

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

Uusien sairaalalääkkeiden arviointi

FIMEA KEHITTÄÄ
ARVIOI JA INFORMOI
9/2023

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

Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 9/2023

Julkaisuajankohta: syyskuu/2023
Julkaisupaikka: Kuopio

© Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea 2023

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 978-952-7299-55-5
ISSN-L 1799-7135
ISSN 1799-7143 (verkkójulkaisu)

Arviointiryhmä

Antti Hyvärinen

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

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

Kliininen asiantuntija

Maria Hemming-Harlo

LT, Dos, MBA
Lastentautien erikoislääkäri
HUS lastentaudit
Tays lastentaudit sekä infektiotaudit
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

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.

Sisällysluettelo

Tiivistelmä	5
Resumé	7
Abstract	9
Lyhenteet	11
1 Arvioinnin tavoite	12
2 Terveysongelma ja arvioitava lääke	13
2.1 RSV:n aiheuttamat alempien hengitysteiden infektiot.....	13
2.2 Hoitovaihtoehdot ja estohoidot RSV:n aiheuttamien alempien hengitysteiden infektioiden hoidossa.....	13
2.3 Nirsevimabi	14
2.4 Muiden maiden suositukset ja meneillään olevat HTA-arvioinnit	14
3 Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus	15
3.1 Nirsevimabin vaikutuksia koskevat tutkimukset	15
3.1.1 Study 3 ja MELODY-tutkimukset	16
3.1.2 MEDLEY-tutkimus.....	18
3.2 Nirsevimabin vaikutus lopputuloksiin	20
3.2.1 Nirsevimabin ja lumeen vertailu	20
3.2.2 Nirsevimabin ja palivitsumabin vertailu.....	22
3.3 Alaryhmäanalyysit.....	23
3.4 Turvallisuus.....	23
3.4.1 Yleisimmät haittatapahtumat.....	25
3.4.2 Vakavat haittatapahtumat	25
3.4.3 Kuolemat	26
3.4.4 Erytisen mielenkiinnon kohteena olevat haittatapahtumat (AESI).....	26
3.4.5 Turvallisuus iän mukaan	26
3.4.6 Immunologiset haittatapahtumat	27
3.5 Meneillään olevat tutkimukset	27
3.6 Pohdinta.....	28
4 Kustannukset ja kustannusvaikuttavuus	30
4.1 Myyntiluvan haltijan analyysissä käytetyt menetelmät	30
4.1.1 Mallin rakenne	31
4.1.2 Mallissa tarkasteltava populaatio	32
4.1.3 Mallin immunisointistrategiat	33
4.1.4 Terveysvaikutukset	34
4.1.5 Mallissa huomioitavat haittatapahtumat	36
4.1.6 Terveysteen liittyvä elämänlaatu	37
4.1.7 Resurssien käyttö ja kustannukset.....	37
4.2 Myyntiluvan haltijan esittämät tulokset	38
4.2.1 Perusanalyysin ja skenaarioanalyysien tulokset.....	38

4.2.2 Herkkyysanalyysit	41
4.3 Fimean arvio myyntiluvan haltijan mallista ja mallinnuksessa tehdyistä oletuksista 41	
4.4 Fimean skenaarioanalyysit.....	42
4.5 Pohdinta.....	44
5 Johtopäätökset	46
Lähteet	47
Liitteet	50

Tiivistelmä

Hyvärinen A, Grönholm E, Nättinen J. Nirsevimabi respiratory syncytial -viruksen (RSV) aiheuttaman alempien hengitysteiden infektiosta. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 9/2023. 68 s. ISBN 978-952-7299-55-5.

Avainsanat: RS-virusinfektio, nirsevimabi

Respiratory syncytial -virus (RSV) leviää erityisesti talvikuukausina väestössä pisaratartuntana. Vaikka useimmille infektiosta aiheuttaa vain lievän ylempien hengitysteiden infektiota, voi erityisesti taudin riskiryhmiin kuuluvilla esiintyä myös vakavampia alahengitystieinfektioita, kuten ilmatiehyttulehdusta (bronkioliitti) ja keuhkokuumetta. Vastasyntyneet ja pienet lapset ovat erityisen herkkiä vakavammille tautimuodoille, ja RSV-infektio onkin yleisin bronkioliitin ja keuhkokuumeen aiheuttaja alle 1-vuotiailla lapsilla. Vuonna 2021 tartuntatautirekisteriin ilmoitettiin Suomessa 4 711 laboratoriovarmistettua RSV-tapausta ja vuonna 2022 vastaavasti 6 812. Vähäoireisten lasten osalta RSV-infektioita ei usein testata ja siten RSV:n kokonaisilmaantuvuus on todennäköisesti raportoituja suurempi. Vakavammat tautimuodot pienillä lapsilla voivat vaatia myös sairaalahoitoa ja on arvioitu, että Suomessa RSV:n takia sairaalahoitoon päätyy noin 900–2 000 alle 1-vuotiaasta lasta vuosittain.

RSV:n aiheuttamien alahengitysteiden infektioiden nykyinen hoito on oireenmukaista. Euroopassa on ollut saatavilla yksi valmiste, palivitsumabi (Synagis), joka on tarkoitettu estämään vakavia RSV:n aiheuttamia sairaalahoitoa vaativia alahengitystieinfektioita riskiryhmään kuuluvilla lapsilla. Palivitsumabi vaatii annostelun pistoksena kerran kuukaudessa koko RSV-infektion riskin ajan.

Nirsevimabi on monoklonaalinen vasta-aine, joka estää RS-viruksen pääsyn soluun ja se on tarkoitettu siten estämään RS-viruksen aiheuttamia alahengitystiesairauksia vastasyntyneillä ja imeväisillä lapsen ensimmäisen RSV-kauden aikana. Nirsevimabi on saanut yllä mainittuun käyttöaiheeseen Euroopassa myyntiluvan lokakuussa 2022. Yksi nirsevimabiannos pistoksena tarjoaa suojaa RSV-infektioilta yhden RSV-kauden, eli vähintään 5 kuukauden ajan. Nirsevimabi on siten annettava imeväisille juuri ennen RSV-kauden alkua. RSV-kaudella syntyneille se voidaan antaa pian syntymän jälkeen.

