioitiin tulokset vain niiltä lapsilta, jotka saivat nirsevimabia suositellun annoksen (21). Tällöin nirsevimabin tehoestimaatiksi tuli 79,0 % (95 %:n LV: 68,5–86,1).

CLEVER-tutkimuksen post hoc -analyysissä klesrovimabin tehoa on lisäksi tarkasteltu 180 päivän ajalta pistoksen jälkeen. Tällä aikavälillä klesrovimabi vähensi lääkärikäyntiin johtavien vaikeampien alahengitystieinfektioiden ilmaantuvuutta 87,2 % (95 %:n LV: 75,1–93,4) (17).

3.5 Turvallisuus

Turvallisuustuloksia klesrovimabista on saatavilla neljästä eri tutkimuksesta. Tässä raportissa esitellään tuloksia pääosin CLEVER- ja SMART-tutkimuksista. Yhteenveto CLEVER-tutkimuksen ja SMART-tutkimuksen ensimmäisen RSV-kauden haittatapahtumista on esitetty **taulukossa 6**. SMART-tutkimuksen toisen RSV-kauden osallistujien rekrytointi oli vielä tämän arvioinnin aikana kesken, mutta alustavien turvallisuustietojen mukaan haittatapahtumien yleisyys toisella kaudella oli hieman vähäisempää kuin ensimmäisellä kaudella (16).

Taulukko 6. Yhteenveto CLEVER-tutkimuksen ja SMART-tutkimuksen ensimmäisen RSV-kauden aikana ilmenneistä haittatapahtumista (16, taulukot 52 ja 54).

	CLEVER		SMART	
	Klesrovimabi (n = 2 409) n (% potilaista)	**Lume (n = 1 202) n (% potilaista)**	**Klesrovimabi (n = 445) n (% potilaista)**	**Palivitsumabi (n = 450) n (% potilaista)**
Tutkimuksen aikana ilmenneet haittatapahtumat				
Vähintään yksi haittatapahtuma	1 861 (77)	932 (78)	335 (75)	358 (80)
Vakava haittatapahtuma (SAE)	278 (12)	149 (12)	99 (22)	112 (25)
Kuolemaan johtanut haittatapahtuma	7 (0,3)	3 (0,2)	8 (1,8)	4 (0,9)
Valmisteeseen tai lumeeseen liittyvät haittatapahtumat				
Vähintään yksi haittatapahtuma	696 (29)	344 (29)	141 (32)	163 (36)
Vakava haittatapahtuma (SAE)	1 (0,0)	1 (0,1)	0 (0)	2 (0,4)

3.5.1 Yleisimmät haittatapahtumat

Yleisimmät haittatapahtumat CLEVER-tutkimuksessa on esitetty **taulukossa 7**. Tutkimuksessa kerättiin myös tietoa erikseen seurattavista haittatapahtumista (solicited adverse events). Erikseen seurattavia injektiokohtaan liittyviä haittatapahtumia havaittiin klesrovimabihaarassa 11,4 %:lla osallistujista ja lumehaarassa 11,7 %:lla osallistujista. Vastaavasti erikseen seurattavia systeemisiä haittatapahtumia havaittiin klesrovimabihaarassa 30,1 %:lla osallistujista ja lumehaarassa 31,2 %:lla osallistujista. Yleisimmät erikseen seurattavista haittatapahtumista olivat ärtyneisyys (klesrovimabihaarassa 21,5 % vs. lumehaarassa 22,0 %), uneliaisuus (13,8 % vs. 16,0 %), pistoskohdan kipu (6,5 % vs. 8,0 %) ja ruokahaluttomuus (5,4 % vs. 6,1 %). Suurin osa erikseen seurattavista haittatapahtumista olivat lieviä, asteen 1 tai 2, haittatapahtumia. (16)

Taulukko 7. Yleisimmät haittatapahtumat CLEVER-tutkimuksessa (16).

	Klesrovimabi (n = 2 409), %	Lume (n = 1 202), %
Ärtyneisyys (irritability)	24,2	25,2
Ylähengitystieinfektio	14,8	15,7
Uneliaisuus	14,4	16,6
Kehon lämpötilan nousu	8,9	9,2
Nenän tukkoisuus	8,5	8,2
Yskä	8,3	7,7
Voimakas nuha	7,1	6,0
Ruokahalun väheneminen	6,7	7,7

Yleisimmät SMART-tutkimuksessa ilmaantuneista haittatapahtumista olivat ärtyneisyys (31 % osallistujista), uneliaisuus (20 %), ruokahalun väheneminen (14 %) ja ylähengitystieinfektio (13 %). SMART-tutkimuksen ensimmäisellä RSV-kaudella erikseen seurattavia haittatapahtumia havaittiin klesrovimabihaarassa 44,5 %:lla ja palivitsumabihaarassa 48,0 %:lla osallistujista. Yleisimmät erikseen seurattavista haittatapahtumista olivat ärtyneisyys (klesrovimabihaarassa 29,9 % vs. palivitsumabihaarassa 34,2 %), uneliaisuus (19,8 % vs. 22,9 %), ruokahaluttomuus (13,3 % vs. 13,1 %) ja pistoskohdan kipu (7,9 % vs. 11,3 %). Suurin osa erikseen seurattavista haittatapahtumista olivat lieviä, asteen 1 tai 2, haittatapahtumia. (16)

3.5.2 Valmisteeseen liittyvät haittatapahtumat

CLEVER-tutkimuksessa tutkimusvalmisteeseen liittyviä haittatapahtumia havaittiin 365 päivän sisällä pistoksen antamisesta klesrovimabihaarassa 28,9 %:lla ja lumehaarassa 28,6 %:lla osallistujista. Yleisimmät haittatapahtumat olivat ärtyneisyys (15,4 % osallistujista), uneliaisuus (10,3 %) ja injektiokohdan kipu (6,5 %). (16)

SMART-tutkimuksessa tutkimusvalmisteeseen liittyviä haittatapahtumia havaittiin 365 päivän sisällä pistoksen antamisesta klesrovimabihaarassa 31,7 %:lla ja palivitsumabihaarassa 36,2 %:lla osallistujista. Yleisimmät haittatapahtumat klesrovimabihaarassa olivat ärtyneisyys (19,8 % osallistujista), uneliaisuus (9,7 %) ja injektiokohdan kipu (7,9 % osallistujista). (16)

3.5.3 Vakavat haittatapahtumat (SAE)

CLEVER-tutkimuksessa vakavia haittatapahtumia päivien 1–365 välillä pistoksesta havaittiin suunnilleen saman verran kummassakin tutkimushaarassa (11,5 % klesrovimabi-haarassa ja 12,4 % lumehaarassa). Yleisimmät vakavat haittatapahtumat liittyivät infektioihin kummassakin haarassa. (16)

SMART-tutkimuksessa ensimmäisen RSV-kauden aikana vakavia haittatapahtumia havaittiin saman verran kummassakin tutkimushaarassa (22,2 % klesrovimabihaarassa ja 24,9 % palivitsumabihaarassa). Yleisimmät vakavat haittatapahtumat liittyivät infektioihin ja loistartuntoihin kummassakin haarassa. (16)

3.5.4 Kuolemat ja kuolemaan johtaneet haittatapahtumat

CLEVER-tutkimuksessa ensimmäisen RSV-kauden aikana kuoli seitsemän tutkimukseen osallistujaa (0,3 %) klesrovimabihaarassa ja kolme (0,2 %) lumehaarassa. Tutkijan arvioimana yksikään kuolema ei liittynyt tutkimusvalmisteeseen. (16)

SMART-tutkimuksessa ensimmäisen RSV-kauden aikana kuolemia havaittiin hieman enemmän klesrovimabihaarassa (n = 8; 1,8 %) verrattuna palivitsumabihaaraan (n = 4; 0,9 %). Tutkijan arvion mukaan kuolemat eivät liittyneet tutkimusvalmisteisiin. (16)

3.5.5 Erityisen mielenkiinnon kohteena olevat haittatapahtumat (AESI)

Erityisen mielenkiinnon kohteena oleviin haittoihin kuului anafylaksia/yliherkkyys ja ihottuma. CLEVER-tutkimuksessa yhdellä osallistujalla klesrovimabihaarassa havaittiin analyfaksia/yliherkkyysreaktio 42 päivän sisällä pistoksesta. Tapahtuma ei ollut vakava, eikä sen todettu liittyvän tutkittavaan valmisteeseen. Kellään osallistujalla lumehaarassa ei havaittu anafylaksiaa/yliherkkyyttä. SMART-tutkimuksessa ensimmäisellä RSV-kaudella kellään ei havaittu anafylaksiaa/yliherkkyyttä. (16)

CLEVER-tutkimuksessa 42 päivän sisällä pistoksesta ihottumaa havaittiin erittäin vähän kummassakin haarassa (≤ 0,5 %). Mikään tapahtumista ei ollut vakava. Ainoastaan yksi haittatapahtuma oli asteen 3 (urtikaria) ja loput olivat asteen 1 haittatapahtumia. Tutkijan arvion mukaan suurin osa tapahtumista klesrovimabihaarassa ei liittynyt tutkimusvalmisteeseen. Yleisin ihoon liittyvä haittatapahtuma oli urtikaria. (16)

SMART-tutkimuksessa ensimmäisen RSV-kauden aikana 42 päivän sisällä pistoksesta kolmella osallistujalla klesrovimabihaarassa ja yhdellä osallistujalla palivitsumabihaarassa havaittiin ihottumaa. Mikään tapahtumista ei ollut vakava ja kaikki olivat asteen 1 haittoja. (16)

3.5.6 Immunogeenisuus ja viruslääkeresistenssi

CLEVER-tutkimuksessa lääkevasta-aineita (ADA) havaittiin 5,7 %:lla klesrovimabihaaran osallistujista päivänä 150. ADA-positiivisten osuus kasvoi tutkimuksen edetessä ja päivänä 240 osuus oli 12,0 %, päivänä 365 se oli 37,9 % ja päivänä 515 se oli 58,6 %. Vakavien haittatapahtuminen ilmaantuvuus oli samanlainen sekä ADA-positiivisilla että ADA-negatiivisilla. Lumehaarassa lääkevasta-aineita ei tutkittu. (16)

SMART-tutkimuksessa päivään 240 mennessä 13,0 %:lla (34/261 tutkittavasta) klesrovimabia saaneista todettiin lääkevasta-aineita (15). Lääkevasta-aineilla ei todettu vaikutuksia klesrovimabin farmakokinetiikkaan, seerumista todettuun RS-virusta neutraloivaan vaikutukseen tai turvallisuuteen ensimmäisen RSV-kauden aikana.

CLEVER-tutkimuksessa RS-virukseen liittyvän taudin kehittymiseen ei liittynyt resistenssisubstituutiota. CLEVER-tutkimuksessa pienellä joukolla klesrovimabia saaneista RSV-infektioon sairastuneista lapsista havaittiin mutaatioita RS-viruksen F-proteiinissa klesrovimabin vaikutusalueella. Tutkimuksessa päivään 180 mennessä klesrovimabin sitoutumiskohdan substituutioita havaittiin klesrovimabia saaneista seitsemällä tutkittavalla. Kaikki substituutiot vaikuttivat aminohappoon G446. Tutkimuksessa havaittiin yksi

sairaalahoitoa vaatinut tapaus, jonka yhteydessä todettiin G446W-substituutio ja kaikki loput tapaukset olivat lievempiä. (15,17)

3.6 Meneillään olevat tutkimukset

Meneillään olevia tutkimuksia klesrovimabin tehosta RS-viruksen (RSV) aiheuttamien alahengitystiesairauksien estämisessä vastasyntyneillä ja imeväisillä lapsen ensimmäisen RSV-kauden aikana etsittiin ClinicalTrials.gov-tietokannasta. Tarkemmat hakukriteerit on esitetty **liitteessä 4**. Tietokannasta tunnistettiin neljä tutkimusta, joista yksi oli SMART-tutkimus ja loput kolme olivat päättyneitä tutkimuksia, joista oli saatavilla jo tuloksia. Uusia merkittäviä meneillään olevia tutkimuksia klesrovimabin tehosta ja turvallisuudesta ei siis Fimean tietojen mukaan ole.

3.7 Pohdinta

Klesrovimabin tehoa on tutkittu sekä lumeeseen että palivitsumabiin verrattuna. Klesrovimabin ja lumeen eroja RSV:n aiheuttamista alahengitystieinfektioista johtuvien lääkäri- ja sairaalakäyntien estossa on tutkittu faasin IIb/III satunnaistetussa, lumekontrolloidussa CLEVER-tutkimuksessa. Tutkimuksen osallistujat olivat terveitä, korkeintaan 1-vuotiaita, ennenaikaisina (gestaatioikä ≥ 29–< 35 viikkoa) tai hieman ennenaikaisina ja täysiaikaisina (gestaatioikä ≥ 35 viikkoa) syntyneitä lapsia, jotka eivät ole vielä läpikäyneet ensimmäistä RSV-infektiokauttaan tai jotka syntyivät RSV-infektiokauden aikana. Klesrovimabin ja palivitsumabin tehon eroja riskiryhmäläisillä tutkittiin faasin III satunnaistetussa, osin sokkoutetussa, kontrolloidussa SMART-tutkimuksessa.

CLEVER-tutkimuksen tulosten mukaan klesrovimabi vähensi RS-viruksesta johtuvia lääkärikäyntiin johtaneita alahengitystieinfektioita, vakavia alahengitystieinfektioita, sairaalahoitoja ja sairaalahoitoon johtaneita alahengitystieinfektioita 60,4–91,7 % lumeeseen verrattuna 150 päivän kuluessa klesrovimabi-pistoksen antamisesta. Tulokset olivat samankaltaisia, kun tehoa tutkittiin 180 päivää pistoksen antamisen jälkeen. SMART-tutkimuksesta ei ole saatavilla vielä lopullisia tuloksia, mutta alustavien tulosten mukaan klesrovimabilla ja palivitsumabilla ei näyttäisi olevan tehoeroa riskiryhmiin kuuluvilla lapsilla näiden ensimmäisen RSV-kauden aikana.

Klesrovimabia verrattiin epäsuorasti nirsevimabiin, joka on jo Suomessa käytössä pienten lasten RSV-infektioiden ehkäisyssä. Nirsevimabin pivotaalitutkimuksessa tarkasteltiin tapauksia, joissa toteutui vähintään yksi alahengitystieinfektio- ja yksi vakavuusindikaattori. Vertailun mahdollistamiseksi CLEVER-tutkimuksen aineiston pohjalta tehtiin vastaavilla rajauksilla post hoc -analyysi, jonka mukaan klesrovimabin riskin vähenemä lumeeseen verrattuna RS-viruksesta johtuvien alahengitystieinfektioiden estossa 180 päivän kuluessa pistoksesta oli 87,2 %. Nirsevimabin osalta vastaava riskin vähenemä 150 päivän kuluessa lumeeseen verrattuna oli 79,5 %. Nirsevimabin osalta Yhdysvaltain tautikeskus (CDC) päivitti tuloksia, joiden perusteella tulokseksi saatiin 79,0 % (22). Myyntiluvan haltijan Fimealle toimittaman hakemuksen mukaan klesrovimabin vertailu nirsevimabiin perustuu näihin tehoestimaatteihin. Fimean arviointiryhmän mukaan klesrovimabin ja nirsevimabin tehon

eroista ei voida tehdä suoria johtopäätöksiä esitettyjen kuvailevien epäsuorien vertailujen pohjalta, sillä pivotaalitutkimuksissa ensisijaiset lopputulosmuuttujat eivät olleet samankaltaisia ja vertailu perustuu klesrovimabin osalta post hoc -analyysiin. Tutkimukset ovat toteutettu myös eri RSV-kausilla.

CLEVER- ja SMART-tutkimusten alaryhmäanalyysien mukaan tulokset olivat kaikissa ennalta määritellyissä alaryhmissä samankaltaisia kuin koko tutkimuspopulaatiossa. Näin ollen alaryhmäanalyysien perusteella ei voida sanoa, että klesrovimabi olisi tehokkaampi jossain tietyssä alaryhmässä.