Näyttö nirsevimabin tehosta ja turvallisuudesta alle 1-vuotiaiden lasten osalta perustuu pääosin faasin IIb Study 3 ja faasin III MELODY-tutkimuksiin. Näissä lumekontrolloiduissa monikeskustutkimuksissa tutkittiin nirsevimabin vaikutuksia terveillä, täysiaikaisina (35⁺⁰ raskausviikosta eteenpäin) syntyneillä (MELODY) ja terveillä, ennenaikaisina (29⁺⁰ ja 34⁺⁶ raskausviikon välillä) syntyneillä (Study 3) lapsilla, jotka kävivät läpi ensimmäistä RSV-kauttaan. Molemmista tutkimuksista lopputulosmuuttujina oli lääkärikäyntiin johtaneiden (ensisijainen) ja sairaalahoitoa vaativien (toissijainen) RS-viruksen aiheuttamien alahengitystieinfektioiden ilmaantuvuus 150 päivän aikana annoksen saamisesta.

MELODY- ja Study 3 -tutkimusten tulosten mukaan nirsevimabiannoksella on RS-viruksen aiheuttaman alahengitystieinfektion osalta sairastumisriskiä ja sairaalahoidon tarvetta alentava vaikutus suhteessa lumeeseen. Lääkärikäyntiin johtaneiden RSV-infektioiden suhteellisen riskin pieneneminen (RRR) 150 päivän ajan nirsevimabiannoksen jälkeen oli Study 3 -tutkimuksessa 70,1 % (p-arvo < 0,0001) ja MELODY-tutkimuksessa 74,5 % (p-arvo

< 0,0001) verrattuna lumeeseen. Sairaalahoidoa vaativan RSV-infektion RRR oli Study 3 - tutkimuksessa 78,4 % (p-arvo = 0,0002) ja MELODY-tutkimuksessa 62,1 % (ei tilastollisesti merkitsevä) verrattuna lumeeseen. Minkä tahansa asteisia haittatapahtumia havaittiin kaikissa tutkimuksissa yhtä paljon nirsevimabi- ja lumehaaroissa.

Lisäksi faasin II/III MEDLEY-tutkimus, jossa vertailua tehtiin nirsevimabin ja palivitsumabin välillä, on myös päätynyt, ja alustavia tuloksia on saatavilla 1. RSV-kauden osalta. Tässä tutkimuksessa keskityttiin ennenaikaisina (korkeintaan 34⁺⁶ raskausviikolla, mukaan lukien alle 29⁺⁰ raskausviikolla) syntyneisiin ja kroonista keuhkosairautta tai synnynnäistä sydänsairautta sairastaviin lapsiin. Ensisijainen lopputulosmuuttuja MEDLEY-tutkimuksessa oli nirsevimabin turvallisuus. Toissijaisena lopputulosmuuttujana oli lääkärikäyntiin johtaneen RS-viruksen aiheuttaman liittyvän alahengitystieinfektion ilmaantuvuus 150 päivän seuranta-ajan aikana.

MEDLEY-tutkimuksen tulosten perusteella yksi nirsevimabiannos ja kuukausittaiset annokset palivitsumabia tuottivat samantasoisien suojan RSV-infektiota vastaan sekä ennenaikaisina syntyneille että keuhko- ja sydänsairauksista kärsiville. Myös sairaalahoidon tarve oli verrattavissa ryhmien välillä. Minkä tahansa asteisia ja vakavia haittatapahtumia havaittiin yhtä paljon nirsevimabi- ja palivitsumabihaarassa.

Kustannusvaikuttavuuden arviointi perustuu myyntiluvan haltijan Fimealle toimittamiin staattisiin päätösanalyttisiin malleihin, joissa verrataan erilaisten nirsevimabin avulla toteutettavien immunisointistrategioiden kustannuksia nykyisen käytännön kustannuksiin yhden RSV-kauden ajalta. Nykykäytännössä ei tavoitella laajamittaista RSV-immunisoitinta vaan palivitsumabia käytetään ainoastaan hyvin rajatusti sitä koskevien suositusten mukaan.

Fimean arviointiryhmän näkemyksen mukaan myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmalli on suoraviivaisesti rakennettu. Mallinnettava populaatio kattaa Suomessa yhden vuoden aikana syntyneet lapset, josta mallinnetaan erikseen tiettyjä korkean RSV-riskin mukaan tunnistettavia alaryhmiä.

Mikäli kaikki ensimmäistä RSV-kauttaan läpikäyvät pikkulapset immunisoidisiin nirsevimabilla [REDACTED] annoshintaan tai lähes kaikki pikkulapset (poissulkien RSV-kauden alussa yli 3 kuukauden ikäiset, täysaikaisina syntyneet) [REDACTED] hintaan, olisi kustannusvaikuttavuussuhde [REDACTED]. Mikäli vain palivitsumabiin oikeutetut ja ennenaikaisina syntyneet immunisoidisiin, jäisivät inkrementaaliset kulut huomattavasti matalammiksi, mutta kustannusvaikuttavuussuhde olisi tällöin [REDACTED].

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.

Resumé

Hyvärinen A, Grönholm E, Nättinen J. Nirsevimab för förhindrande av infektion i de nedre luftvägarna som orsakas av respiratory syncytial-viruset (RSV). Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea. Publikationsserien Fimea utvecklar, utvärderar och informerar 9/2023. 68 s. ISBN 978-952-7299-55-5.

Nyckelord: RS-virusinfektion, nirsevimab

Respiratory syncytial-virus (RSV) sprider sig särskilt under vintermånaderna som droppinfektion bland befolkningen. Även om infektionen hos flesta människor endast orsakar en lindrig infektion i de övre luftvägarna, kan individer som hör till en riskgrupp för sjukdomen även få allvarigare luftvägsinfektioner, så som bronkiolit och lunginflammation. Nyfödda och små barn är särskilt känsliga mot de allvarliga sjukdomsformerna. RSV-infektion är den vanligaste orsakaren av bronkiolit och lunginflammation hos barn under 1 år. År 2021 anmäldes sammanlagt 4 711 laboratoriebekräftade RSV-fall i registret över smittsamma sjukdomar och år 2022 var antalet 6 812. Barn med få symtom testas vanligtvis inte för RSV-infektion och därmed är den totala förekomsten av RSV sannolikt större än det som rapporteras. De allvarligaste sjukdomsformerna hos små barn kan kräva sjukhusvård och man har uppskattat att cirka 900–2 000 barn under 1 år gamla får sjukhusvård i Finland varje år på grund av RSV.