CLEVER- ja SMART-tutkimuksissa noin 76 %:lla tutkimukseen osallistuvista klesrovimabia saaneista osallistujista havaittiin vähintään yksi haittatapahtuma. Vakavia haittatapahtumia havaittiin CLEVER-tutkimuksessa 12 %:lla ja SMART-tutkimuksessa 22 %:lla klesrovimabihaaran osallistujista. Klesrovimabiin liittyviä haittatapahtumia havaittiin 29 %:lla CLEVER-tutkimuksen ja 32 %:lla SMART-tutkimuksen klesrovimabihaaran osallistujista. Haittatapahtumien osuudet olivat samankaltaisia molempien tutkimusten vertailuhaaroissa. Yleisimpiä haittatapahtumia CLEVER-tutkimuksessa olivat ärtyneisyys (24 % klesrovimabihaaran osallistujista), ylähengitystieinfektio (15 %), uneliaisuus (14 %), kehon lämpötilan nousu (9 %) ja nenän tukkoisuus (9 %). Samoja haittatapahtumia havaittiin lumehaarassa suurin piirtein yhtä paljon.

Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan tulokset CLEVER- ja SMART-tutkimuksista ovat kliinisesti merkittäviä. Turvallisuuteen liittyvät huomiot ovat Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan odotettuja. Klesrovimabiin ei tämän hetkisen tiedon valossa yhdisty merkittävää lisääntynyttä haittavaikutusriskiä. Tutkimus CLEVER-tutkimuksessa havaittujen klesrovimabia saaneiden lasten RS-viruksen muuntumisen klesrovimabin vaikutusalueella kliinisen merkittävyyden suhteen jatkuu. Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan kyseisten muutosten vaikututusta klesrovimabin tehokkuuteen ei tämän hetkisen tutkimustiedon valossa voida arvioida.

Myyntiluvan haltijan ja Fimean tietojen mukaan klesrovimabia ei tällä hetkellä tutkita CLEVER- ja SMART-tutkimusten lisäksi missään muussa meneillään olevassa tutkimuksessa. SMART-tutkimuksen päättymispäivä oli suunniteltu vuodelle 2025. Vastasyntyneille annettavien valmisteiden, eli klesrovimabin, nirsevimabin ja palivitsumabin, lisäksi RS-viruksen aiheuttamien alahengitystiesairauksien estoon vastasyntyneillä ja imeväisillä on olemassa odottaville äideille annettava rokote (Abrysvo), joka suojaa sekä odottavaa äitiä, että syntyvää lasta ensimmäisten kuuden kuukauden ajan. Valmiste on saanut Euroopassa myyntiluvan elokuussa 2023, mutta se ei toistaiseksi ole Suomessa laajasti käytössä, sillä se ei kuulu kansalliseen rokotusohjelmaan, eikä THL ole tehnyt rokotteesta arviointia. THL on tällä hetkellä käynnistämässä RSV-rokotteiden ja vasta-aineiden arviointiprosessia (23).

4 Kustannusvaikuttavuus

Kustannusvaikuttavuuden arviointi perustuu myyntiluvan haltijan Fimealle toimittamaan staattiseen päätösanalyyttiseen malliin, jossa klesrovimabia verrataan Suomen nykyiseen hoitokäytäntöön. Kuvaus myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin menetelmistä ja tuloksista esitetään **luvuissa 4.1** ja **4.2**. Fimean kommentit myyntiluvan haltijan analyysiin ja tuloksiin ovat **luvussa 4.3**. Lisäksi esitetään Fimean arvio klesrovimabin kustannusvaikuttavuudesta myyntiluvan haltijan malliin pohjautuen (**luku 4.4**).

4.1 Myyntiluvan haltijan analyysissä käytetyt menetelmät

Myyntiluvan haltijan lähestymistapa kustannusvaikuttavuuden arviointiin on kuvattu lyhyesti **taulukossa 8**.

Taulukko 8. Yhteenveto myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysissä käytetyistä menetelmistä.

Arvioinnin rajaus	
Väestö	Vastasyntyneet ja imeväiset, jotka eivät ole vielä käyneet läpi ensimmäistä RSV-kauttaan. Tutkittava populaatio on jaettu kuuteen alaryhmään: ○ Täysiaikaisesti (≥ 37 wGA) syntyneet ○ Hieman ennenaikaisesti (35–36 wGA) syntyneet ○ Kohtalaisen ennenaikaisesti (32–34 wGA) syntyneet ○ Hyvin ennenaikaisesti (29–31 wGA) syntyneet ○ Erittäin ennenaikaisesti (< 29 wGA) syntyneet ○ Korkean riskin potilaat, joilla on CHD/CLD
Arvioitava lääke	Klesrovimabi
Vertailu	Nirsevimabi Skenaarioanalyyseissä tarkasteltu vertailua palivitsumabia ja tilanteeseen, jossa ei ole mitään immunisointistrategiaa RSV:tä vastaan
Lopputulokset	Lääkäri-, avohoito- ja ensiapukäyntien, sairaalahoidon ja komplikaatioiden määrät ja kustannukset, laatupainotetut elinvuodet (QALY), inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER), Number Needed to Immunize (NNI)
Menetelmät	
Taloudellisen arvioinnin menetelmä	Kustannusutiliteettianalyysi (€/QALY)
Näkökulma	Terveydenhuollon maksaja
Mallin rakenne	Staattinen päätöspuumalli
Diskonttokorko	3 % (laatupainotetut elinvuodet), 0 % (kustannukset)
Aikahorisontti	Elinaika

Arvioinnin rajaus	
Tarkasteluajanjakso	12 kk pistoksen antamisesta (sisältäen yhden RSV-infektiokauden)
Mallin syklin pituus	Yksi kuukausi
Herkkyysanalyysit	Yksisuuntainen deterministinen herkkyysanalyysi, probabilistinen herkkyysanalyysi sekä skenaarioanalyysejä

CHD: synnynnäinen sydänsairaus (congenital heart disease); **CLD**: krooninen keuhkosairaus (chronic lung disease); **RSV**: respiratory syncytial -virus; **wGA**: gestaatioikä viikoissa (weeks gestational age).

4.1.1 Vertailuhoidot

Tällä hetkellä vastasyntyneiden ja imeväisten RSV-infektioiden ennaltaehkäisy Suomessa toteutetaan kansallisen suosituksen mukaisesti palivitsumabilla ja nirsevimabilla. Palivitsumabin osalta käyttö on kuitenkin rajattu vain lapsiin, joilla on perussairautensa vuoksi korkea riski sairastua vakavaan RSV-infektioon. Nirsevimabi on Palkon ehdollisen suosituksen jälkeen (vuodesta 2024) pääosin korvannut palivitsumabin edullisemman hinnan ja helpomman annostelun johdosta. Nirsevimabin kohderyhmä on lisäksi palivitsumabia laajempi sen vastatessa klesrovimabin indikaatiota. Tästä johtuen myyntiluvan haltija pitää klesrovimabin ensisijaisena vertailuna nirsevimabia. Skenaarioanalyyseissä klesrovimabia verrataan palivitsumabiin sekä tilanteeseen, jossa ei ole mitään immunisointistrategiaa RSV:tä vastaan.

Vertailtavien valmisteiden tarkemmat kohderyhmät ja annostelu mallissa on esitetty **taulukossa 9**. Sekä klesrovimabin että nirsevimabin kohderyhmiin sisältyvät kaikki palivitsumabilla hoidettavat lapset, joiden lisäksi mukana ovat täysiaikaisina sekä hieman ja kohtalaisen ennenaikaisina syntyneet lapset. Perusanalyysissä lasten tulee olla RSV-kauden alkaessa alle seitsemän kuukauden ikäisiä.

Taulukko 9. Mallissa tarkasteltavat hoidot ja niiden kohderyhmä ja annostelu.

Valmiste (kauppanimi)	Kohderyhmä	Annostelun ajankohta	Annostelutiheys ja -määrä
Klesrovimabi	Vastasyntyneet ja alle seitsemän kuukautta vanhat imeväiset lapsen ensimmäisen RSV-kauden aikana	Annostelu joko RSV-kauden aikana vastasyntyneille tai RSV-kauden ensimmäisen kuukauden (lokakuu) aikana sitä ennen syntyneille lapsille	**Kerta-annoksena** 105 mg (kaikki)
Nirsevimabi			**Kerta-annoksena** 50 mg (< 5 kg painavat) tai 100 mg (≥ 5 kg painavat)
Palivitsumabi	Riskiryhmään kuuluvat lapset ensimmäisen RSV-kauden aikana: hyvin ennenaikaisesti syntyneet (29–31 wGA), erittäin ennenaikaisesti syntyneet (< 29 wGA) ja korkean riskin potilaat (CHD ja/tai CLD)	Annostelu RSV-kauden aikana enintään viisi kertaa, alkaen joko syntymästä RSV-kauden aikana syntyneille tai RSV-kauden ensimmäisestä kuukaudesta (lokakuu) sitä ennen syntyneille lapsille	**Kerran kuukaudessa** 15 mg/kg (RSV-kauden ajan)

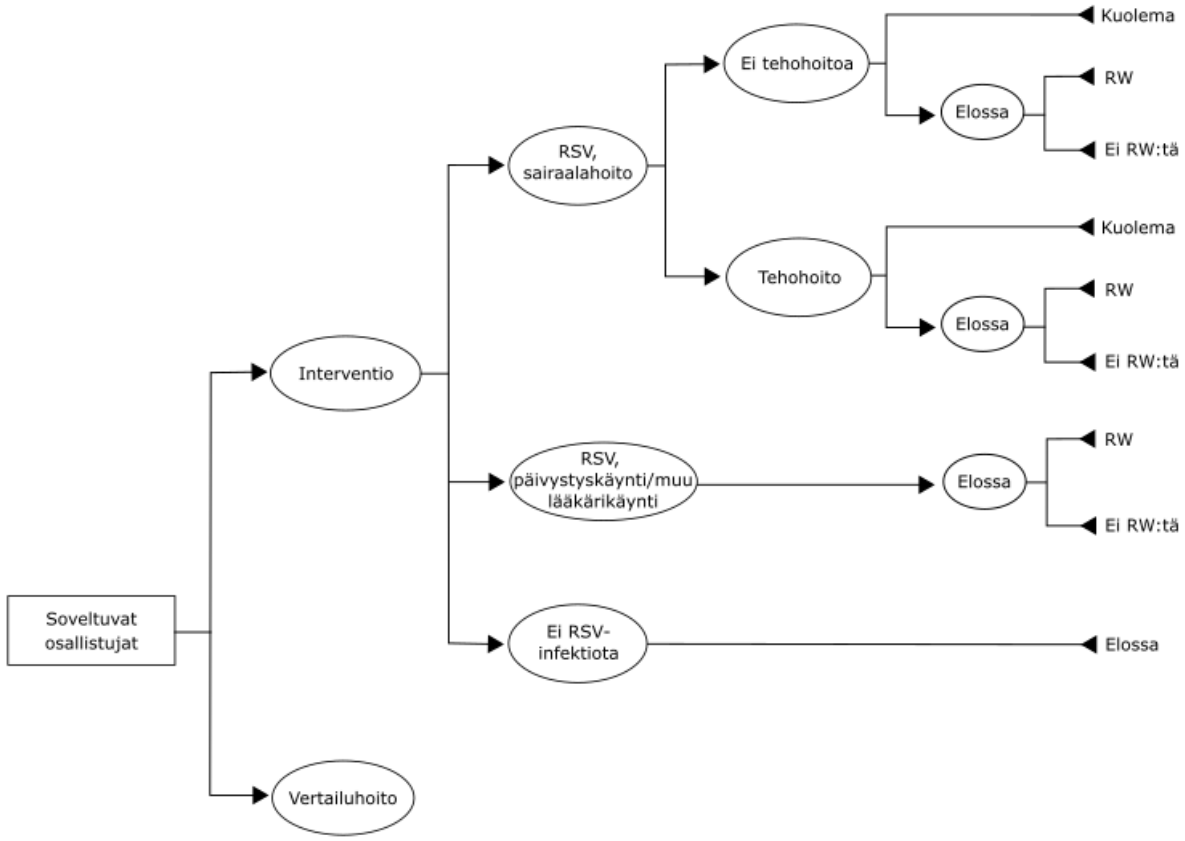
CHD: synnynnäinen sydänsairaus (congenital heart disease); **CLD**: krooninen keuhkosairaus (chronic lung disease); **RSV**: respiratory syncytial -virus; **wGA**: gestaatioikä viikoissa (weeks gestational age).

4.1.2 Mallin rakenne

Myyntiluvan haltijan toimittama malli oli staattinen päätöspuumalli (**kuvio 7**). Mallissa tarkasteluajanjaksona oli 12 kuukautta pistoksen antamisesta ja syklinä käytettiin yhtä kuukautta. Mallissa RSV-kauden oletetaan alkavan lokakuun alussa ja päättyvän maaliskuun lopussa.

Tarkastelujakson aikana imeväinen voi saada RSV-infektion ja sen seurauksena alahengitystieinfektion, jota hoidetaan joko avohoidossa päivystyskäyntinä, muulla lääkärikäynnillä tai sairaalahoidossa (**kuvio 7**). Sairaalahoidossa osa imeväisistä voi tarvita myös tehohoitoa ja pieni osa sairaalahoitotapauksista johtaa kuolemaan. Osalle kaikista RSV-infektion saaneista voi kehittyä myöhemmin toistuva hengityksen vinkuna (RW). RSV-infektioon liittyviä ei-alahengitystieinfektioita ei sisällytetty malliin.

Mallissa huomioidaan iän, syntymäajan ja RSV-kauden vaikutukset toisiinsa potilaskohorttien avulla. Vaikka mallin tarkastelujakso on 12 kuukautta, RS-viruksesta johtuvia kuolemantapauksia seurataan aikahorisontin loppuun saakka. Laatupainotetut elinvuodet diskontattiin 3 % diskonttokorolla, mutta kustannusten osalta diskonttaus jätettiin suorittamatta, sillä niiden oletettiin tapahtuvan ensimmäisen elinvuoden aikana.



Kuvio 7. Myyntiluvan haltijan toimittaman staattisen päätöspuumallin rakenne.
RSV: respiratory syncytial -virus; **RW**: RS-viruksen sairastaneille kehittyvä toistuva hengityksen vinkuna.

4.1.3 Epidemiologinen data

Mallin populaatio perustuu vuoden 2023 syntymiin Suomessa (yhteensä 43 383 kappaletta vuodessa, 3 615 kuukaudessa) (24). Syntyneet jaoteltiin eri alaryhmiin gestaatioiän, korkean riskin sairauksien (CHD ja CLD) osuuksien ja syntymäkuukausien mukaan (**taulukko 8**). Näistä luvuista johdettiin syntyneiden määrät ja RSV-infektion saaneiden osuudet kuukausittain (**taulukot 10 ja 11**).

Taulukko 10. Mallissa käytetyt syntyneiden osuudet ja määrät gestaatioiän ja riskiryhmien mukaan jaoteltuna (25–27).

Gestaatioikä (viikkoina) tai riskiryhmä	Osuus kaikista syntyneistä, %	Syntyneiden määrä/kuukausi
≥ 37	94,16	3 404
35–36	2,31	84
32–34	2,31	83
29–31	0,50	18
< 29	0,37	13
CHD	0,23	8
CLD	0,13	5

CHD: synnynnäinen sydänsairaus (congenital heart disease); **CLD**: krooninen keuhkosairaus (chronic lung disease).

Taulukko 11. Mallissa käytetyt syntyneiden ja RSV-infektion saaneiden osuudet ja määrät kuukausittain (28).

Kuukausi	Syntyneiden osuus, %	Syntyneiden määrä, kpl	RSV-tapausten osuus, %	RSV-tapausten määrä, kpl	RSV-kausi käynnissä
Toukokuu	8,50	3 688	3,17	117	Ei
Kesäkuu	8,55	3 708	0,72	27	
Heinäkuu	9,15	3 970	0,29	12	
Elokuu	8,85	3 839	0,19	7	
Syyskuu	8,66	3 759	0,19	7	
Lokakuu	8,46	3 671	0,41	15	Kyllä
Marraskuu	8,11	3 520	3,60	127	
Joulukuu	7,77	3 370	16,90	570	
Tammikuu	8,17	3 545	33,03	1171	
Helmikuu	7,50	3 255	20,48	667	
Maaliskuu	8,45	3 666	14,61	536	
Huhtikuu	7,82	3 392	6,40	217	Ei

RSV: respiratory syncytial -virus.