Den nuvarande behandlingen av infektioner i nedre luftvägarna som orsakas av RSV är symptomatisk. I Europa har funnits ett preparat för förebyggande av RSV-infektioner, palivizumab (Synagis), vars syfte är att hindra allvarliga infektioner i nedre luftvägarna orsakade av RSV och som kräver sjukhusvård hos barn som hör till en riskgrupp. Palivizumab förutsätter dosering som injektion en gång per månad under hela risktiden för RSV-infektion.

Nirsevimab är en monoklonal antikropp som hindrar RS-viruset från att komma in i en cell och dess syfte är att därmed förebygga sjukdomar i nedre luftvägarna orsakade av RS-virus hos nyfödda och spädbarn under deras första RSV-period. I oktober 2022 fick nirsevimab försäljningstillstånd i Europa för ovan nämnda indikation. En nirsevimabdos som injektion ger skydd mot RSV-infektion under en RSV-period, dvs. åtminstone 5 månader. Nirsevimab ska därmed tilldelas spädbarn strax innan RSV-perioden börjar, men barn som föds under RSV-perioden kan tilldelas nirsevimab snart efter födseln.

Bevisning av nirsevimabs effekt och säkerhet hos barn under 1 år grundar sig huvudsakligen på Study 3-studien i fas IIb och MELODY-studien i fas III. I dessa placebokontrollerade multicenterstudier undersökte man nirsevimabs effekt hos friska, fullgånget födda (från och med graviditetsvecka 35+0) (MELODY) och friska, prematurfödda (mellan graviditetsvecka 29+0 och 34+6) (Study 3) barn, som genomgick sin första RSV-period. I bägge studier var utfallsvariablerna förekomsten av infektioner i nedre luftvägarna orsakade av RS-virus som ledde till läkarbesök (primär) och krävde sjukhusvård (sekundär) under 150 dagar efter dosen.

Enligt resultaten från MELODY- och Study 3-studierna sänker en nirsevimabdos risken för att insjukna i en infektion i nedre luftvägarna som orsakats av RS-virus och behovet av sjukhusvård, jämfört med placebo. Den minskade relativa risken för RSV-infektioner som ledde till läkarbesök (RRR) under 150 dagar efter nirsevimabdosens var i Study 3-studien

70,1 procent (p-värde < 0,0001) och i MELODY-studien 74,5 procent (p-värde < 0,0001) jämfört med placebo. I Study 3-studien var RRR för RSV-infektion som kräver sjukhusvård 78,4 procent (p-värde = 0,0002), i MELODY-studien var RRR 62,1 procent (inte statistiskt signifikant) jämfört med placebo. I alla studier upptäckte man lika många biverkningar av alla grader i nirsevimab- och placebogrenarna.

Därtill har också MEDLEY-studien i fas II/III där man jämförde nirsevimab och palivizumab avslutats, och preliminära resultat finns för den första RSV-periodens del. I denna studie fokuserade man på prematurfödda (högst graviditetsvecka 34+6, inklusive under graviditetsvecka 29+0) och barn med en kronisk lungsjukdom eller en medfödd hjärtsjukdom. Den primära variabeln för slutresultatet i MEDLEY-studien var säkerheten med nirsevimab och hur den jämför sig med palivizumab. Som sekundär variabel för slutresultatet var förekomsten av infektioner i nedre luftvägarna orsakade av RS-virus som resulterade i läkarbesök under en uppföljningstid på 150 dagar.

Utifrån resultaten från MEDLEY-studien gav en nirsevimabdos och månatliga palivizumabdoser lika bra skydd mot en RSV-infektion både hos prematurfödda och barn med lung- och hjärtsjukdomar. Också behovet av sjukhusvård kunde jämföras mellan grupperna. Lika många biverkningar av alla grader upptäcktes i nirsevimab- och palivizumabgruppen.

Bedömningen av kostnadseffektiviteten grundar sig på de statistiska beslutsanalytiska modellerna som innehavaren av försäljningstillståndet har lämnat till Fimea, i vilka man jämför kostnaderna för olika immuniseringsstrategier som genomförs med hjälp av nirsevimab med kostnaderna för nuvarande praxis under en RSV-period. Enligt nuvarande praxis är målet inte en omfattande RSV-immunisering utan palivizumab används endast mycket begränsat enligt rekommendationerna.

Enligt Fimeas utvärderingsgrupp har innehavaren av försäljningstillståndet byggt upp kostnadseffektivitetsmodellen klart. Populationen som modelleras täcker barn födda i Finland under ett år, utifrån vilka man skilt modellerar vissa undergrupper som identifieras ha förhöjd RSV-risk.

Om alla småbarn som går igenom sin första RSV-period skulle göras immuna med nirsevimab med ett dospris på [REDACTED] eller nästan alla småbarn (bortsett från barn över tre månader i början av RSV-perioden, som föddes fullgångna) för priset [REDACTED], skulle kostnadseffektivitetskvoten vara [REDACTED]. Om bara de som är berättigade till palivizumab och de prematurfödda immuniserades skulle de inkrementella kostnaderna vara betydligt lägre, men kostnadseffektivitetskvoten skulle då vara [REDACTED].

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.

Abstract

Hyvärinen A, Grönholm E, Nättinen J. Nirsevimab in the prevention of lower respiratory tract infection caused by respiratory syncytial virus (RSV). Finnish Medicines Agency Fimea. Serial Publication Fimea Develops, Assesses and Informs 9/2023. 68 p. ISBN 978-952-7299-55-5.

Keywords: RS virus infection, nirsevimab

Respiratory syncytial virus (RSV) spreads in the population especially in the winter months through droplet transmission. Although the infection only causes a mild upper respiratory tract infection for most people, more serious lower respiratory tract infections, such as bronchiolitis and pneumonia, can also occur, especially in those who have a higher risk for severe RSV infection. 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. In 2021, 4,711 laboratory-confirmed cases of RSV were reported to Finnish National Infectious Diseases Register, and respective number of cases in 2022 was 6,812. Children with mild symptoms are not often tested for RSV infection, and so the total incidence of RSV is expected to be higher than reported. In small children, the more serious forms of the disease may also require hospitalization, and it is estimated that in Finland, approximately 900–2,000 children under the age of one year end up in hospital due to RSV each year.

Current treatment of lower respiratory tract infections caused by RSV is symptomatic. One preparation, palivizumab (Synagis), is available in Europe and intended to prevent serious RSV-induced lower respiratory tract infections requiring hospitalization in children belonging to the risk group. Palivizumab requires dosing as an injection once a month throughout the of RSV infection risk period.