RS-viruksen aiheuttaman alahengitystieinfektion takia hoitoa tarvitsevien osuudet arvioitiin ja ne on esitetty **taulukossa 12**. Mistä tahansa RSV-infektiosta johtuvien päivystyskäyntien osalta ilmaantuvuudeksi on esitetty 9,0 % enintään 11 kuukautta vanhoilla (29) ja 0,19 % yli 11

kuukautta vanhoilla. Jälkimmäinen luku johdettiin oletuksesta, että 75 % sairaalahoitoa tarvitsevista lapsista käy päivystyksessä (29). Muiden mistä tahansa RSV-infektiosta johtuvien lääkärikäyntien ilmaantuvuudeksi arvioitiin 32,8 % (29). Jotta mallissa huomioidaan vain alempien hengitysteiden infektiot, kerrottiin esitetyt luvut kertoimella, joka arvioi alempien hengitysteiden infektioiden määrän kaikista käynneistä (alaryhmäkertoimet **taulukossa 12**) (30).

Sairaalahoidon tarpeen ilmaantuvuus RS-viruksesta johtuvan alahengitystieinfektion takia on sitä matalampi mitä korkeampia imeväisen gestaatioikä ja kronologinen ikä ovat. Mallissa nämä tekijät huomioitiin vain ei-korkean riskin imeväisille (4). Korkean riskin imeväisten osalta tietoa ei ollut riittävästi ja tälle ryhmälle osuudeksi arvioitiin 12 % gestaatioiästä ja kronologisesta iästä riippumatta (31).

Tehohoidon tarpeen ilmaantuvuus arvioitiin korkeintaan 11 kuukauden ikäisille imeväisille kertomalla sairaalahoidon tarpeen ilmaantuvuuden osuus tehohoitoa tarvitsevien potilaiden osuudella sekä täysiaikaisten ja ennenaikaisten synnytysten alaryhmäkertoimilla (13,32). Yli 11 kuukautta vanhoilla lapsilla tehohoidon tarpeen ilmaantuvuus laskettiin samankaltaisesti, mutta alaryhmäkertoimia ei enää huomioitu. Korkean riskin imeväisillä osuudeksi mallissa asetettiin 8 % (31). Laskelmat on esitetty **liitteessä 5**.

Taulukko 12. RSV-infektiosta johtuvat hoitokäynnit ja -hoidot eri ikäryhmille ja riskiryhmille (4,13,29–32).

<table>
<tr><th rowspan="2">Ikä (kk)</th><th colspan="4">RSV-infektiosta johtuvat</th></tr>
<tr><th>päivystys-käynnit, %</th><th>muut lääkäri-käynnit, %</th><th>sairaala-hoidot, %</th><th>tehohoidot sairaala-hoidetuista, %</th></tr>
<tr><td>< 1</td><td rowspan="12">9,00 %</td><td rowspan="13">32,80 %</td><td>3,48 %</td><td rowspan="3">15,60 %</td></tr>
<tr><td>1</td><td>5,20 %</td></tr>
<tr><td>2</td><td>3,22 %</td></tr>
<tr><td>3</td><td>1,60 %</td><td rowspan="3">6,10 %</td></tr>
<tr><td>4</td><td>1,70 %</td></tr>
<tr><td>5</td><td>0,89 %</td></tr>
<tr><td>6</td><td>0,94 %</td><td rowspan="3">5,60 %</td></tr>
<tr><td>7</td><td>0,41 %</td></tr>
<tr><td>8</td><td>0,48 %</td></tr>
<tr><td>9</td><td>0,33 %</td><td rowspan="3">7,30 %</td></tr>
<tr><td>10</td><td>0,28 %</td></tr>
<tr><td>11</td><td>0,43 %</td></tr>
<tr><td>> 11</td><td>0,19 %</td><td>0,25 %</td><td>12,50 %</td></tr>
<tr><td>CHD/CLD</td><td>NA</td><td>NA</td><td>12,00 %</td><td>8,00 %</td></tr>
<tr><td>Alaryhmäkertoimet</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Täysiaikaiset</td><td>-</td><td>-</td><td colspan="2">0,94</td></tr>
<tr><td>Ennenaikaiset</td><td>-</td><td>-</td><td colspan="2">1,74</td></tr>
</table>

Ikä (kk)	RSV-infektiosta johtuvat			
	päivystys-käynnit, %	muut lääkäri-käynnit, %	sairaala-hoidot, %	tehohoidot sairaala-hoidetuista, %
LTRI:stä johtuva käynti, ikä < 6 kk	0,65	0,65	-	
LTRI:stä johtuva käynti, ikä ≥ 6 kk	0,50	0,30	-	

CHD: synnynnäinen sydänsairaus (congenital heart disease); **CLD**: krooninen keuhkosairaus (chronic lung disease); **LTRI**: alahengitystieinfektio (lower tract respiratory infection); **RSV**: respiratory syncytial -virus.

Hoitokäyntien lisäksi mallissa arvioitiin RSV-infektiosta johtuva kuolleisuus ja RSV-infektion saaneilla joskus kehittyvä toistuva hengityksen vinkuminen. RSV-infektion saaneilla tapauskuolleisuussuhteen arvioitiin olevan 0,18 % (33). RSV-infektiosta johtuvien sairaalahoitojen määrän ollessa suurempi kuin RSV-infektion takia sairaalahoitoon joutuneiden potilaiden määrä, RSV-infektiosta johtuvien kuolemien määrä arvioitiin kertomalla sairaalahoitoon joutuneiden potilaiden määrä tapauskuolleisuussuhteella. Toistuvan hengityksen vinkumisen ilmaantuvuuden arvioitiin olevan 31 % (34).

4.1.4 Terveysvaikutukset

Valmisteiden teho

Kunkin valmisteen teho mallissa määriteltiin lääketieteellistä hoitoa (eli päivystys-, muu lääkäri-, sairaala- tai tehohoitoa) vaativien RS-viruksesta johtuvien alahengitystieinfektioiden osuutena, jonka interventio estää. Klesrovimabin tehoksi mallissa asetettiin 87,2 %, joka perustui post-hoc-analyysiin, jossa tehoa tarkasteltiin sellaisille tapahtumille, joihin vaadittiin vähintään yksi alahengitystieinfektion indikaattori ja yksi vaikeusasteindikaattori (17). Tämä analyysitulos valittiin teholle siksi, että se oli lähimpänä nirsevimabin kliinistä tutkimusta olevaa päätetapahtumaa. Nirsevimabin osalta tehoksi määritettiin Yhdysvaltain tautikeskuksen (CDC:n) päivitetyn analyysin perusteella 79,0 % (22). Klesrovimabin ja nirsevimabin tehoeroa on esitelty tarkemmin **kappaleessa 3.4**. Palivitsumabin tehoksi mallissa asetettiin 51,0 % korkean RSV-riskin lapsille (lapset, joiden gestaatioikä < 29 viikkoa tai joilla on CHD ja/tai CLD) (35).

Klesrovimabin osalta oletuksena mallissa on, että pistos antaa kuuden kuukauden suojan RSV-infektiota vastaan. Nirsevimabilla ja palivitsumabilla vastaava tehon kesto oli mallissa viisi kuukautta, joskin palivitsumabin osalta on huomioitava, että se suojaa vain kuukauden per annos ja suoja kestää siten vain (≤ 5) pistoskuukausien ajan. Suojan keston jälkeen pistoksen tehon oletetaan loppuvan kokonaan. Skenaarioanalyyseissä on lisäksi tarkasteltu tehon hiipumista lineaarisesti.

Kattavuusaste

Vuoden 2024–2025 RSV-infektiokaudella nirsevimabin kattavuusaste oli 90 % (11), ja samaa oletusta sovellettiin myös klesrovimabille ja palivitsumabille. Kattavuusaste kuvaa sitä, kuinka moni soveltuvista lapsista saa pistoksen tai palivitsumabin tapauksessa kaikki tarvittavat pistokset. Mallissa oletettiin, että kattavuus oli sama riippumatta siitä, syntyikö vauva RSV-kauden ulkopuolella vai kauden aikana. Lääkkeiden tehot ja kattavuusasteet on esitetty yhteenvetona **taulukossa 13**.

Taulukko 13. Yhteenveto lääkkeiden tehoa, kattavuutta ja suojan kestoa koskevista oletuksista.

Lääke	Tehon kesto	Teho, %	Kattavuusaste, %
Klesrovimabi	≤ 6 kuukautta	87,2	90
	> 6 kuukautta	0	-
Nirsevimabi	≤ 5 kuukautta	79,0	90
	> 5 kuukautta	0	-
Palivitsumabi	≤ 5 kuukautta [a]	51,0	90
	> 5 kuukautta	0	-

[a] Palivitsumabi suojaa vain kuukauden per annos, joten suoja kestää vain niiden kuukausien aikana, joina sitä annetaan (enintään viisi kuukautta).

4.1.5 Terveyteen liittyvä elämänlaatu

RS-viruksesta johtuvan alahengitystieinfektion vaikutus elämänlaatuun on mallissa kuvattu kertaluontoisena QALY:n vähenemänä (**taulukko 14**). Tulokset pohjautuvat alahengitystieinfektioiden osalta Getaneh ym. (2023) julkaisuun ja toistuvan hengityksen vinkumisen osalta nirsevimabin arviointiraporttiin (13,36). Mallissa ei oleteta eroja elämänlaadun muutoksissa alaryhmien välillä, eikä sen välillä, tapahtuuko hoito avohoidossa vai sairaalassa.

Taulukko 14. QALY-vähenemä per käynti eri terveyteen ja komplikaatioihin liittyvissä tilanteissa RSV-infektion seurauksena (13,36).

Tapahtuma	QALY-vähenemä per käynti
Alahengitystieinfektio	0,0102
Toistuva hengityksen vinkuminen	0,0392

QALY: laatupainotettu elinvuosi.

4.1.6 Resurssien käyttö ja kustannukset

Kustannukset on arvioitu terveydenhuollon maksajan näkökulmasta ja vuoden 2024 indeksitasolla. Kustannuksissa huomioitiin eri vertailuvalmisteiden lääkekustannukset, RS-viruksesta johtuvan alahengitystieinfektion aikaiset hoitokustannukset (päivystys- ja muut lääkärikäynnit sekä sairaala- ja tehohoito) sekä toistuvasta hengityksen vinkumisesta aiheutuvat kustannukset. Mallissa oletettiin, ettei lääkehoitojen annostelusta aiheudu lisäkuluja esimerkiksi annostelu- tai seurantakäyntien muodossa.

Lääke- ja annostelukustannukset

Mallissa vertailuvalmisteiden kustannukset perustuvat julkisiin listahintoihin, jotka on johdettu Kelan lääkehausta (1.8.2025) saaduista arvoista ja muutettu tukkuhinnoiksi. Mallissa nirsevimabin tukkuhinnaksi tuli siten 355,29 euroa per annos. Nirsevimabin veroton tukkuhinta on sama kummallakin annoskoolla (50 mg ja 100 mg). Klesrovimabin hinnaksi mallissa asetettiin sama, eli 355,29 euroa per annos.

Palivitsumabin osalta verottomat tukkumyyntihinnat olivat 940,00 euroa (100 mg) ja 514,00 euroa (50 mg) per pakkaus ja annoksia annettiin enintään viitenä kuukautena (eli enintään viisi

15 mg/kg annosta). Mallissa oletukset imeväisten painoista eri ikäisinä ja eri alaryhmissä johdettiin CDC:n aineistosta (**liite 6**) (37). Painoista riippumatta mallissa kuitenkin oletettiin, että jokainen palivitsumabi-pakkaus sisältää 100 mg:n annoksen. Skenaarioanalyysinä on esitetty tulokset 50 mg:n pakkauksen tarveoletukselle. CHD- ja CLD-alaryhmien imeväisille oletettiin sama annostus kuin alle 29. viikon gestaatioiässä syntyneille.

RSV-infektion hoitoon liittyvät kustannukset

RSV-infektion hoitoon liittyvät kulut on esitetty **taulukossa 15**. Kustannukset on poimittu aiemmasta Fimean julkaisemasta nirsevimabin arviointiraportista ja siinä esitetyt vuoden 2022 kustannukset on muutettu vuoden 2024 hintatasoon (13,38). Kustannusten oletettiin olevan samat riippumatta lapsen syntymä- ja kronologisesta iästä sekä RSV-riskeistä (CHD ja/tai CLD), sillä yksilöityä tietoa ei ollut saatavilla.

Taulukko 15. Potilaskohtaiset RS-viruksen hoidosta johtuvat kustannukset (13,38).

	Kustannus, 2022 (€)	Kustannusindeksi [a]	Kustannus, 2024 (€)
Sairaalahoito	2 005	1,0775	2 160,36
Tehohoito	8 812		9 494,82
Päivystyskäynti	392		422,38
Muu lääkärikäynti	89		95,90
Toistuvan hengityksen vinkunan hoito	490		527,97

[a] Terveydenhuollon kustannusindeksi, pisteluku (2010 = 100).

4.2 Myyntiluvan haltijan esittämät tulokset

4.2.1 Perusanalyysin tulokset

Myyntiluvan haltijan perusanalyysin tulosten yhteenveto on esitetty **taulukossa 16**. Perusanalyysin mukaan klesrovimabilla saavutetaan yhden vuoden aikana suomalaisessa tarkastelun kohteena olevassa väestössä 32 laatupainotettua elinvuotta enemmän kuin nirsevimabilla, ja klesrovimabin kustannukset ovat noin 600 000 euroa pienemmät kuin nirsevimabilla. Näin ollen klesrovimabi dominoi nirsevimabia. **Taulukoissa 17–19** on esitetty myyntiluvan haltijan perusanalyysin tulokset tautitapausten määrästä, QALY-menetyksistä ja terveydenhuollon resurssinkäytöstä. **Liitteessä 7** on esitetty tulokset jaoteltuna gestaatioiän ja riskiryhmien mukaan. Lisäksi **taulukossa 20** esitetään myyntiluvan haltijan mallin tulokset tilanteessa, jossa ei ole käytössä mitään immunisointistrategiaa.

Taulukko 16. Yhteenveto myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin perusanalyysin tuloksista. Laatupainotetut elinvuodet on diskontattu 3 %:n diskonttokorolla.

	Absoluuttiset tulokset		Inkrementaaliset tulokset		ICER
	QALY	€	QALY	€	€/QALY
Klesrovimabi	–83,5	15 514 986	–	–	–
Nirsevimabi	–115,1	16 130 663	31,6	–615 677	Klesrovimabi dominoi

ICER: inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (incremental cost-effectiveness ratio); **QALY**: laatupainotettu elinvuosi (quality-adjusted life year).

Taulukko 17. RSV-infektiosta johtuva terveydenhuollon resurssikäyttö (potilaiden lukumäärä) 12 kuukauden aikana.

	RSV-infektiosta johtuva					
	Päivystys-käynti	Muu lääkäri-käynti	Sairaala-hoito ilman tehohoitoa	Tehohoito	Toistuva hengityksen vinkuna	Kuolema
Klesrovimabi	845	2 346	154	19	1 043	0,30
Nirsevimabi	1 158	3 241	213	25	1 437	0,42
Erotus	**–313**	**–895**	**–58**	**–7**	**–395**	**–**

RSV: respiratory syncytial -virus.

Taulukko 18. RSV-infektiosta johtuva QALY-menetys 12 kuukauden aikana.

	RSV-infektiosta johtuva						Yhteensä
	Päivystys-käynti	Muu lääkäri-käynti	Sairaala-hoito ilman tehohoitoa	Teho-hoito	Toistuva hengityksen vinkuna	Kuolema	
Klesrovimabi	–8,6	–23,6	–0,2	–1,6	–40,9	–8,3	–83,5
Nirsevimabi	–11,8	–33,1	–0,3	–2,2	–56,3	–11,3	–115,1
Erotus	**3,2**	**9,1**	**0,1**	**0,6**	**15,5**	**3,1**	**31,6**

RSV: respiratory syncytial -virus.

Taulukko 19. RSV-infektiosta johtuva terveydenhuollon resurssikäyttö (€) 12 kuukauden aikana.

	RSV-infektiosta johtuva					Immuni-saatio	Yhteensä
	Päivystys-käynti	Muu lääkäri-käynti	Sairaala-hoito ilman tehohoitoa	Teho-hoito	Toistuva hengityksen vinkuna		
Klesrovimabi	356 699	224 966	333 400	177 234	550 494	13 872 191	15 514 986
Nirsevimabi	489 101	310 786	459 439	240 239	758 907	13 872 191	16 130 663
Erotus	**–132 402**	**–85 820**	**–126 038**	**–63 004**	**–208 412**	**–**	**–615 677**

Huom. Kuolema jätetty pois taulukosta, sillä erillisiä kuolemaan liittyviä kustannuksia ei ilmennyt kummankaan lääkkeen kohdalla. **RSV**: respiratory syncytial -virus.