Nirsevimab is a monoclonal antibody that prevents the RS virus from entering the cell and is therefore intended to prevent lower respiratory tract diseases caused by the RS virus in newborns and infants during the child's first RSV season. Nirsevimab has received marketing authorisation in Europe for the indication mentioned above in October 2022. One injection of nirsevimab provides protection against RSV infection for one RSV season, i.e., for at least five months. Nirsevimab must therefore be given to infants just before the start of the RSV season, but to those born in the RSV season it can be given shortly after birth.

Evidence for the efficacy and safety of nirsevimab in children under one year of age is mainly based on the phase IIb Study 3 and the phase III MELODY studies. These placebo-controlled, multicentre studies investigated the effects of nirsevimab in healthy, full-term (from 35⁺⁰ weeks of gestation) (MELODY) and healthy, preterm (between 29⁺⁰ and 34⁺⁶ weeks of gestation) (Study 3) infants undergoing their first RSV season. In both studies, the outcome variables were the incidence of medically attended lower respiratory tract infections caused by RS virus (primary) and leading to hospitalisation (secondary) within 150 days of receiving the dose.

According to the results of the MELODY and Study 3 studies, a dose of nirsevimab lowers the risk of medically attended lower respiratory tract infection caused by RS virus and the need for hospitalisation, compared to placebo. The relative risk reduction (RRR) of medically attended lower respiratory tract infections at 150 days after nirsevimab dosing was 70.1% (p-

value < 0.0001) in Study 3 and 74.5% (p-value < 0.0001) in MELODY) compared to placebo. The RRR for lower respiratory tract infections with hospitalisation was 78.4% (p-value = 0.0002) in Study 3 and 62.1% (not statistically significant) in MELODY compared to placebo. Adverse events of any grade were observed equally in the nirsevimab and placebo arms in both studies.

In addition, the phase II/III MEDLEY trial comparing nirsevimab and palivizumab has also been completed and preliminary results are available for the first RSV season. This study focused on children born prematurely (at most 34⁺⁶ weeks of pregnancy, including less than 29⁺⁰ weeks of pregnancy) and with chronic lung disease or congenital heart disease. The primary outcome variable in the MEDLEY study was the safety of nirsevimab. The secondary outcome variable was the incidence of medically attended lower respiratory tract infections caused by RS virus during the 150-day follow-up period.

Based on the results of the MEDLEY study, a single dose of nirsevimab and monthly doses of palivizumab produced similar levels of protection against RSV infection in both preterm infants and those with lung and heart disease. The need for hospitalisation was also comparable between the treatment groups. Adverse events of any grade and severity were observed equally in the nirsevimab and palivizumab arms.

The assessment of cost-effectiveness is based on static decision-analytical models provided to Fimea by the marketing authorisation holder, which compare the costs of different immunisation strategies implemented with nirsevimab to the costs of current practice over the course of one RSV season. Current practice does not aim to achieve large-scale RSV immunisation, but rather palivizumab is used only to a very limited extent, according to the relevant recommendations.

According to the opinion of Fimea's evaluation group, the marketing authorisation holder's cost-effectiveness model is straightforward. The population to be modelled entails children born in Finland during one year, from which certain subgroups, which are identifiable according to their high risk of RSV, are modelled separately.

If all infants going through their first RSV season were immunised with nirsevimab at a dose price of █████, or almost all infants (excluding those over three months old at the beginning of the RSV season, born at full term) at a price of █████, the cost-effectiveness ratio would be █████. If only those entitled to palivizumab and those born prematurely were immunised, the incremental costs would be significantly lower, but the cost-effectiveness ratio would be █████.

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 antibodies)
AESI	E 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)
ICER	Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (incremental cost-effectiveness ratio)
ITT	Tutkimuksen hoitoaiepopulaatio (intention to treat population)
LV	Luottamusväli
OoS	RSV-kauden alkua ennen syntyneet (Out of Season births)
PCR	Polymeraasiketjureaktio (polymerase chain reaction)
QALY	Laatupainotettu elinvuosi (quality-adjusted life year)
RRR	Suhteellisen riskin pieneneminen (relative risk reduction)
RSV	Respiratory syncytial -virus
SAE	Vakava haittatapahtuma (serious adverse event)
WIS	RSV-kauden aikana syntyneet (Within Season births)

1 Arvioinnin tavoite

Tämän arvioinnin tavoite on selvittää nirsevimabin hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia respiratory syncytial -viruksen (RSV) aiheuttaman alempien hengitysteiden infektion estohoitona. Arviointiaiheen määrittely ja rajaus on esitetty tarkemmin **taulukossa 1**.

Taulukko 1. Arviointiaiheen määrittely ja rajaus.

Väestö	Vastasyntyneet ja imeväisikäiset, joilla on ensimmäinen RSV-kausi
Arvioitava lääkehoito	Nirsevimabi
Vertailuasetelma	Nykyinen immunisointistrategia, eli: <ol style="list-style-type: none"> 1) palivitsumabihoito siihen oikeutetuille, RSV-riskiryhmään kuuluville 2) ei ennaltaehkäisevää hoitoa muihin ryhmiin kuuluville
Lopputulokset	RSV:n ilmaantuvuus <ul style="list-style-type: none"> - Sairaalahoittoa vaativa RSV-infektio - Laboratoriovarmistettu RSV-infektio Elämänlaatu Hoidon haittavaikutukset Kustannukset Kustannusvaikuttavuus (€/QALY)

RSV: Respiratory syncytial -virus, **QALY:** Laatupainotettu elinvuosi (quality-adjusted life year)

2 Terveysongelma ja arvioitava lääke

2.1 RSV:n aiheuttamat alempien hengitysteiden infektiot

Respiratory syncytial -virus (RSV) aiheuttaa infektoita yleensä talvikuukausina ja siitä tunnetaan kaksi erilaista alatyyppeä, A ja B (1). RSV leviää pisaratartuntana ja RSV-infektio voi aiheuttaa lieviä flunssan kaltaisia oireita, mutta erityisesti taudin riskiryhmään kuuluvilla voi esiintyä myös ilmatiehyttulehdusta (bronkioliitti) ja keuhkokuumetta. Bronkioliitti on akuutti viruksen aiheuttama pienten keuhkoputkien ja niitä ympäröivän keuhkokudoksen tulehdistus ja sen yleisin aiheuttaja alle 1-vuotiailla lapsilla on RSV (2,3). Suomessa vuosien 1995–2015 aikana alle vuoden ikäisistä lapsista 1,2 % joutui sairaalaan RSV:n aiheuttaman bronkioliitin takia (4).