Taulukko 20. Tulokset tilanteessa, jossa ei ole mitään immunisointistrategiaa.

	RSV-infektiosta johtuva					
	Päivystys-käynti	**Muu lääkäri-käynti**	**Sairaala-hoito ilman tehohoitoa**	**Tehohoito**	**Toistuva hengityksen vinkuna**	**Kuolema**
Tapausmäärät (kpl)	2 477	7 484	592	77	3 296	1,17
QALY-menetykset (QALY)	–25,3	–76,3	–6,0	–0,8	–129,2	–32,2
Hoitokustannukset (€)	1 046 293	717 695	1 279 565	732 471	1 739 925	0

QALY: laatupainotettu elinvuosi (quality-adjusted life year); **RSV**: respiratory syncytial -virus.

4.2.2 Herkkyys- ja skenaarioanalyysit

Myyntiluvan haltija tarkasteli kustannusvaikuttavuusmallin parametreihin liittyvää epävarmuutta skenaario- ja herkkyysanalyysien avulla. Myyntiluvan haltijan raportoimien yksisuuntaisten herkkyysanalyysien perusteella kustannusvaikuttavuusanalyysin tulos (€/QALY) oli herkkä erityisesti klesrovimabin ja nirsevimabin kattavuuden ja annoskustannusten muutoksille (**liitekuvio 8a**). Myyntiluvan haltijan probabilistisen herkkyysanalyysin perusteella epävarmuutta havaitaan kustannuksissa ja QALY:issa (**liitekuvio 8b**).

Myyntiluvan haltija on lisäksi tarkastellut skenaarioanalyyseissään viittä erilaista skenaariota, joihin kuului muun muassa klesrovimabin vertailu palivitsumabiin ja tilanteeseen, jossa ei ole käytössä mitään RSV-immunisointistrategiaa. Tulokset on esitetty **liitteessä 9**.

4.3 Fimean arvio myyntiluvan haltijan mallista ja mallinnuksessa tehdyistä oletuksista

Fimean arviointiryhmän mukaan myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmalli oli hyvin rakennettu ja käytetyt parametrit pääosin hyvin perusteltu. Suurimpana vaikuttajana klesrovimabin kannalta suotuisiin kustannusvaikuttavuusmallin tuloksiin on vasta-aineiden tehoestimaatti; klesrovimabin tehoksi on oletettu mallissa 87,2 %, kun taas nirsevimabille 79,0 %. Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmalliin klesrovimabin ja nirsevimabin teho saadaan kahdesta eri pivotaalitutkimuksesta, ja tulosten kuvaileva epäsuora vertailu antaa viitteitä klesrovimabin paremmasta tehosta nirsevimabiin nähden. Fimean arviointiryhmän näkemys on, että epäsuoran vertailun nojalla ei kuitenkaan voida osoittaa, että klesrovimabi olisi nirsevimabia oleellisesti tehokkaampi. Näin ollen Fimea pitää myyntiluvan haltijan perusanalyysiä uskottavampana sellaista analyysiä, jossa klesrovimabin ja nirsevimabin välille ei oleteta tehoeroa.

Myyntiluvan haltijan esittämään malliin liittyy myös muita parametreja, joita Fimean arviointiryhmä ei pidä täysin uskottavina, ja joita testataan Fimean erillisissä skenaarioanalyyseissä:

1) Kustannusvaikuttavuusmallissa nirsevimabin tehon kesto (150 päivää) on oletettu olevan lyhyempi kuin klesrovimabin tehon kesto (180 päivää). Nirsevimabista on kuitenkin julkaistu uusia tutkimustuloksia pivotaalitutkimuksen jälkeen ja nirsevimabin

valmisteyhteenvedossa todetaan, että nirsevimabin teho säilyy 5–6 kuukautta (37,38). Fimea testaa tästä syystä omassa skenaarioanalyysissään samaa kuuden kuukauden tehon säilymisen estimaattia sekä klesrovimabilla että nirsevimabilla.

2) Lisäksi Fimea ei pitänyt uskottavana myyntiluvan haltijan mallissa käyttämää oletusta samasta QALY-menetyksestä sekä sairaalassa että avohoidossa hoidetulle RSV:stä johtuvalle alahengitystieinfektiolle. Fimean arviointiryhmän mukaan on uskottavampaa, että avohoidossa hoidetusta RSV:hen liittyvästä alahengitystieinfektiosta aiheutuu vähemmän QALY-menetyksiä kuin esimerkiksi sairaalassa tai tehohoidossa hoidetusta alahengitystieinfektiosta. Myös Fimean aiemmassa RS-virukseen liittyvässä nirsevimabi-arviointiraportissa on käytetty eri QALY-menetystä avohoidossa ja sairaalassa hoidetulle RS-virukselle ja Fimea pitää tätä lähestymistapaa uskottavampana.
3) Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä on oletettu, että kaikki epidemiakaudella (lokakuu-maaliskuu) korkeintaan kuusi kuukautta vanhat imeväiset saisi vasta-ainetta. Tämä ei kuitenkaan ole linjassa Palkon suosituksen kanssa, jonka mukaan kaikki korkeintaan kolmen kuukauden ikäiset imeväiset voisivat saada nirsevimabia, mikäli nirsevimabin saatavuus on Suomessa riittävä. Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä käytetty oletus annosteltavien vasta-aineiden määrästä ei siis vastaa Suomen nykytilannetta.
4) Myyntiluvan haltija on perusanalyysissään olettanut, että 31 %:lle kaikille RS-viruksen takia hoitoa saaneille potilaille voi kehittyä hengityksen vinkuna jälkitautina. Oletus on Fimean arviointiryhmän mielestä yliarvio toistuvan hengityksen vinkunan yleisyydestä, sillä osuus on saatu tutkimuksesta, jossa on tutkittu ainoastaan sairaalahoitoon päätyneitä potilaita. Myyntiluvan haltijan malli ei kuitenkaan mahdollistanut tutkia hengityksen vinkunaa jälkitautina ainoastaan sairaalassa hoidetuilla potilailla, joten Fimean testasi skenaariossaan tilannetta, jossa hengityksen vinkuna jälkitautina on poistettu kokonaan.

4.4 Fimean kustannusvaikuttavuusanalyysi

4.4.1 Fimean perusanalyysin tulokset

Fimean perusanalyysissä oletetaan, että klesrovimabin ja nirsevimabin välillä ei ole tehoeroa RS-viruksen estossa. Tämän oletuksen pohjalta klesrovimabin ja nirsevimabin vertailu voidaan tehdä pelkästään kustannusten minimointianalyysinä. Myyntiluvan haltija on olettanut klesrovimabilla ja nirsevimabilla olevan sama listahinta, jolloin Fimean perusanalyysin mukaan klesrovimabi ja nirsevimabi tuottavat yhtä paljon terveyshyötyjä ja niiden käytöstä aiheutuvat kustannukset ovat täysin samat.

4.4.2 Fimean skenaarioanalyysit

Fimea tarkasteli perusanalyysin lisäksi skenaarioanalyyseissä vaihtoehtoisia tilanteita myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallilla. Skenaarioanalyysit tehtiin myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallilla siten, että mallissa muutettiin joitakin parametreja. Tiedot muutoksista on koottu **taulukkoon 21**. Perustelut muutoksille on esitetty aiemmassa

luvussa 4.3. Tulokset Fimean skenaarioanalyyseistä on koottu **taulukkoon 22**. Molemmissa skenaarioissa klesrovimabi dominoi nirsevimabia.

Taulukko 21. Fimean skenaarioanalyyseissä tehdyt muutokset.

Muutoksen kohde	Myyntiluvan haltijan perusanalyysi	Fimean perusanalyysi
1. skenaario: nirsevimabin tehon kesto, sairaala- ja avohoidon QALY-menetykset ja immunisoitavien lasten kohderyhmä		
Nirsevimabin tehon kesto	Teho säilyy 5 kuukautta	Teho säilyy 6 kuukautta
QALY-menetykset sairaala- ja avohoidossa	Sairaala- ja avohoidossa QALY-menetys on 0,0102	Sairaalahoidossa QALY-menetys on 0,0102 ja avohoidossa 0,0063
Imeväisikäiset, jotka saavat klesrovimabia tai nirsevimabia	Kaikki tarkasteltaviin alaryhmiin kuuluvat korkeintaan kuusi kuukautta vanhat imeväiset	Kaikki tarkasteltaviin alaryhmiin kuuluvat korkeintaan kolme kuukautta vanhat imeväiset
2. skenaario: 1. skenaarion muutokset + hengityksen vinkuna		
Hengityksen vinkuna jälkitautina	Kaikilla potilailla 31 % riski saada hengityksen vinkuna jälkitautina	Hengityksen vinkuna jälkitautina poistettu mallista kokonaan.

QALY: laatupainotettu elinvuosi (quality-adjusted life year).

Taulukko 22. Tulokset Fimean skenaarioanalyyseistä.

	Absoluuttiset tulokset		Inkrementaaliset tulokset		ICER
	QALY	€	QALY	€	€/QALY
1. skenaario: muutettu nirsevimabin tehon kestoa, sairaala- ja avohoidon QALY-menetyksiä ja immunisoitavien lasten kohderyhmää					
Klesrovimabi	–71	14 370 387	–	–	–
Nirsevimabi	–86	14 718 986	15	–348 599	Klesrovimabi dominoi
2. skenaario: skenaarion 1 muutokset + hengityksen vinkuna jälkitautina poistettu					
Klesrovimabi	–29	11 384 215	–	–	–
Nirsevimabi	–35	11 604 579	6	–220 364	Klesrovimabi dominoi

ICER: inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (incremental cost-effectiveness ratio); **QALY**: laatupainotettu elinvuosi (quality-adjusted life year).

4.5 Pohdinta

Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallin perusanalyysin mukaan klesrovimabi dominoi nirsevimabia eli klesrovimabi tuottaa enemmän terveyshyötyjä vähemmillä kustannuksilla verrattuna nirsevimabiin. Klesrovimabin ja nirsevimabin tehoa ei ole kuitenkaan verrattu suoraan satunnaistetulla kokeella, eikä tällaista koetta tiettävästi ole suunnitteilla. Lisäksi klesrovimabi- ja nirsevimabikokeissa käytettiin erilaisia ensisijaisia lopputulosmuuttujia, mikä vaikeutti tulosten vertailua. Tämän vuoksi myyntiluvan haltija valitsi vertailussaan nirsevimabiin klesrovimabitutkimuksen post hoc -analyysin tuloksen ensisijaisen analyysin sijaan. On lisäksi huomioitavaa, että kustannusvaikuttavuusmallissa käytetyt tehoestimaatit on

saatu kokeista, jotka on tehty eri RSV-kausina, mikä saattaa vaikuttaa muun muassa virusaltistuksen suuruuteen. Myyntiluvan haltijan mallintamasta tehoerosta johtuen tautitapauksia estetään mallissa klesrovimabilla enemmän kuin nirsevimabilla. Koska klesrovimabin ja nirsevimabin oletettu listahinta on mallissa sama, muodostuu tulosten kustannusero ainoastaan nirsevimabin korkeammista RSV-infektioiden hoitokustannuksista.

Sekä klesrovimabi että nirsevimabi ovat tutkimuksissa osoittautuneet tehokkaiksi estämään RS-viruksesta johtuvia hoitokäyntejä ehkäisten tapauksista noin 80 % tai enemmän. Tätä tukevat myös valmisteiden tehon estimaattien 95 %:n luottamusvälit, jotka ovat suurelta osin päällekkäiset. Yhdenkin kokeessa havaitun RSV-tapauksen lisäys tai vähennys toteutuneisiin lukuihin nähden vaikuttaisi saatavan piste-estimaatin suuruuteen; luottamusväliä käytetään kuvaamaan tällaisen satunnaisvaihtelun suuruutta. Nirsevimabia on ehditty tutkia useammassa lääkekokeessa sekä lisäksi erilaisissa rekisteritutkimuksissa. Tutkimuksissa on sovellettu lukuisia eri tavoin määriteltyjä lopputulosmuuttujia. Eri tutkimusten tulokset vahvistavat toisiaan ja osoittavat RSV-vasta-aineen tehon olevan hyvä myös tosielämän havaintojen mukaan (39,40).

Mikäli valmisteiden välillä ei olisi lainkaan tehoeroa, kuten Fimea omassa perusanalyysissään olettaa, kutistuu taloudellinen mallinnus puhtaaksi kustannusten minimoinniksi. Klesrovimabin ja nirsevimabin hintojen ollessa ovat täysin samat, aiheutuu kummankin valmisteen käytöstä yhtä suuret kustannukset. Fimean oman perusanalyysin mukaan valmisteet ovat siis kustannuksiltaan ja terveyshyödyiltään samanarvoisia.

Myyntiluvan haltijan esittämiä tehoarvoja on mallinnuksessa käytetty kaikille eri tautitiloille eli päivystyskäynneille, muille lääkärikäynneille, sairaala- ja tehohoidolle. Tämä lähestymistapa on yleisesti RSV-mallinnuksissa käytetty tapa, mutta siihen liittyy silti epävarmuutta, kuten myyntiluvan haltija on itsekin hakemuksessaan todennut. Esimerkiksi CLEVER-tutkimuksessa ensisijaisena lopputulosmuuttujana ollutta lääkärikäyntiin johtavaa RS-viruksesta johtunutta alahengitystieinfektiota vastaan klesrovimabin teho oli vain noin 60 %. Sen sijaan sairaalassa hoidettuja RS-viruksesta johtuvia alahengitystieinfektioita vastaan klesrovimabin teho oli CLEVER-tutkimuksessa noin 90 %. Mallissa suurin osa tapauksista oli avohoidon lääkärikäyntejä ja siten mallin voidaan olettaa todennäköisesti yliarvioivan klesrovimabin tehoa näitä vastaan. Sen sijaan malli saattaa hieman aliarvioida klesrovimabin tehoa sairaalassa hoidettuja tapauksia vastaan.

Epävarmuutta mallissa aiheuttaa myös se, että kaikille riskiryhmäläisille on oletettu samanlainen teho kuin ei-riskiryhmäläisille. Tällä hetkellä tutkimustiedon perusteella ei tiedetä, onko klesrovimabin teho samanlainen riskiryhmäläisillä ja ei-riskiryhmäläisillä. SMART-tutkimuksessa klesrovimabin ja palivitsumabin välillä ei havaittu tehoeroa, mutta myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallin skenaarioanalyyseissä palivitsumabille on asetettu 51 %:n teho, kun taas klesrovimabin teho on 87,2 %. Myyntiluvan haltijan analyysissä nirsevimabi oli ensisijainen vertailukohde ja myyntiluvan haltija tarkasteli klesrovimabin kustannusvaikuttavuutta palivitsumabiin ainoastaan skenaarioanalyysissään. Tästä syystä Fimean arviointiryhmä ei tehnyt erikseen omia analyysejään pelkille riskiryhmäläisille ja perusanalyysissä käytettyä oletusta samankaltaisesta tehosta kaikille lapsille voidaan pitää hyväksyttävänä.

Myyntiluvan haltija on kustannusvaikuttavuusanalyysissään olettanut, että 31 %:lle kaikille RS-viruksen takia hoitoa saaneille potilaille voi kehittyä hengityksen vinkuna jälkitautina. Fimean arviointiryhmän mukaan oletus on yliarvio toistuvan hengityksen vinkunan yleisyydestä, sillä osuus on saatu tutkimuksesta, jossa on tutkittu ainoastaan sairaalahoitoon päätyneitä potilaita. Käytetty oletus vaikuttaa merkittävästi myyntiluvan haltijan perusanalyysin lopputuloksiin, sillä noin puolet QALY-menetyksistä aiheutuu toistuvan hengityksen vinkunasta. Lisäksi vinkunan hoito aiheuttaa analyysissä kolmasosan sekä klesrovimabin että nirsevimabin hoitokustannuksista. Mallin rakenteesta johtuen Fimean arviointiryhmä ei pystynyt tekemään skenaarioanalyysiä, jossa hengityksen vinkuna jälkitautina huomioitaisiin ainoastaan sairaalassa hoidetuilla potilailla. Mallin rakenne mahdollisti ainoastaan sen, että hengityksen vinkunan vaikutukset voidaan kokonaan poistaa mallinnuksesta ja tällainen skenaario on esitetty Fimean skenaarionanalyysinä. Skenaarioanalyysistä nähdään, että hengityksen vinkunan poistamisella mallista on jonkin verran vaikutusta lopputulokseen.