RSV kuuluu muihin ilmoitettaviin mikrobilöydöksiin, jotka tulee ilmoittaa THL:n ylläpitämään Tartuntatautirekisteriin (5). Pitkäaikaisseurannassa Suomessa on todettu joka toinen vuosi suurempi ja joka toinen vuosi pienempi RSV-epidemia (1), joka sijoittuu yleensä lokakuun ja huhtikuun väliselle ajalle. Tartuntatautirekisteriin ilmoitettiin 4 711 laboratoriovarmistettua RSV-tapausta vuonna 2021 ja 6 812 vuonna 2022 (6). Näistä tapauksista 0–4-vuotiaiden tapausten osuus oli 62 % (2 906 tapausta) vuonna 2021 ja 50 % (3 432 tapausta) vuonna 2022. Eurooppalaisen rekisteritutkimuksen perusteella RSV:n takia sairaalahoitoon päätyneiden < 1-vuotiaiden lasten osuus on ollut Suomessa 2010-luvulla noin 15–35/1 000, mikä vastaa noin 900–2 000 tapausta vuosittain (7).

RSV-infektio todetaan PCR-laboratoriotestillä (polymerase chain reaction) nenänielulimasta. Kaikilta sairaalahoitoon päätyviltä hengitystieoireisilta lapsipotilailta suositellaan otettavan RSV-testi RSV:n esiintymiskauden aikana. Lieväoireisilta päivystyksestä kotiutuvilta potilailta tätä ei kuitenkaan rutiinomaisesti testata (8). Näin ollen RSV:n todellinen kokonaisilmaantuvuus on todennäköisesti suurempi kuin mitä Tartuntatautirekisteriin kirjataan (9).

2.2 Hoitovaihtoehdot ja estohoidot RSV:n aiheuttamien alempien hengitysteiden infektioiden hoidossa

RSV:n aiheuttamien alahengitysteiden infektioiden hoitoon ei ole täsmälääkettä, joten nykyinen hoito on oireenmukaista (8). Alle kolmen kuukauden ikäisillä lapsilla esiintyvä kuume, on aina syy viedä lapsi välittömästi lääkärin arvioon päivystykseen. Lapsen iästä riippumatta heikentynyt yleisvointi ja hengitysvaikeudet vaativat myös päivystyksellistä arviota ja hoitoa. Sairaalassa potilaiden hengityksestä ja ravitsemuksesta huolehditaan asianmukaisesti.

Ennen nirsevimabin myyntilupaa palivitsumabi (Synagis) oli Euroopassa ainoa myyntiluvallinen valmiste, joka on tarkoitettu estämään vakavia RSV:n aiheuttamia sairaalahoitoa vaativia alahengitystieinfektioita riskiryhmään kuuluvilla lapsilla. Riskiryhmään kuuluvat lapset, jotka ovat syntyneet ennen 36⁺⁰ raskausviikkoa ja ovat RSV-kauden alkaessa alle kuuden kuukauden ikäisiä, sekä alle 2-vuotiaat lapset, joita on hoidettu bronkopulmonaalisen dysplasian vuoksi viimeisten kuuden kuukauden aikana tai joilla on

hemodynaamisesti merkittävä synnynnäinen sydänvika. Palivitsumabin suositusannostus on 15 mg painokiloa kohden kerran kuukaudessa niin kauan kun RSV-infektion riski on olemassa. (10)

2.3 Nirsevimabi

Nirsevimabi on rekombinantti neutraloiva humaanin pitkävaikutteinen monoklonaalinen vasta-aine (IgG1κ), joka estää RS-viruksen pääsyn soluun sitoutumalla RSV:n fuusioproteiinin (F) kahteen alayksikköön (F1 ja F2), jolloin proteiini jää niin kutsuttuun prefuusiomuotoon eikä virus pysty käyttämään proteiinia päästäkseen solun sisälle. Nirsevimabi on tarkoitettu siten estämään RS-viruksen aiheuttamia alahengitystiesairauksia vastasyntyneillä ja imeväisillä lapsen ensimmäisen RSV-kauden aikana. Nirsevimabi on saanut yllä mainittuun käyttöaiheeseen Euroopassa myyntiluvan lokakuussa 2022 (11). Myyntiluvan haltija on lisäksi jättänyt huhtikuussa 2023 hakemuksen indikaation laajentamisesta alle 2-vuotiaille lapsille, jotka ovat alttiita vakavalle RSV infektiolle myös toisen RSV-kauden aikana. (12)

Nirsevimabia suositellaan annettavaksi yksi 50 mg:n annos lihakseen alle 5 kg painaville imeväisille ja yksi 100 mg:n annos lihakseen vähintään 5 kg painaville imeväisille. Nirsevimabi on annettava ennen RSV-kauden alkua, mutta RSV-kaudella syntyneille imeväisille se voidaan antaa syntymän jälkeen. (12)

2.4 Muiden maiden suositukset ja meneillään olevat HTA-arvioinnit

Liitteessä 1 on esitetty yhteenveto eräiden muiden maiden HTA-arviointielinten suosituksista tai kannanotoista. Tämänhetkisten tietojen mukaan useissa maissa on päätetty tehdä terveystaloudellinen selvitys nirsevimabin käytöstä RSV:n aiheuttamien alahengitystieinfektioiden estoon pikkulapsilla.

Hiljattain on lisäksi julkaistu tuloksia terveystaloudellisista selvityksistä (13–15). Getaneh et al. (2023) julkaisussa tutkittiin RSV:n aiheuttamien alahengitystieinfektioiden estoon tarkoitettuna olevien naisten rokotusohjelman ja vastasyntyneille annettavien monoklonaalisten vasta-aineiden annon terveystaloudellisia vaikutuksia kuudessa Euroopan maassa (15). Erilaiset immunisaatiostrategiavaihtoehdot olivat: 1) raskaana olevien naisten rokottaminen raskauden viimeisellä kolmanneksella vuoden ympäri, 2) monoklonaalinen vasta-aine annettuna vastasyntyneille vuoden ympäri, 3) RSV-kauden aikana annettavien monoklonaalisten vasta-aineiden antaminen vastasyntyneille lokakuusta huhtikuuhun sekä 4) monoklonaalisen vasta-aineen antaminen vastasyntyneille lokakuusta huhtikuuhun, jonka lisäksi (catch-up) pistos monoklonaalista vasta-ainetta lokakuussa kaikille lapsille, jotka ovat syntyneet toukokuun ja syyskuun välillä. Suomessa vaihtoehdon 4 inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde terveydenhuollon maksajan näkökulmasta oli 13 373 €/QALY. Tuloksiin vaikuttivat intervention (rokotuksen tai monoklonaalisen vasta-aineen) hinta ja antokustannus ja käytetyn intervention tehoparametrit.