Myyntiluvan haltijan mallissa oletettiin, että vasta-ainevalmisteiden eli klesrovimabin ja nirsevimabin avulla pystyttäisiin estämään myös RSV:hen liittyviä kuolemia. Kliinisissä tutkimuksissa ei ole tutkittu klesrovimabin tai nirsevimabin tehoa kuolemien estossa. RSV:hen liittyvät kuolemat ovat todella harvinaisia ja ne ovat todennäköisempiä lapsilla, joilla on myös muita komorbiditeetteja. Korkeariskisillä lapsilla kuoleman riski on suuri RSV-infektiosta riippumatta. Myyntiluvan haltijan mallinnuksen mukaan klesrovimabilla voidaan estää 0,87 kuolemaa eli tällä strategialla saavutettaisi 24 laatupainotettua lisäelinvuotta verrattuna tilanteeseen, jossa mitään immunisointistrategiaa ei olisi käytössä. Vastaavasti nirsevimabilla voidaan mallinnuksen mukaan estää 0,75 kuolemaa eli sillä saavutettaisiin 21 laatupainotettua lisäelinvuotta. Klesrovimabilla saavutetaan mallin mukaan kuolemiin liittyen siis 3 laatupainotettua lisäelinvuotta verrattuna nirsevimabiin. Kuolemista ei aiheudu mallissa kustannuksia, joten niillä on merkitystä ainoastaan QALY-menetyksiin. Mikäli mallissa ei oletettaisi vasta-aineiden estävän kuolemia, olisi QALY-menetykset hieman suurempia, kuin perusanalyysissä esitetyt.

Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysissä RSV:n ilmaantuvuus on saatu monista eri lähteistä, mikä aiheuttaa jonkin verran epävarmuutta mallinnuksen tulokseen. THL:n tartuntatautirekisteristä löytyvät kaikki laboratoriovarmennetut RSV-tapaukset, mutta kokonaistautitaakkaa ei ole tiedossa, sillä lievempiä tapauksia ei rutiininomaisesti testata. Lisäksi myyntiluvan haltijan mallissa on huomioitu pelkästään RSV:n aiheuttamat alahengitystieinfektiot, mutta RSV aiheuttaa lisäksi myös muita hengitystieinfektioita ja tauteja. Muita hengitystieinfektioita ei ole huomioitu kustannusvaikuttavuusmallissa, eikä klesrovimabin tai nirsevimabin pivotaalitutkimuksissa, joten näiden vasta-aineiden vaikutusta RSV:n kokonaistautitaakkaan ole tiedossa. Epävarmuus liittyen tautitaakan kokonaismäärään vaikuttaa kustannusvaikuttavuusmallin tuloksiin kustannusten ja terveysvaikutusten osalta, mutta ei vaikuta lopputuloksista tehtäviin johtopäätöksiin.

Myyntiluvan haltijan perusanalyysin tulisi kuvata tämän hetkistä RSV:n immunisointitilannetta Suomessa eli tilannetta, jossa nirsevimabi on otettu käyttöön. Analyysissä on kuitenkin oletettu, että kaikki korkeintaan kuusi kuukautta vanhat imeväiset immunisoidaan. Tämä ei ole linjassa Palkon nirsevimabi-suosituksen kanssa, sillä suosituksessa todetaan, että mikäli nirsevimabin saatavuus Suomeen on riittävä, nirsevimabia voidaan antaa lisäksi alle kolmen kuukauden ikäisille imeväisille RSV-epidemiakauden aikana (11). Myyntiluvan haltija on tarkastellut

tällaista tilannetta ainoastaan skenaarioanalyysissään. Myyntiluvan haltijan skenaarioanalyysistä nähdään, että rajaaminen korkeintaan kolmen kuukauden ikäisiin laskee inkrementaalisia QALY:ja noin kymmenellä verrattuna myyntiluvan haltijan perusanalyysiin. Fimean arviointiryhmän mukaan myyntiluvan haltijan perusanalyysin tulosta ei siis voida pitää Suomen nykytilannetta kuvaavana.

Fimean arviointiryhmän mukaan myyntiluvan haltijan perusanalyysiin liittyy epävarmuuksia, johtuen oletetuista estimaateista ja osittain mallin rakenteesta. Fimea ei pidä uskottavana myyntiluvan haltijan esittämää tulosta, jonka mukaan klesrovimabilla saavutettaisi 32 laatupainotettua elinvuotta eli QALY:a enemmän kuin nirsevimabilla. Fimean perusanalyysissä on oletettu, että klesrovimabin ja nirsevimabin välillä ei ole tehoeroa, jolloin molemmat valmisteet tuottavat yhtä paljon terveyshyötyjä yhtä suurilla kustannuksilla. Tällä hetkellä eroa valmisteiden tehossa ei pystytä kiistattomasti osoittamaan, ja niin kauan kun klesrovimabin ja nirsevimabin välillä ei ole tehty suoraa vertailua, tulee näiden kahden väliseen tehoeroon sisältymään epävarmuutta. Molemmat vasta-aineet sekä klesrovimabi että nirsevimabi ovat kuitenkin tehokkaita RSV-infektioiden ehkäisyssä.

5 Kustannukset ja budjettivaikutus

Myyntiluvan haltija toimitti Fimean käyttöön arvion klesrovimabilla immunisoitavien lasten määrästä ja budjettivaikutuslaskelman. Arviossa on esitetty kolme vaihtoehtoa:

1) vain klesrovimabia käytetään RSV-immunisaatioon klesrovimabin kauppaantulon jälkeen,
2) vain nirsevimabia käytetään RSV-immunisaatioon klesrovimabin kauppaantulon jälkeen, ja
3) klesrovimabia ja nirsevimabia käytetään yhtä paljon klesrovimabin kauppaantulon jälkeen.

5.1 Kustannusten arvioinnissa käytetyt menetelmät

Myyntiluvan haltijan kustannusten arvioinnissa on tarkasteltu seuraavien kolmen vuoden aikana kertyneitä lääkekustannuksia. Myös klesrovimabin kauppaantuloa edeltävien vuosien (2024 ja 2025) tulokset tai arviot on esitetty ennusteiden yhteydessä. RSV-kauden aikana myynti painottuu kauden alkuun ja tästä syystä myyntiluvan haltijan arvioissa vuosien väliin sijoittuvan RSV-kauden kokonaismyynnistä 66 % myydään aiemman vuoden puolella ja loput jälkimmäisen vuoden puolella.

Koska klesrovimabia ja nirsevimabia annetaan vain yksi annos per lapsi, kustannusarviossa esitetyt annosmäärät kuvaavat siten näiden valmisteiden osalta myös immunisoitavien lapsien määrää. Nirsevimabin ollessa ensisijainen vertailuvalmiste, palivitsumabille ei tästä johtuen laskettu erikseen ennustetta immunisoitavien lasten määrästä.

Kustannusten arvioinnissa on käytetty verottomia tukkuhintoja ja tiedot on haettu lokakuussa 2025. Palivitsumabin tapauksessa oletettiin, että yksi pakkaus (50 mg tai 100 mg) vastaa yhtä annosta. Tarkemmat tiedot valmisteiden annostelusta ja kustannuksista on esitetty **taulukossa 23**.

Taulukko 23. Arvioinnissa mukana olevat lääkkeet, niiden annostelu ja kustannukset.

Lääkeaine	Annostelu	Hinta/annos (€)	Hinta/lapsi (€)
Klesrovimabi	Yksi 105 mg: annos yhtenä 0,7 ml:n injektiona lihakseen. [a]	355,29	355,29
Nirsevimabi	Yksi 50 mg:n annos lihakseen alle 5 kg painaville imeväisille ja yksi 100 mg:n annos lihakseen vähintään 5 kg painaville imeväisille. [a]	355,29	355,29
Palivitsumabi	15 mg painokiloa kohti kerran kuukaudessa niin kauan kun RSV-infektion riski on olemassa. [b]	940,00 (100 mg) 514,00 (50 mg)	940–4 700 (100 mg) [c] 514–2 570 (50 mg) [c]

[a] RSV-kaudella syntyneille valmisteannos annetaan syntymän jälkeen. Muille kuin RSV-kauden aikana syntyneille valmisteannos on annettava mieluiten ennen RSV-kautta. [b] Mikäli mahdollista, ensimmäinen annos tulee antaa ennen RSV-kauden alkua. [c] Lapsen syntymäajasta ja RSV-kauden kestosta riippuen. **RSV**: respiratory syncytial -virus.

5.2 Arvio immunisoitavien lasten määrästä

Myyntiluvan haltija on tarkastellut nirsevimabin myyntitietoja RSV-kaudelta 2024–2025, jolloin nirsevimabi-pakkauksia oli myyty 34 685. Myyntiluvan haltija on olettanut kokonaismarkkinan, eli immunisointiin soveltuvien lapsien määrän, pysyvän samankokoisena vuoteen 2028 asti, jolloin vuosittain oletetaan immunisoitavan noin 35 000 lasta. Lasten toisen RSV-kauden immunisointia ei ole huomioitu arvioissa. Myyntiluvan haltijan esittämät arviot kolmelle markkinavaihtoehdolle on kuvattu **taulukossa 24**. Fimean kliinisen asiantuntijan näkemyksen mukaan arvioitu immunisoitavien lasten määrä vaikuttaa oikeansuuntaiselta.

Myyntiluvan haltija esitti myös skenaarion, jossa kaikille lapsille tarjotaan RSV-estolääke heidän ensimmäiselle RSV-kaudelleen tammikuusta 2026 alkaen (**liite 10**). Myyntiluvan haltijan arvio vuosittain immunisoitavien lasten määrästä perustui tässä skenaariossa Tilastokeskuksen vuoden 2023 syntymäkohortin tietoihin, joiden mukaan lapsia olisi vuosittain 43 388. Lisäksi oletuksena oli, että vuosittain saavutettaisiin 90 %:n immunisointikattavuus.

Taulukko 24. Myyntiluvan haltijan vuosien 2024–2028 arvio myydyistä annoksista, joka vastaa nirsevimabin ja klesrovimabin osalta myös immunisoitavien lasten määrää.

	2024 [a]	2025	2026	2027	2028
Vaihtoehto 1: Vain klesrovimabia käytetään RSV-immunisaatioon klesrovimabin kauppaantulon jälkeen					
Klesrovimabi	0	0	22 892 (66 %)	34 685 (100 %)	34 685 (100 %)
Nirsevimabi	22 855 (98 %)	34 685 (100 %)	11 793 (34 %)	0	0
Palivitsumabi [b]	435 (2 %)	0	0	0	0
Yhteensä	**23 290**	**34 685**	**34 685**	**34 685**	**34 685**
Vaihtoehto 2: Vain nirsevimabia käytetään RSV-immunisaatioon klesrovimabin kauppaantulon jälkeen					
Klesrovimabi	0	0	0	0	0
Nirsevimabi	22 855 (98 %)	34 685 (100 %)	34 685 (100 %)	34 685 (100 %)	34 685 (100 %)
Palivitsumabi [b]	435 (2 %)	0	0	0	0
Yhteensä	**23 290**	**34 685**	**34 685**	**34 685**	**34 685**
Vaihtoehto 3: Klesrovimabia ja nirsevimabia käytetään yhtä paljon klesrovimabin kauppaantulon jälkeen					
Klesrovimabi	0	0	11 446 (33 %)	17 343 (50 %)	17 343 (50 %)
Nirsevimabi	22 855 (98 %)	34 685 (100 %)	23 239 (67 %)	17 343 (50 %)	17 343 (50 %)
Palivitsumabi [b]	435 (2 %)	0	0	0	0
Yhteensä	**23 290**	**34 685**	**34 685**	**34 685**	**34 685**

[a] Esitetyt luvut perustuvat vuoden 2024 toteutuneisiin myyntitilastoihin ja tukkuhintaan perustuvaan laskennalliseen arvioon. [b] Palivitsumabin 50 mg ja 100 mg pakkausten yhteenlaskettu määrä. Vuonna 2025 palivitsumabia myytiin tilastojen mukaan viisi annosta, mutta tätä ei ole huomioitu laskelmissa. **RSV**: respiratory syncytial -virus.

5.3 Budjettivaikutukset

Myyntiluvan haltija on esittänyt arvion klesrovimabin budjettivaikutuksesta vuosina 2026–2028 (**taulukko 25**). Mukana ovat myös vuodet 2024 ja 2025, jolloin klesrovimabi ei vielä ollut Suomen markkinoilla. Budjettivaikutus sisältää vain lääkekustannukset. Analyysin mukaan klesrovimabin käyttöönotto ei vaikuttaisi budjettivaikutusarvioihin millään markkinavaihtoehdolla, vaan lääkekustannukset pysyisivät samalla tasolla pelkällä klesrovimabin tai nirsevimabin tai näiden molempien käytöllä. Myyntiluvan haltija esittämälle skenaariolle, jossa kaikki lapset immunisoitaisiin heidän ensimmäisellä RSV-kaudellaan tammikuusta 2026 alkaen, on esitetty budjettivaikutusarvio **liitteessä 11**. Myöskään tällä skenaariolla klesrovimabin käyttöönotto ei vaikuttaisi budjettivaikutusarvioihin millään markkinavaihtoehdolla.

Taulukko 25. Myyntiluvan haltijan vuosien 2024–2028 arvio klesrovimabin budjettivaikutuksesta eri markkinavaihtoehdoilla.

	2024 [a] (€)	2025 (€)	2026 (€)	2027 (€)	2028 (€)
Vaihtoehto 1: Vain klesrovimabia käytetään RSV-immunisaatioon klesrovimabin kauppaantulon jälkeen					
Klesrovimabi	-	-	8 133 334	12 323 234	12 323 234
Nirsevimabi	8 120 153	12 323 234	4 189 899	-	-
Palivitsumabi [b]	373 542	-	-	-	-
Yhteensä	**8 493 695**	**12 323 234**	**12 323 234**	**12 323 234**	**12 323 234**
Vaihtoehto 2: Vain nirsevimabia käytetään RSV immunisaatioon klesrovimabin kauppaantulon jälkeen					
Klesrovimabi	-	-	-	-	-
Nirsevimabi	8 120 153	12 323 234	12 323 234	12 323 234	12 323 234
Palivitsumabi [b]	373 542	-	-	-	-
Yhteensä	**8 493 695**	**12 323 234**	**12 323 234**	**12 323 234**	**12 323 234**
Vaihtoehto 3: Klesrovimabia ja nirsevimabia käytetään yhtä paljon klesrovimabin kauppaantulon jälkeen					
Klesrovimabi	-	-	4 066 667	6 161 617	6 161 617
Nirsevimabi	8 120 153	12 323 234	8 256 567	6 161 617	6 161 617
Palivitsumabi [b]	373 542	-	-	-	-
Yhteensä	**8 493 695**	**12 323 234**	**12 323 234**	**12 323 234**	**12 323 234**

[a] Esitetyt luvut perustuvat vuoden 2024 toteutuneisiin myyntitilastoihin ja tukkuhintaan perustuvaan laskennalliseen arvioon. [b] Palivitsumabin 50 mg ja 100 mg pakkausten yhteenlaskettu määrä. Vuonna 2025 palivitsumabia myytiin tilastojen mukaan viisi annosta, mutta tätä ei ole huomioitu laskelmissa. **RSV**: respiratory syncytial -virus.

5.4 Pohdinta

Myyntiluvan haltijan budjettivaikutusarviossa klesrovimabia verrattiin nirsevimabiin. Arviossa on oletettu, että klesrovimabin ja nirsevimabin tukkuhinta on sama, joten näiden välille ei muodostu kustannuseroja. Myyntiluvan haltija on olettanut arviossaan, että kokonaismarkkina pysyy samansuuruisena kuin RSV-kautena 2024–2025, jolloin immunisoitavia lapsia oli

vuosittain 34 685. Fimean pitää arviota oikeansuuntaisena. Tällöin immunisoinnin kokonaiskustannukset kaikissa eri skenaarioissa olisivat noin 12,3 miljoonaa euroa vuosittain tukkuhinnoin. Mikäli kaikki lapset immunisoitaisiin 90 %:n kattavuudella, kustannukset olisivat noin 13,8 miljoonaa euroa. Tällöin immunisoitavia lapsia olisi 39 000 kappaletta. Budjettivaikutus ei tulisi kasvamaan klesrovimabin markkinoille tulon myötä, sillä laskelmissa on oletettu, että klesrovimabi ja nirsevimabi ovat tukkuhinnoiltaan samoja. Mahdolliset alennukset listahinnoissa pienentävät edellä esitettyjä budjettivaikutusarvioita lähes suorassa suhteessa niistä saatavaan alennukseen.