3 Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus

3.1 Nirsevimabin vaikutuksia koskevat tutkimukset

Nirsevimabin vaikutuksia koskevat tutkimukset tunnistettiin kirjallisuushaulla¹, Euroopan lääkeviraston (EMA) julkaisemasta arviointiraportista (16) sekä myyntiluvan haltijan toimittamasta materiaalista. Näyttö nirsevimabin tehosta ja turvallisuudesta perustuu pääosin faasin IIb Study 3 ja faasin III MELODY-tutkimuksiin (17–20). Faasin II/III MEDLEY-tutkimus, jossa vertailua tehtiin nirsevimabin ja palivitsumabin välillä, on myös päättynyt, ja alustavia tuloksia on raportin kirjoittamisen aikaan ollut saatavilla 1. kauden osalta (16,19,21). Toisen kauden (yli 1-vuotiaiden) osalta on myös julkaistu tuloksia, mutta niitä ei ole käsitelty tässä raportissa (22). Yhteenveto tutkimuksista on esitetty **taulukossa 2**.

Taulukko 2. Yhteenveto kliinisen vaikuttavuuden arviointiin mukaan otetuista tutkimuksista.

	Study 3	MELODY	MEDLEY
Tutkimusasetelma	Faasin IIb satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu monikeskustutkimus	Faasin III satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu monikeskustutkimus	Faasin II/III satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, palivitsumabi-kontrolloitu monikeskustutkimus
Tunnisteet	ClinicalTrials.gov: NCT02878330 EudraCT: 2016-001677-33 D5290C00003	ClinicalTrials.gov: NCT03979313 EudraCT: 2019-000114-11 D5290C00004	ClinicalTrials.gov: NCT03959488 EudraCT: 2019-000201-69 D5290C00005
Osallistujat	Terveet, ennenaikaisina (29 ⁺⁰ ja 34 ⁺⁶ raskausviikon välillä) syntyneet pikkulapset, jotka eivät ole vielä läpikäyneet ensimmäistä RSV-infektio kauttaan	Terveet, vähintään 35 ⁺⁰ raskausviikolla syntyneet pikkulapset, jotka eivät ole vielä läpikäyneet ensimmäistä RSV-infektio kauttaan	Pikkulapset, jotka eivät ole vielä läpikäyneet ensimmäistä RSV-infektio kauttaan ja jotka kuuluvat RSV-riskiryhmään
Interventio	Nirsevimabi (n = 969)	Nirsevimabi (1. kohortti n = 994 2. kohortti n = 1998)	Nirsevimabi (n = 616)
Vertailuhoidot	Lume (n = 484)	Lume (1. kohortti n = 496 2. kohortti n = 996)	Palivitsumabi (n = 309)
Ensisijainen lopputulosmuuttuja	RS-virukseen liittyvän alahengitystieinfektioon sairastuneiden osallistujien lukumäärä 150 päivän kuluessa injektioista	RS-virukseen liittyvän alahengitystieinfektioon sairastuneiden osallistujien lukumäärä 150 päivän kuluessa injektioista	Hoidon turvallisuus RSV-riskiryhmiin kuuluvilla pikkulapsilla

¹ Kirjallisuushaku PubMed-tietokannasta (14.6.2023) hakutermein nirsevimab OR MEDI8897. Hakutuloksia löytyi 49 kpl, joista tunnistettiin 6 kpl artikkeleita (17–21,38), jotka kuvasivat käyttöaiheen mukaisia kliinisiä tutkimuksia.

	Study 3	MELODY	MEDLEY
Toissijaiset lopputulosmuuttajat	RS-virukseen liittyvien alahengitystieinfektioiden takia sairaalahoitoon päätyvien osallistujien lukumäärä 150 päivän kuluessa injektioista	RS-virukseen liittyvien alahengitystieinfektioiden takia sairaalahoitoon päätyvien osallistujien lukumäärä 150 päivän kuluessa injektioista	RS-virukseen liittyvän alahengitystieinfektioon sairastuneiden osallistujien lukumäärä
Seuranta-ajan osallistujaosuudet	97,5 % osallistujista pysyi mukana tutkimuksessa 150 päivän ja 94,1 % 360 päivän seuranta-ajan loppuun saakka	98,3 % osallistujista pysyi mukana tutkimuksessa 150 päivän ja 91,7 % 360 päivän seuranta-ajan loppuun saakka	95,8 % osallistujista pysyi mukana tutkimuksessa 150 päivän seuranta-ajan loppuun saakka
Lähteet	(17,19)	(18–20)	(16,19,21)

3.1.1 Study 3 ja MELODY-tutkimukset

Study 3 ja MELODY-tutkimusten tutkimusasetelmat ovat hyvin samankaltaiset. Molempiin tutkimuksiin otettiin mukaan terveitä, korkeintaan 1-vuotiaita pikkulapsia, jotka eivät olleet vielä läpikäyneet ensimmäistä RSV-infektio kauttaan. Tutkimusten eroavuutena kuitenkin oli, että Study 3 -tutkimuksen osallistujiksi otettiin ennenaikaisina (29⁺⁰ ja 34⁺⁶ raskausviikon välillä) syntyneitä pikkulapsia ja MELODY-tutkimukseen otettiin mukaan hieman ennenaikaisina (35⁺⁰ raskausviikolla tai myöhemmin) ja täysiaikaisina syntyneitä pikkulapsia. Study 3 -tutkimuksessa Euroopan Unionin alueella osallistujien tuli lisäksi olla korkeintaan 8 kuukautta vanhoja RSV-kauden alkaessa.

Osallistujat, jotka olivat oikeutettuja palivitsumabihoitoon kansallisten tai paikallisten säännösten mukaan, eivät voineet osallistua tutkimuksiin. Lisäksi osallistujat, joilla oli satunnaistusta edeltävien 7 päivän aikana kuumetta ($\geq 38,0\text{ C}^\circ$) tai alahengitystiesairaus, aktiivinen tai aiemmin todettu RSV-tartunta tai jotka ovat saaneet palivitsumabiannoksen tai muun RS-virusta vastaan toimivan monoklonaalisen vasta-aineen tai rokotteen, jätettiin tutkimuksen ulkopuolelle. Molemmissa tutkimuksissa poissulkukriteereinä olivat myös monet krooniset sairaudet ja Study 3 -tutkimuksessa muut akuutit sairaudet satunnaistuksen aikaan.