6 Johtopäätökset

- Klesrovimabin tehoa on verrattu kliinisissä tutkimuksissa sekä lumeeseen (faasin IIb/III satunnaistettu, lumekontrolloitu CLEVER-tutkimus) että palivitsumabiin (faasin III satunnaistettu, osin sokkoutettu, kontrolloitu SMART-tutkimus).
- CLEVER-tutkimuksen tulosten mukaan klesrovimabi vähensi RS-viruksesta johtuvia lääkärikäyntiin johtaneita alahengitystieinfektioita, vakavia alahengitystieinfektioita, sairaalahoitoja ja sairaalahoitoon johtaneita alahengitystieinfektioita 60,4–91,7 % lumeeseen verrattuna 150 päivän kuluessa klesrovimabi-pistoksen antamisesta.
- SMART-tutkimuksen alustavien tulosten mukaan klesrovimabilla ja palivitsumabilla ei ole tehoeroa riskiryhmiin kuuluvilla lapsilla näiden ensimmäisen RSV-kauden aikana.
- Klesrovimabin ja toisen jo Suomessa käytössä olevan monoklonaalisen vasta-ainevalmisteen, nirsevimabin, tehon vertailuun liittyy analyysimenetelmistä johtuen rajoitteita. Kummankin valmisteen on osoitettu estävän tehokkaasti RSV-infektioita, eikä klesrovimabin ja nirsevimabin välisistä tehoeroista voi Fimean arvion mukaan tämänhetkisten tietojen perusteella tehdä luotettavia johtopäätöksiä.
- CLEVER- ja SMART-tutkimuksen osallistujista ei näytä olevan mahdollista tunnistaa selkeästi myyntiluvan mukaista käyttöaihetta rajatumpia ryhmiä, jotka hyötyisivät klesrovimabista muita potilaita enemmän.
- CLEVER- ja SMART-tutkimuksissa noin 76 %:lla tutkimukseen osallistuvista klesrovimabia saaneista havaittiin vähintään yksi haittatapahtuma. Vakavia haittatapahtumia havaittiin CLEVER-tutkimuksessa 12 %:lla ja SMART-tutkimuksessa 22 %:lla klesrovimabihaaran osallistujista. Molempien tutkimusten vertailuhaaroissa haittatapahtumien osuudet olivat lähellä klesrovimabihaarojen osuuksia. Klesrovimabiin liittyviä haittatapahtumia havaittiin molemmissa tutkimuksissa lähes kolmasosalla klesrovimabihaaran osallistujista. Turvallisuuteen liittyvät huomiot ovat Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan odotettuja ja pääasiassa lieviä pistospaikkareaktioita. Pienellä osalla klesrovimabia saaneilla lapsilla havaittiin muuntumista RS-viruksessa klesrovimabin vaikutusalueella. Kyseisten muutosten arvio CLEVER-työryhmän mukaan jatkuu.
- Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallissa klesrovimabi dominoi nirsevimabia. Fimean arvion mukaan ei voida luotettavasti sanoa, että valmisteiden välillä olisi tehoeroa. Koska valmisteet ovat samanhintaisia, Fimean perusanalyysin mukaan klesrovimabi ja nirsevimabi tuottaa yhtä paljon terveyshyötyjä yhtä suurilla kustannuksilla. Klesrovimabin ja nirsevimabin tehoestimaatteihin tulee sisältymään epävarmuutta niin kauan, kun niiden välillä ei ole tehty suoraa vertailevaa tutkimusta.
- Nirsevimabia on RSV-kautena 2024–2025 myyty noin 35 000 annosta. Myyntiluvan haltija on olettanut arviossaan, että kokonaismarkkina pysyy samansuuruisena vuoteen 2028 asti. Budjettivaikutusarviossa oletettiin, että klesrovimabin ja nirsevimabin tukkuhinta on sama (355,29 euroa/annos), joten valmisteiden välille ei muodostu kustannuseroja. Tällöin nirsevimabin ja klesrovimabin käytön vuotuiset kustannukset Suomessa ovat 12,3 miljoonaa euroa vuodessa. Mahdolliset alennukset listahinnasta pienentävät tätä kustannusta suorassa suhteessa.

Lähteet

1. Terveyden ja hyvinvoinnin laitos THL. RSV-esiintyvyys Suomessa. [Viitattu 10.11.2025]. https://thl.fi/aiheet/infektiotaudit-ja-rokotukset/taudit-ja-torjunta/taudit-ja-taudinaiheuttajat-a-o/rsv/rsv-esiintyvyys-suomessa

2. Smyth RL, Openshaw PJ. Bronchiolitis. Lancet. 22 7 2006 [Viitattu 10.11.2025];368(9532):312–22. DOI:10.1016/S0140-6736(06)69077-6

3. Sommer C, Resch B, Simões EA. Risk Factors for Severe Respiratory Syncytial Virus Lower Respiratory Tract Infection. Open Microbiol J. 16 1 2011 [Viitattu 10.11.2025];5(1):144. DOI:10.2174/1874285801105010144

4. Uusitupa E, Waris M, Vuorinen T, ym. Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospitalizations in Children: A 10-Year Population-Based Analysis in Finland, 2008–2018. Influenza Other Respir Viruses. 1 3 2024 [Viitattu 10.11.2025];18(3):e13268. DOI:10.1111/IRV.13268

5. Terveyden ja hyvinvoinnin laitos THL. Tartuntatautirekisteri. [Viitattu 10.11.2025]. https://thl.fi/aiheet/infektiotaudit-ja-rokotukset/seurantajarjestelmat-ja-rekisterit/tartuntatautirekisteri

6. Alahengitystieinfektiot (lapset). Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Lastenlääkäriyhdistyksen ja Suomen Yleislääketieteen Yhdistys ry:n asettama työryhmä Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim. 2024 [Viitattu 23.2.2026]; https://www.kaypahoito.fi/hoi50098

7. Terveyden ja hyvinvoinnin laitos THL. Tartuntatautirekisterin tilastotietokanta - tapaukset - THL kuutio- ja tiivistekäyttöliittymä. [Viitattu 10.11.2025]. https://sampo.thl.fi/pivot/prod/fi/ttr/cases/fact_ttr_cases?row=nidrreportgroup-877997.&column=yearmonth-878344&filter=nidragegroup-877879#

8. Duodecim. Ilmatiehyttulehdus (bronkioliitti) lapsella - Terveyskirjasto. [Viitattu 10.11.2025]. https://www.terveyskirjasto.fi/dlk01308

9. Duodecim Käypä Hoito. Alahengitystieinfektiot lapsilla. [Viitattu 10.11.2025]. https://www.kaypahoito.fi/khp00108

10. Terveyden ja hyvinvoinnin laitos THL. RSV. [Viitattu 10.11.2025]. https://thl.fi/aiheet/infektiotaudit-ja-rokotukset/taudit-ja-torjunta/taudit-ja-taudinaiheuttajat-a-o/rsv

11. Palveluvalikoimaneuvoston suositus: Nirsevimabi respiratory syncytial -viruksen (RSV) aiheuttaman alempien hengitysteiden infektion estossa. Palveluvalikoimaneuvosto. 2025 [Viitattu 21.11.2025]. https://palveluvalikoima.fi/documents/1237350/239759108/Nirsevimabi_suositus_0805 2025.pdf

12. Palveluvalikoimaneuvosto. Nirsevimabi respiratory syncytial -viruksen (RSV) aiheuttaman alempien hengitysteiden infektion estossa - päivitetty suositus -

Palveluvalikoimaneuvosto. [Viitattu 10.11.2025]. https://palveluvalikoima.fi/nirsevimabi-respiratory-syncytial-viruksen-rsv-aiheuttaman-alempien-hengitysteiden-infektion-estossa

13. Hyvärinen A, Grönholm E, Nättinen J. Nirsevimabi respiratory syncytial -viruksen (RSV) aiheuttaman alempien hengitysteiden infektion estossa : Uusien sairaalalääkkeiden arviointi. 2023 [Viitattu 11.11.2025]; https://www.julkari.fi/handle/10024/147234

14. Abrysvo. Valmisteyhteenveto. European Medicines Agency EMA. 2025 [Viitattu 11.11.2025]. https://www.ema.europa.eu/fi/documents/product-information/abrysvo-epar-product-information_fi.pdf

15. Enflonsia (klesrovimabi). Valmisteyhteenveto. EMEA/H/C/006497/0000. European Medicines Agency EMA. 2026.

16. Enflonsia. Klesrovimabi. EPAR (European public assessment report). European Medicines Agency EMA. Julkaistu 22.4.2026.

17. Zar HJ, Simões EAF, Madhi SA, ym. Clesrovimab for Prevention of RSV Disease in Healthy Infants. New England Journal of Medicine. 2 10 2025 [Viitattu 21.11.2025];393(13):1292–303. DOI:10.1056/NEJMOA2502984

18. Zar HJ, Bont LJ, Manzoni P, ym. Clesrovimab in Infants and Children at Increased Risk for Severe RSV Disease. New England Journal of Medicine. 2 10 2025 [Viitattu 28.10.2025];393(13):1343–5. DOI:10.1056/NEJMC2506107

19. Griffin MP, Yuan Y, Takas T, ym. Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. New England Journal of Medicine. 30 7 2020 [Viitattu 27.11.2025];383(5):415–25. DOI:10.1056/NEJMOA1913556

20. Muller WJ, Madhi SA, Seoane Nuñez B, ym. Nirsevimab for Prevention of RSV in Term and Late-Preterm Infants. New England Journal of Medicine. 20 4 2023 [Viitattu 20.11.2025];388(16):1533–4. DOI:10.1056/NEJMC2214773

21. Jones JM, Fleming-Dutra KE, Prill MM, ym. Use of Nirsevimab for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus Disease Among Infants and Young Children: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2023. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 25 8 2025 [Viitattu 27.11.2025];72(34):920–5. DOI:10.15585/MMWR.MM7234A4

22. Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE): Nirsevimab, Season 1. CDC. 2024 [Viitattu 21.11.2025]. https://www.cdc.gov/acip/grade/nirsevimab-season1-rsv-infants-children.html

23. Terveyden ja hyvinvoinnin laitos T. RSV. [Viitattu 29.1.2026]. https://thl.fi/aiheet/infektiotaudit-ja-rokotukset/taudit-ja-torjunta/taudit-ja-taudinaiheuttajat-a-o/rsv

24. Tilastokeskus. Elävänä syntyneet muuttujina Vuosi, Sukupuoli ja Tiedot. PxWeb. [Viitattu 14.11.2025]. https://pxdata.stat.fi/PxWeb/pxweb/fi/StatFin/StatFin__synt/statfin_synt_pxt_12dj.px/

25. Keskosuuden määritelmä. Terveyskylä. 2023 [Viitattu 14.11.2025]. https://www.terveyskyla.fi/lastentalo/tietoa-lasten-sairauksista/keskoslapsen-kanssa-kotona/keskosuuden-maaritelma

26. Steurer MA, Baer RJ, Keller RL, ym. Gestational Age and Outcomes in Critical Congenital Heart Disease. Pediatrics. 1 10 2017 [Viitattu 14.11.2025];140(4). DOI:10.1542/PEDS.2017-0999

27. Terveyden ja hyvinvoinnin laitos THL. Vastasyntyneet alueittain. THL kuutio- ja tiivistekäyttöliittymä. [Viitattu 14.11.2025]. https://sampo.thl.fi/pivot/prod/fi/synre/vastasyalue/fact_synre_vastasyalue?row=lgestation-10711&column=time-430#

28. Tartuntatautirekisterin tilastotietokanta - tapaukset. THL kuutio- ja tiivistekäyttöliittymä. [Viitattu 20.11.2025]. https://sampo.thl.fi/pivot/prod/fi/ttr/cases/fact_ttr_cases

29. Thomas E, Mattila JM, Lehtinen P, ym. Burden of Respiratory Syncytial Virus Infection During the First Year of Life. J Infect Dis. 3 3 2021 [Viitattu 14.11.2025];223(5):811–7. DOI:10.1093/INFDIS/JIAA754

30. Rainisch G, Adhikari B, Meltzer MI, ym. Estimating the impact of multiple immunization products on medically-attended respiratory syncytial virus (RSV) infections in infants. Vaccine. 10 1 2019 [Viitattu 14.11.2025];38(2):251. DOI:10.1016/J.VACCINE.2019.10.023

31. Heikkinen T, Valkonen H, Lehtonen L, ym. Hospital admission of high risk infants for respiratory syncytial virus infection: implications for palivizumab prophylaxis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 1 2005 [Viitattu 14.11.2025];90(1):F64. DOI:10.1136/ADC.2003.029710

32. Haataja P, Korhonen P, Ojala R, ym. Hospital admissions for lower respiratory tract infections in children born moderately/late preterm. Pediatr Pulmonol. 1 2 2018 [Viitattu 14.11.2025];53(2):209–17. DOI:10.1002/PPUL.23908

33. Tilastokeskus. Kuolleisuus- ja eloonjäämislukuja muuttujina Vuosi, Sukupuoli, Ikä ja Tiedot. 2025 [Viitattu 14.11.2025]. https://pxdata.stat.fi/PxWeb/pxweb/fi/StatFin/StatFin__kuol/statfin_kuol_pxt_12ap.px/

34. Schauer U, Hoffjan S, Bittscheidt J, ym. RSV bronchiolitis and risk of wheeze and allergic sensitisation in the first year of life. European Respiratory Journal. 1 11 2002 [Viitattu 14.11.2025];20(5):1277–83. DOI:10.1183/09031936.02.00019902

35. Andabaka T, Nickerson JW, Rojas-Reyes MX, ym. Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children. Cochrane Database Syst Rev. 30 4 2013 [Viitattu 21.11.2025];2013(4). DOI:10.1002/14651858.CD006602.PUB4

36. 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. 24 2 2023 [Viitattu 20.11.2025];41(9):1623–31. DOI:10.1016/J.VACCINE.2023.01.058

37. CDC. Growth Charts - CDC Growth Charts. 2025 [Viitattu 26.11.2025]. https://www.cdc.gov/growthcharts/cdc-growth-charts.htm

38. Tilastokeskus. Julkisten menojen hintaindeksi vanhat, kuntatalous tehtäväalueittain, vuositieto muuttujina Vuosi, Tehtäväala ja Tiedot. 2025 [Viitattu 20.11.2025]. https://statfin.stat.fi/PxWeb/pxweb/fi/StatFin/StatFin__jmhi/statfin_jmhi_pxt_11me.px/

39. Moline HL, Tannis A, Toepfer AP, ym. Early Estimate of Nirsevimab Effectiveness for Prevention of Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospitalization Among Infants Entering Their First Respiratory Syncytial Virus Season - New Vaccine Surveillance Network, October 2023-February 2024. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 7 3 2024 [Viitattu 2.2.2026];73(9):209–14. DOI:10.15585/MMWR.MM7309A4

40. Ares-Gómez S, Mallah N, Santiago-Pérez MI, ym. Effectiveness and impact of universal prophylaxis with nirsevimab in infants against hospitalisation for respiratory syncytial virus in Galicia, Spain: initial results of a population-based longitudinal study. Lancet Infect Dis. 1 8 2024 [Viitattu 2.2.2026];24(8):817–28. DOI:10.1016/S1473-3099(24)00215-9

41. He Y, Zhao F, Yang X, ym. Phase I open-label study of the respiratory syncytial virus monoclonal antibody clesrovimab: Safety and tolerability in healthy Chinese participants. Hum Vaccin Immunother. 2025 [Viitattu 3.3.2026];21(1). DOI:10.1080/21645515.2025.2516948

42. Madhi SA, Simões EAF, Acevedo A, ym. A Phase 1b/2a Trial of a Half-life Extended Respiratory Syncytial Virus Neutralizing Antibody, Clesrovimab, in Healthy Preterm and Full-term Infants. J Infect Dis. 17 3 2025 [Viitattu 2.12.2025];231(3):e478–87. DOI:10.1093/INFDIS/JIAE581

43. Orito Y, Otani N, Matsumoto Y, ym. A phase I study to evaluate safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of respiratory syncytial virus neutralizing monoclonal antibody MK-1654 in healthy Japanese adults. Clin Transl Sci. 1 7 2022 [Viitattu 3.3.2026];15(7):1753–63. DOI:10.1111/cts.13290

44. Aliprantis AO, Wolford D, Caro L, ym. A Phase 1 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of a Respiratory Syncytial Virus Neutralizing Monoclonal Antibody MK-1654 in Healthy Adults. Clin Pharmacol Drug Dev. 1 5 2021 [Viitattu 3.3.2026];10(5):556–66. DOI:10.1002/cpdd.883

Liitteet

Liite 1. Kooste eräiden HTA-organisaatioiden arvioinneista ja suosituksista, jotka liittyvät klesrovimabin RS-viruksen (RSV) aiheuttamien alahengitystiesairauksien estoon vastasyntyneillä ja imeväisillä lapsen ensimmäisen RSV-kauden aikana.

Maa (arviointiviranomainen)	Arvioinnin tai suosituksen tilanne 23.4.2026.
Englanti ja Wales (NICE)	Ei tietoa. Myyntilupa myönnetty huhtikuussa 2026.
Espanja (AEMPS)	Ei tietoa.
Irlanti (NCPE)	Ei tietoa.
Italia (AIFA)	Ei tietoa.
Kanada (CDA-AMC)	Ei tietoa. Myyntilupa myönnetty tammikuussa 2026.
Norja (Nye Metoder)	Arviointia on pyydetty.
Ranska (HAS)	Ei tietoa.
Ruotsi (NT-rådet)	Arviointi käynnissä.
Saksa (IQWiG / G-BA)	Ei tietoa.
Skotlanti (SMC)	Ei tietoa.
Tanska (Medicinrådet)	Arviointi on käynnissä, mutta tällä hetkellä clock stopissa myyntiluvan myöntämisen lykkääntymisestä johtuen.

Liite 2. Klesrovimabiin liittyvien kliinisten tutkimusten lopputulosmuuttujien määrittely.

Liitetaulukko 2a. CLEVER-tutkimuksen ensisijaisen lopputulosmuuttujan määrittely (16, taulukko 8).

Signs/Symptoms	Indicators of LRI/Severity	RSV
Endpoint definition requires at least 1 from each column seen in an outpatient or inpatient clinical setting (outpatient clinic, clinical study visit, Emergency Department, urgent care center, or hospital) and confirmed or observed by the investigator.		
• Cough • Difficulty breathing	• Wheezing • Chest wall in-drawing/Retractions • Rales/Crackles • Hypoxemia (SpO_2 <95% on room air at sea level, <92% on room air at altitude ≥1800 m)[a] • Tachypnea (RR ≥60 breaths per minute for <2 months of age; ≥50 breaths per minute for 2 to 12 months of age; or ≥40 breaths per minute for >12 to 24 months of age) • Dehydration due to respiratory symptoms	• RSV-positive RT-PCR NP sample (collected within 12 days of symptom onset or worsening)
LRI=lower respiratory infection; MALRI=medically attended lower respiratory infection; NP=nasopharyngeal; RR=respiratory rate; RSV=respiratory syncytial virus; RT-PCR=reverse transcriptase-polymerase chain reaction; SpO_2=oxygen saturation as measured by pulse oximetry. [a] For severe MALRI: Severe hypoxemia (SpO_2 <90% on room air at sea level; <87% on room air at altitude ≥1800 m) or the need for high flow nasal cannula, oxygen mask, or mechanical ventilatory support.		

Liitetaulukko 2b. SMART-tutkimuksen tehoon liittyvät lopputulosmuuttujat ja niiden määrittely (16).

Secondary Objectives	Secondary Endpoints
- RSV Season 1: To estimate the efficacy of MK-1654 compared to palivizumab as assessed by the incidence of RSV-associated MALRI (outpatient and inpatient) from Days 1 through 150 post Dose 1 in RSV Season 1.	- RSV-associated MALRI (outpatient and inpatient), defined as the following seen in an outpatient or inpatient clinical setting: • Cough or difficulty breathing; AND • 1 or more of the following: wheezing, chest wall in-drawing/retractions, rales/crackles, hypoxemia, tachypnea, dehydration due to respiratory symptoms; AND • RSV-positive RT-PCR NP sample
- RSV Season 1: To estimate the incidence of RSV-associated hospitalizations from Days 1 through 150 post Dose 1 in RSV Season 1 in the MK-1654 and palivizumab groups.	- RSV-associated hospitalization, defined as the following: • Hospital admission for respiratory illness; AND • RSV-positive RT-PCR NP sample
- RSV Season 1: To describe the serum PK concentration of MK-1654 at Days 7, 150, and 240 after the dose of MK-1654 in RSV Season 1.	- MK-1654 PK concentration
- RSV Season 2: To describe the safety of MK-1654 administered in RSV Season 2 as assessed by the proportion of participants experiencing AEs.	- Solicited injection-site AEs from Days 1 through 5 postdose - Solicited daily body temperature, with fever defined as rectal temperature ≥102.2°F (39.0°C) or axillary temperature ≥101.7°F (38.7°C) from Days 1 through 5 postdose - Solicited systemic AEs from Days 1 through 5 postdose - Anaphylaxis/hypersensitivity AESI from Days 1 through 42 postdose - Rash AESI from Days 1 through 42 postdose - Nonserious AEs from Days 1 through 42 postdose - SAEs from Days 1 through 180 postdose

Liite 3. CLEVER- ja SMART-tutkimuksiin osallistuneiden ominaispiirteet tutkimuksen alkaessa (baseline data) (16).

	CLEVER-tutkimus		SMART-tutkimus	
	Klesrovimabi (n = 2 411)	**Lume (n = 1 203)**	**Klesrovimabi (n = 446)**	**Palivitsumabi (n = 450)**
Sukupuoli, n (%)				
Tyttö	1 183 (49)	586 (49)	221 (50)	229 (51)
Poika	1 228 (51)	617 (51)	225 (50)	221 (49)
Ikä satunnaistamisen aikana, kk				
< 6 kuukautta	1 923 (80)	964 (80)	409 (92)	390 (87)
≥ 6–< 9 kuukautta	383 (16)	192 (16)	33 (7.4)	51 (11)
≥ 9 kuukautta	105 (4,4)	47 (3,9)	4 (0,9)	9 (2,0)
Keskiarvo	3,7	3,7	3,0	3,0
Mediaani (vaihteluväli)	3,0 (0-12)	3,1 (0-12)	2,7 (0-11)	2,3 (0-12)
Gestaatioikä, n (%)				
≥ 29–< 35 viikkoa	422 (18)	209 (17)	–	–
≥ 35 viikkoa	1 989 (83)	994 (83)	–	–
Riskiryhmä, n (%)				
CLD	–	–	124 (28)	126 (28)
CHD	–	–	52 (12)	49 (11)
Ei CLD eikä CHD, gestaatioikä < 29 viikkoa	–	–	26 (6)	24 (5)
Ei CLD eikä CDH, gestaatioikä ≥ 29 viikkoa	–	–	244 (55)	251 (56)
Maapallon puolisko				
Pohjoinen	1 650 (68)	814 (68)	318 (71)	323 (72)
Etelä	761 (32)	389 (32)	128 (29)	127 (28)
Paino, kg				
Keskiarvo	5,8	5,9	3,8	3,6
Mediaani (vaihteluväli)	5,8 (1,6-11,9)	5,8 (1,6-11,6)	3,5 (1,1-9,6)	3,2 (1,5-9,1)
Pituus, cm				
Keskiarvo	59	59	51	51
Mediaani (vaihteluväli)	60 (38-80)	60 (40-81)	50 (35-71)	49 (35-75)

CLD: krooninen keuhkotauti; **CHD**: synnynnäinen sydänvika.

Liite 4. Kirjallisuushaku, meneillään olevat tutkimukset.

Kirjallisuushaun tarkoituksena oli tunnistaa meneillään olevia faasin II–IV tutkimuksia, joista ei ole vielä julkaistu tuloksia, ja jotka käsittelevät klesrovimabia RS-viruksen (RSV) aiheuttamien alahengitystiesairauksien estämisessä vastasyntyneillä ja imeväisillä lapsen ensimmäisen RSV-kauden aikana. Edellytyksenä oli, että tutkimus on jo käynnistynyt eli potilaiden rekrytointi on meneillään tai se on jo päättynyt.

Haku tehtiin Clinical Trials -tietokantaan 2.3.2026. Hakutermit: clesrovimab OR MK-1654 | RSV Phase 2, 3, 4.

Hakutuloksia löytyi neljä kappaletta, joista lähempään tarkasteluun ei otettu yhtään tutkimusta. Yksi löydetyistä tutkimuksista oli meneillään oleva SMART-tutkimus (NCT04938830 [MK-1654-007]), jota on tässä arvioinnissa jo tarkemmin käsitelty, ja loput tutkimuksista olivat jo päättyneet ja niistä oli saatavilla tuloksia (NCT04086472 [MK-1654-005], NCT04767373 [MK-1654-004; CLEVER], NCT03524118 [MK-1654-002]).

Liite 5. Mallissa arvioitu ikäkuukausittainen riski joutua tehohoitoon syntymäviikon mukaan jaoteltuna.

Ikä, kk	Gestaatioikä, viikkoa					CHD/CLD
	≥ 37	35–36	32–34	≥ 29–31	< 29	
0	0,51 %	0,94 %	0,94 %	0,94 %	0,94 %	8,00 %
1	0,76 %	1,41 %	1,41 %	1,41 %	1,41 %	
2	0,47 %	0,87 %	0,87 %	0,87 %	0,87 %	
3	0,09 %	0,17 %	0,17 %	0,17 %	0,17 %	
4	0,10 %	0,18 %	0,18 %	0,18 %	0,18 %	
5	0,05 %	0,09 %	0,09 %	0,09 %	0,09 %	
6	0,05 %	0,09 %	0,09 %	0,09 %	0,09 %	
7	0,02 %	0,04 %	0,04 %	0,04 %	0,04 %	
8	0,03 %	0,05 %	0,05 %	0,05 %	0,05 %	
9	0,02 %	0,04 %	0,04 %	0,04 %	0,04 %	
10	0,02 %	0,04 %	0,04 %	0,04 %	0,04 %	
11	0,03 %	0,05 %	0,05 %	0,05 %	0,05 %	
> 11	0,03 %	0,03 %	0,03 %	0,03 %	0,03 %	

CLD: krooninen keuhkotauti; **CHD**: synnynnäinen sydänvika.

Liite 6. Mallissa palivitsumabin osalta oletettu ikäkuukausittainen paino (kg) syntymäviikon mukaan jaoteltuna (37). Suluissa esitetty myös painoa vastaava palivitsumabin annosmäärä (mg).

Ikä, kk	Gestaatioikä, viikkoa					CHD/CLD
	≥ 37	35–36	32–34	≥ 29–31	< 29	
0	3,11 (47)	2,67 (40)	1,96 (29)	1,34 (20)	0,76 (11)	Sama kuin heillä, joiden gestaatioikä < 29
1	4,07 (61)	3,59 (54)	2,89 (43)	2,18 (33)	1,24 (19)	
2	4,9 (74)	4,49 (67)	3,83 (57)	3,11 (47)	1,98 (30)	
3	5,66 (85)	5,28 (79)	4,7 (70)	4,07 (61)	2,89 (43)	
4	6,33 (95)	6 (90)	5,47 (82)	4,9 (74)	3,82 (57)	
5	6,99 (105)	6,66 (100)	6,16 (92)	5,66 (85)	4,69 (70)	
6	7,55 (113)	7,27 (109)	6,82 (102)	6,33 (95)	5,46 (82)	
7	8,04 (121)	7,79 (117)	7,41 (111)	6,99 (105)	6,16 (92)	
8	8,49 (127)	8,26 (124)	7,92 (119)	7,55 (113)	6,81 (102)	
9	8,9 (134)	8,7 (130)	8,38 (126)	8,04 (121)	7,4 (111)	
10	9,27 (139)	9,09 (136)	8,8 (132)	8,49 (127)	7,91 (119)	
11	9,61 (144)	9,44 (142)	9,18 (138)	8,9 (134)	8,37 (126)	

CLD: krooninen keuhkotauti; **CHD**: synnynnäinen sydänvika.

Liite 7. Myyntiluvan haltijan perusanalyysin tulokset eriteltynä gestaatioiän ja riskiryhmän mukaan.

Liitetaulukko 7a. RS-viruksesta aiheutuvat terveydenhuollon käynnit, kun käytössä on klesrovimabi.

Gestaatioikä/ riskiryhmä	Sairaalahoito, ei tehohoito	Päivystys-käynti	Muu lääkärikäynti	Tehohoito	Toistuva hengityksen vinkuna	RSV:hen liittyvät kuolemat
≥ 37	140	795	2 209	16	980	0,273
35–36	3	20	54	1	24	0,007
32–34	3	19	54	1	24	0,007
29–31	1	4	12	0	5	0,001
< 29	0	3	9	0	4	0,001
CHD/CLD	7	3	8	1	6	0,014
Yhteensä	**154**	**845**	**2 346**	**19**	**1 043**	**0,303**

CLD: krooninen keuhkotauti; **CHD**: synnynnäinen sydänvika; **RSV**: respiratory syncytial -virus.

Liitetaulukko 7b. RS-viruksesta aiheutuvat terveydenhuollon käynnit, kun käytössä on nirsevimabi.

Gestaatioikä/ riskiryhmä	Sairaalahoito, ei tehohoito	Päivystys-käynti	Muu lääkärikäynti	Tehohoito	Toistuva hengityksen vinkuna	RSV:hen liittyvät kuolemat
≥ 37	193	1 090	3 051	22	1 351	0,376
35–36	4	27	75	1	33	0,009
32–34	4	27	75	1	33	0,009
29–31	1	6	16	0	7	0,002
< 29	1	4	12	0	5	0,001
CHD/CLD	10	4	12	1	8	0,018
Yhteensä	**213**	**1 158**	**3 241**	**25**	**1 437**	**0,416**

CLD: krooninen keuhkotauti; **CHD**: synnynnäinen sydänvika; **RSV**: respiratory syncytial -virus.

Liitetaulukko 7c. RS-viruksesta aiheutuvat hoitokustannukset (€) ja immunisaation kustannukset (€), kun käytössä on klesrovimabi.

Gestaatioikä/ riskiryhmä	Sairaala-hoito, ei teho-hoito	Päivystys-käynti	Muu lääkäri-käynti	Tehohoito	Toistuva hengityksen vinkuna	Immunisaatio	Yhteensä
≥ 37	302 075	335 852	211 819	154 735	517 215	13 061 449	14 583 145
35–36	6 687	8 243	5 199	6 993	12 694	320 579	360 395
32–34	6 676	8 229	5 190	6 981	12 673	320 032	359 780
29–31	1 434	1 767	1 115	1 499	2 722	68 737	77 274

Gestaatioikä/ riskiryhmä	Sairaala-hoito, ei teho-hoito	Päivystys-käynti	Muu lääkäri-käynti	Tehohoito	Toistuva hengityksen vinkuna	Immunisaatio	Yhteensä
< 29	1 071	1 320	832	1 120	2 033	51 333	57 709
CHD/CLD	15 457	1 287	812	5 907	3 157	50 062	76 683
Yhteensä	**333 400**	**356 699**	**224 966**	**177 234**	**550 494**	**13 872 191**	**15 514 986**

CLD: krooninen keuhkotauti; **CHD**: synnynnäinen sydänvika; **RSV**: respiratory syncytial -virus.

Liitetaulukko 7d. RS-viruksesta aiheutuvat hoitokustannukset (€) ja immunisaation kustannukset (€), kun käytössä on nirsevimabi.

Gestaatioikä/ riskiryhmä	Sairaala-hoito, ei teho-hoito	Päivystys-käynti	Muu lääkäri-käynti	Tehohoito	Toistuva hengityksen vinkuna	Immunisaatio	Yhteensä
≥ 37	416 697	460 517	292 622	209 758	713 066	13 061 449	15 154 110
35–36	9 239	11 303	7 182	9 492	17 501	320 579	375 296
32–34	9 223	11 284	7 170	9 476	17 472	320 032	374 656
29–31	1 981	2 424	1 540	2 035	3 753	68 737	80 469
< 29	1 479	1 810	1 150	1 520	2 802	51 333	60 095
CHD/CLD	20 819	1 765	1 122	7 956	4 313	50 062	86 037
Yhteensä	**459 439**	**489 101**	**310 786**	**240 239**	**758 907**	**13 872 191**	**16 130 663**

CLD: krooninen keuhkotauti; **CHD**: synnynnäinen sydänvika; **RSV**: respiratory syncytial -virus.