MELODY-tutkimuksen osalta on merkittävää, että Covid-19-pandemia sijoittui alkuperäisen tutkimuksen seuranta-ajalle. Jotta pandemiasta johtuvien rajoitustoimien vaikutus voitiin minimoida, protokollaa mukautettiin pandemian alettua siten, että osallistujien rekrytointi keskeytettiin väliaikaisesti ja ensisijainen analyysi suoritettiin jo kerätyllä aineistolla. Tässä raportissa keskitytään siten pääsääntöisesti primäärianalyysin tuloksiin, jotka on tehty ennen Covid-19-pandemiaa kerätyn ensimmäisen kohortin aineistolla (18). On kuitenkin huomioitava, että MELODY-tutkimuksen tuloksia on myös saatavilla kaikkien osallistujien osalta (ensisijainen kohortti sekä toinen kohortti, n = 3012) (20).

Osallistujat

Study 3 -tutkimukseen otettiin mukaan 1 453 osallistujaa, jotka satunnaistettiin 2:1 suhteessa saamaan nirsevimabia (n = 969) tai lumetta (n = 484) kerta-annoksena. Satunnaistaminen stratifioitiin ikäryhmien (korkeintaan 3 kuukautta vanhat, 3–6 kuukautta vanhat ja yli 6 kuukautta vanhat) ja pallonpuoliskon (eteläinen ja pohjoinen) mukaan. Tarkemmat kuvaukset osallistujien määrästä eri vaiheissa on kuvattu **liitteessä 2**.

Study 3 -tutkimuksessa sekä nirsevimabi- että lumehaarassa osallistujien mediaani-ikä oli satunnaistamishetkellä 2,8 kuukautta ja painon keskiarvo 4,6 kg. Pienin mitattu paino nirsevimabihaarassa oli 1,6 kg. Sekä nirsevimabi- että lumehaarassa osallistujista noin viidesosa oli syntynyt korkeintaan 31⁺⁶ raskausviikolla (hyvin ennenaikaisina syntyneet) ja loput ~80 % osallistujista olivat syntyneet 32⁺⁰ ja 34⁺⁶ raskausviikon välillä. Nirsevimabihaarassa tyttöjen osuus oli 48 % ja lumehaarassa 46 %. Molemmissa tutkimushaaroissa 68 % osallistujista oli rekrytoitu pohjoiselta ja 32 % eteläiseltä pallonpuoliskolta. Nirsevimabihaarassa 29. raskausviikolla syntyneistä osallistujista 22 sai pistoksen 1–3 kuukauden iässä, mutta alle kuukauden vanhoille ei nirsevimabiannosta tämän alaryhmän osalta annettu. Study 3 -tutkimuksen osalta on vielä huomioitavaa, että osallistajat, joilla oli todettu eteisväliseinän aukko tai vastasyntyneen hengitysvaikeusoireyhtymä, olivat yliedustettuina lumehaarassa. Tämä otettiin huomioon post hoc -herkkyysanalyysissä, joiden pohjalta voitiin todeta, etteivät kyseisten sairauksien esiintyvyyden erot ryhmien välillä vaikuttaneet merkittävästi lopputulosmuuttujiin.

MELODY-tutkimuksen ensisijaista analyysia varten ehdittiin ennen Covid-19-pandemiaa rekrytoida yhteensä 1 490 osallistujaa, jotka satunnaistettiin 2:1 suhteessa saamaan nirsevimabia (n = 994) tai lumetta (n = 496) kerta-annoksena. Koko tutkimuksessa (n = 3012, mukaan lukien sekä ensisijainen että toinen kohortti) 1998 osallistujaa saivat nirsevimabia ja 996 lumetta. Satunnaistaminen stratifioitiin ikäryhmien ja pallonpuoliskon mukaan samoin kuin Study 3 -tutkimuksessa. Tarkemmat kuvaukset osallistujien määrästä eri vaiheissa on kuvattu **liitteessä 2**.

MELODY-tutkimuksen ensisijaisessa kohortissa osallistujien mediaani-ikä oli 2,6 kuukautta. Hieman ennenaikaisina syntyneitä (35⁺⁰–36⁺⁶ raskausviikolla syntyneet) oli MELODY-tutkimuksessa nirsevimabihaarassa 132/994 (13,3 %) ja lumehaarassa 76/496 (15,4 %). Loput osallistujista olivat syntyneet täysiaikaisina eli vähintään 37⁺⁰ raskausviikolla. Nirsevimabihaarassa pienin mitattu paino oli 1,8 kg ja tyttöjen osuus oli 47 %. Lumehaarassa tyttöjen osuus oli 52 %. Molemmissa tutkimushaaroissa 69 % osallistujista oli rekrytoitu pohjoiselta ja 31 % eteläiseltä pallonpuoliskolta.

Yksityiskohtaisempi kuvaus molempien tutkimusten osallistujien ominaispiirteistä on esitetty **liitteessä 3**.

Interventio ja vertailuhoito

Study 3 -tutkimuksessa 50 mg nirsevimabi- tai lumeannos annettiin kaikille osallistujille kerta-annoksena lihakseen 2 kuukauden ajanjakson aikana, joka sijoittui välittömästi ennen RSV-infektioaikaa. MELODY-tutkimuksessa nirsevimabiannos annettiin valmisteyhteenvedon suosituksen mukaisesti eli siten, että alle 5 kiloa painavat pikkulapset saivat 50 mg annoksen ja 5 kiloa tai enemmän painavat pikkulapset saivat 100 mg annoksen.

Seuranta-aika

Study 3 -tutkimuksessa osallistujia seurattiin 360 päivää ja MELODY-tutkimuksessa 510 päivää hoidon antamisesta alkaen sekä puhelimitse että tutkimuskäyntien avulla. Tutkimuksen ensimmäisen 150 päivän seuranta-ajan suoritti loppuun Study 3 -tutkimuksen osalta 97,5 % ja MELODY-tutkimuksen osalta 98,3 % osallistujista. Lisäksi 94,1 % Study 3 -tutkimuksen ja 91,7 % MELODY-tutkimuksen osallistujista suoritti loppuun myös 360 päivän seuranta-ajan. MELODY-tutkimuksessa osallistujia seurataan nirsevimabiannoksen jälkeen myös osallistujien toisen RSV-infektioajan ajan.