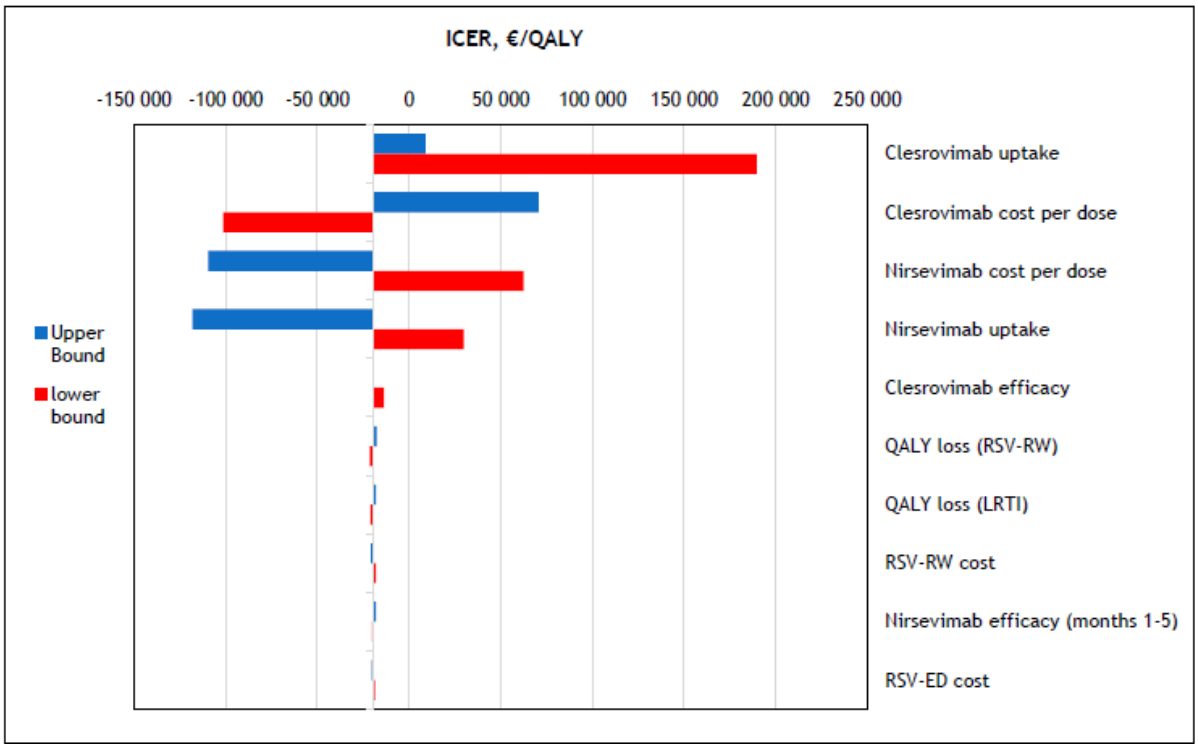
Liitetaulukko 7e. RS-viruksesta aiheutuvat QALY-menetykset, kun käytössä on klesrovimabi tai nirsevimabi.

Gestaatioikä/ riskiryhmä	Klesrovimabi	Nirsevimabi
≥ 37	–78,1	–107,7
35–36	–1,9	–2,6
32–34	–1,9	–2,6
29–31	–0,4	–0,6
< 29	–0,3	–0,4
CHD/CLD	–0,8	–1,1
Yhteensä	**–83,5**	**–115,1**

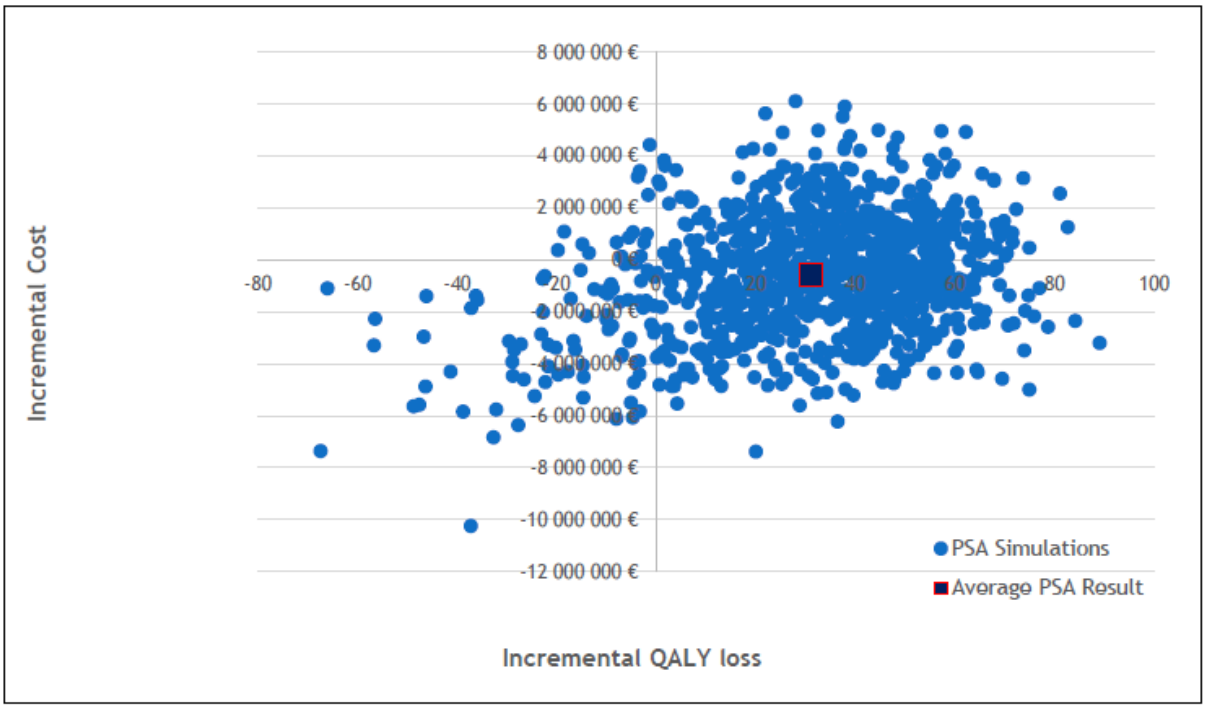
CLD: krooninen keuhkotauti; **CHD**: synnynnäinen sydänvika; **RSV**: respiratory syncytial -virus.

Liite 8. Myyntiluvan haltijan herkkyysanalyysien tuloksia.

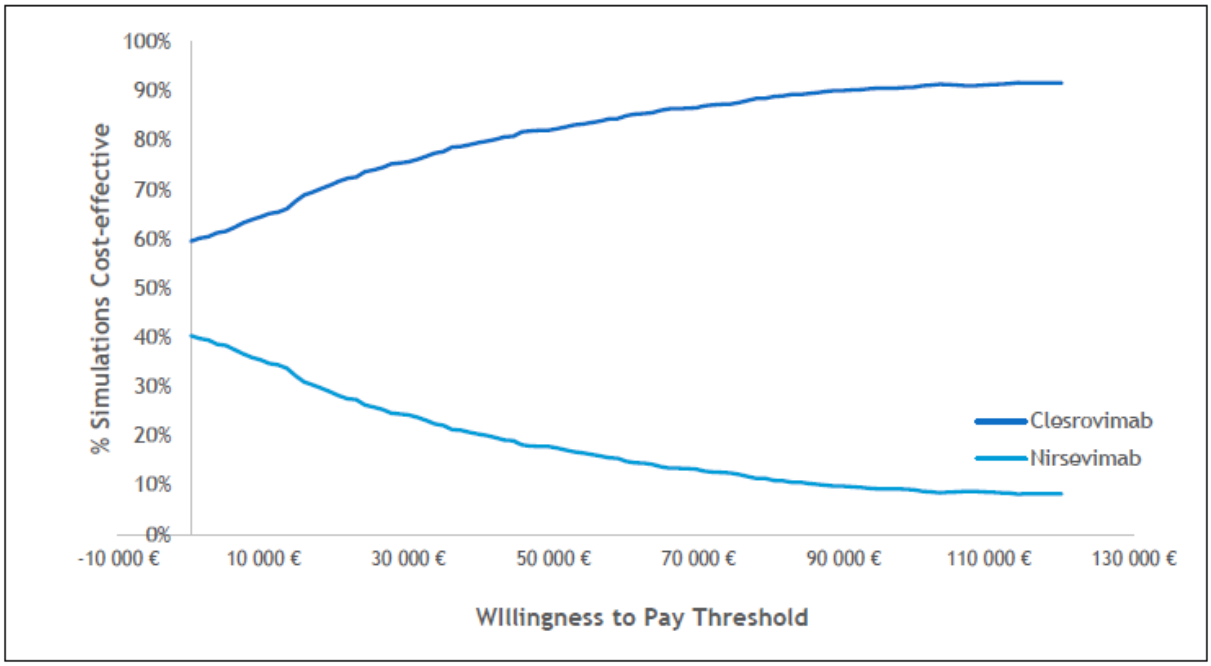
Liitekuvio 8a. Myyntiluvan haltijan deterministisen herkkyysanalyysin tuloksia.



Liitekuvio 8b. Myyntiluvan haltijan probabilistisen herkkyysanalyysin tulokset esitettynä kustannusvaikuttavuustasossa.



Liitekuvio 8c. Myyntiluvan haltijan probabilistisen herkkyysanalyysin tulokset esitettynä kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyyskäyrällä.



Liite 9. Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallin skenaarioanalyysien tulokset.

	Absoluuttiset tulokset		Inkermentaaliset tulokset		ICER
Interventio	**QALY**	**€**	**QALY**	**€**	**€/QALY**
Perusanalyysi: Klesrovimabi vs. nirsevimabi, kaikki RSV-kauden alussa < 7 kk ikäiset saavat vasta-ainetta					
Klesrovimabi	–83	15 514 986	–	–	–
Nirsevimabi	–115	16 130 663	32	–615 677	Klesrovimabi dominoi
Skenaario 1. Klesrovimabi vs. ei mitään immunisointistrategiaa, kaikki vastasyntyneet ja imeväiset saavat vasta-ainetta					
Klesrovimabi	–83	15 514 986	–	–	–
Ei immunisointi-strategiaa	–270	5 515 949	186	9 999 036	53 673
Skenaario 2a. Klesrovimabi (kaikki vastasyntyneet ja imeväiset) vs. palivitsumabi (korkean riskin potilaat, pakkaus 100 mg)					
Klesrovimabi	–83	15 514 986	–	–	–
Palivitsumabi	–268	7 645 107	185	7 869 878	42 599
Skenaario 2b. Klesrovimabi (kaikki vastasyntyneet ja imeväiset) vs. palivitsumabi (korkean riskin potilaat, pakkaus 50 mg)					
Klesrovimabi	–83	15 514 986	–	–	–
Palivitsumabi	–268	6 661 196	185	8 853789	47 925
Skenaario 3. Klesrovimabi vs. nirsevimabi, lineaarinen tehon hiipuminen 0 %:iin					
Klesrovimabi	–78	15 413 642	–	–	–
Nirsevimabi	–100	15 856 045	22	–442 403	Klesrovimabi dominoi
Skenaario 4. Klesrovimabi vs. nirsevimabi, kaikki RSV-kauden alussa < 3 kk ikäiset saavat vasta-ainetta					
Klesrovimabi	–66	10 483 132	–	–	–
Nirsevimabi	–87	10 915 698	21	–432 566	Klesrovimabi dominoi
Skenaario 5. Klesrovimabi vs. palivitsumabi, palivitsumabin kattavuus 25 %					
Klesrovimabi	–83	15 514 986	–	–	–
Palivitsumabi	–269	6 107 382	186	9 407 603	50 615

ICER: inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (incremental cost-effectiveness ratio); **QALY**: laatupainotettu elinvuosi (quality-adjusted life year); **RSV**: respiratory syncytial -virus.

Liite 10. Myyntiluvan haltijan esittämä arvio vuosien 2024–2028 myydyistä vasta-aineannoksista skenaariossa, jossa kaikille lapsille tarjotaan RSV-estolääke heidän ensimmäiselle RSV-kaudelleen tammikuusta 2026 alkaen.

	2024 [a]	2025	2026	2027	2028
Vaihtoehto 1: Vain klesrovimabia käytetään RSV-immunisaatioon klesrovimabin kauppaantulon jälkeen					
Klesrovimabi	0	0	25 772 (66 %)	39 049 (100 %)	39 049 (100 %)
Nirsevimabi	22 855 (98 %)	34 685 (100 %)	13 277 (34 %)	0	0
Palivitsumabi [b]	435 (2 %)	0	0	0	0
Yhteensä	**23 290**	**34 685**	**39 049**	**39 049**	**39 049**
Vaihtoehto 2: Vain nirsevimabia käytetään RSV immunisaatioon klesrovimabin kauppaantulon jälkeen					
Klesrovimabi	0	0	0	0	0
Nirsevimabi	22 855 (98 %)	34 685 (100 %)	39 049 (100 %)	39 049 (100 %)	39 049 (100 %)
Palivitsumabi [b]	435 (2 %)	0	0	0	0
Yhteensä	**23 290**	**34 685**	**39 049**	**39 049**	**39 049**
Vaihtoehto 3: Klesrovimabia ja nirsevimabia käytetään yhtä paljon klesrovimabin kauppaantulon jälkeen					
Klesrovimabi	0	0	12 886 (33 %)	19 525 (50 %)	19 525 (50 %)
Nirsevimabi	22 855 (98 %)	34 685 (100 %)	26 163 (67 %)	19 525 (50 %)	19 525 (50 %)
Palivitsumabi [b]	435 (2 %)	0	0	0	0
Yhteensä	**23 290**	**34 685**	**39 049**	**39 049**	**39 049**

[a] Esitetyt luvut perustuvat vuoden 2024 toteutuneisiin myyntitilastoihin ja tukkuhintaan perustuvaan laskennalliseen arvioon. [b] Palivitsumabin 50 mg ja 100 mg pakkausten yhteenlaskettu määrä. Vuonna 2025 palivitsumabia myytiin tilastojen mukaan viisi annosta, mutta tätä ei ole huomioitu laskelmissa. **RSV**: respiratory syncytial -virus.

Liite 11. Myyntiluvan haltijan vuosien 2024–2028 arvio klesrovimabin budjettivaikutuksesta eri markkinavaihtoehdoilla skenaariossa, jossa kaikille lapsille tarjotaan RSV-estolääke heidän ensimmäiselle RSV-kaudelleen tammikuusta 2026 alkaen.

	2024 [a] (€)	2025 (€)	2026 (€)	2027 (€)	2028 (€)
Vaihtoehto 1: Vain klesrovimabia käytetään RSV-immunisaatioon klesrovimabin kauppaantulon jälkeen					
Klesrovimabi	–	–	9 156 702	13 873 790	13 873 790
Nirsevimabi	8 120 153	12 323 234	4 717 089	–	–
Palivitsumabi [b]	373 542	–	–	–	–
Yhteensä	**8 493 695**	**12 323 234**	**13 873 790**	**13 873 790**	**13 873 790**
Vaihtoehto 2: Vain nirsevimabia käytetään RSV immunisaatioon klesrovimabin kauppaantulon jälkeen					
Klesrovimabi	–	–	–	–	–
Nirsevimabi	8 120 153	12 323 234	13 873 790	13 873 790	13 873 790
Palivitsumabi [b]	373 542	–	–	–	–
Yhteensä	**8 493 695**	**12 323 234**	**13 873 790**	**13 873 790**	**13 873 790**
Vaihtoehto 3: Klesrovimabia ja nirsevimabia käytetään yhtä paljon klesrovimabin kauppaantulon jälkeen					
Klesrovimabi	–	–	4 578 351	6 936 895	6 936 895
Nirsevimabi	8 120 153	12 323 234	9 295 439	6 936 895	6 936 895
Palivitsumabi [b]	373 542	–	–	–	–
Yhteensä	**8 493 695**	**12 323 234**	**13 873 790**	**13 873 790**	**13 873 790**

[a] Esitetyt luvut perustuvat vuoden 2024 toteutuneisiin myyntitilastoihin ja tukkuhintaan perustuvaan laskennalliseen arvioon. [b] Palivitsumabin 50 mg ja 100 mg pakkausten yhteenlaskettu määrä. Vuonna 2025 palivitsumabia myytiin tilastojen mukaan viisi annosta, mutta tätä ei ole huomioitu laskelmissa. **RSV**: respiratory syncytial -virus.

ISBN 978-952-7299-90-6

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus
Säkerhets- och utvecklingscentret
för läkemedelsområdet
Finnish Medicines Agency