Lopputulospuuttajat

Ensisijainen lopputulospuuttaja Study 3 ja MELODY-tutkimuksissa oli lääkärikäyntiin johtaneiden RS-viruksen aiheuttamien alahengitystieinfektioiden ilmaantuvuus 150 päivän aikana annoksen saamisesta, mikä vastaa tyypillistä 5 kuukauden RSV-kautta. Toissijaisena lopputulospuuttajana oli sairaalahoitoa vaativan RS-viruksen aiheuttaman alahengitystieinfektioiden ilmaantuvuus 150 päivän seuranta-aikana.

Diagnoosi RS-viruksen aiheuttamasta alahengitystieinfektiosta perustui molemmissa tutkimuksissa positiiviseen nenänielulimasta otettuun PCR-menetelmällä tehtyyn RSV-testiin, vähintään yhteen alahengitystieinfektiölöydökseen (hengitysäänen perusteella) sekä vähintään yhteen kliiniseen vakavuusindikaattorilöydökseen (tihentynyt hengitys, veren alhainen happipitoisuus tai jokin vakavaan hengityselinsairauteen viittaava löydös). Mikäli osallistujalla todettiin kriteerien mukaisesti RS-viruksen aiheuttama alahengitystieinfektio, myös RS-viruksen alatyypit (RSV-A tai RSV-B) määritettiin.

Eksploratiivisena lopputulospuuttajana oli sekä Study 3 että MELODY-tutkimuksessa RS-viruksen aiheuttamat erittäin vakavat alahengitystieinfektioapaukset, joissa sairastuneille annettiin sairaalahoitossa lisähapetta tai laskimonsisäistä nesteytystä. Muita lopputulospuuttajia olivat turvallisuus ja terveydenhuollon resurssien tarve. Lisäksi farmakokinetiikkaa tutkittiin seeruminäytteiden avulla yhtenä lopputulospuuttajana.

Study 3 -tutkimuksen osalta on huomioitavaa, että koska vain alle 5-kiloiset osallistajat saivat tutkimuksessa nirsevimabin osalta suositusannoksen, toissijaista lopputulospuuttajaa tarkasteltiin myös yhdistettynä aineistona. Study 3 -tutkimuksen alle 5-kiloisten aineisto ja MELODY-tutkimuksen aineistot yhdistäen saatiin aineisto, jossa mukana ovat vain suositusannoksen saaneet osallistajat. Yhdistetyssä analyysissä tutkittiin eksploratiivisina puuttujina myös nirsevimabin tehoa mistä tahansa syystä johtuvia hengitystiesairauksia ja niistä johtuvia sairaalahoitoja vastaan sekä alahengitystiesairauksien avohoidon lääkärikäyntejä ja antibioottihoitoja vastaan (19).

3.1.2 MEDLEY-tutkimus

Alustavia tietoja MEDLEY-tutkimuksen tuloksista on ollut saatavilla EMA:n julkaisemasta arviointiraportista (16) sekä alustavista ja yhdistetyistä tuloksista (19,21).

MEDLEY-tutkimuksen osallistajat koostuivat kahdesta RSV-riskiryhmästä:

- 1) ennenaikaisina, eli alle 35⁺⁰ raskausviikolla syntyneet pikkulapset (ilman kroonista keuhko- tai sydänsairautta)
- 2) kroonista keuhkosairautta tai synnynnäistä sydänsairautta sairastavat lapset (CLD/CHD-kohortti)

Vaatimuksena myös tässä tutkimuksessa oli, että osallistajat olivat tutkimuksen alkaessa korkeintaan 1-vuotiaita pikkulapsia, jotka eivät olleet vielä läpikäyneet ensimmäistä RSV-infektio kauttaan.

Tutkimuksen aikana kaikkia osallistujia on tarkoitettu seurata ensimmäisen RSV-infektio kauden ajan. CLD/CHD-kohorttia seurataan myös toisen RSV-kauden ajan, ja siihen otetaan mukaan 12–24 kuukautta vanhat osallistajat.

Osallistujat

MEDLEY-tutkimukseen otettiin mukaan 925 osallistujaa, jotka satunnaistettiin 2:1 suhteessa nirsevimabi- (n = 616) tai palivitsumabihaaraan (n = 309). Satunnaistaminen stratifioitiin samoin kuin Study 3 ja MELODY-tutkimuksissa eli ikäryhmän ja pallonpuoliskon mukaan. Kokonaisuudessaan satunnaistetuista osallistujista yhteensä 615 kuului ennenaikaisina syntyneiden kohorttiin ja 310 CLD/CHD-kohorttiin. Tarkemmat kuvaukset osallistujien määristä eri vaiheissa on kuvattu **liitteessä 2**.

Sekä nirsevimabi- että palivitsumabihaarassa osallistujien mediaani-ikä oli 3,5 kuukautta. Mediaani-iat olivat hoitohaaroissa samankaltaisia myös silloin, kun sitä tarkasteltiin eri hoitoryhmien sisällä; ennenaikaisina syntyneiden kohortissa mediaani-ikä oli nirsevimabihaarassa 2,9 kuukautta ja palivitsumabihaarassa 2,8 kuukautta. Vastaavat iät CLD/CHD-kohortissa olivat 4,7 ja 4,2 kuukautta. Pienin mitattu paino nirsevimabihaarassa oli 1,8 kg. Nirsevimabihaarassa tyttöjen osuus oli 48 % ja palivitsumabihaarassa 43 %. Yksityiskohtaisempi kuvaus tutkimuksen osallistujien ominaispiirteistä on esitetty **liitteessä 4**.

Interventio ja vertailuhoito

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

CLD/CHD-kohortilla tutkimus jatkui vielä toisen RSV-kauden yli, jolloin osallistujat, jotka saivat ensimmäisellä RSV-kaudella kerta-annoksen nirsevimabia, saivat uudelleen nirsevimabia (200 mg kerta-annos), jota seurasi neljä kuukausittaista lumepistosta. Osallistujat, jotka saivat ensimmäisellä kaudella palivitsumabia, satunnaistetaan 1:1 suhteessa saamaan joko 200 mg kerta-annos nirsevimabia (ja neljä kuukausittaista lumepistosta) tai 15 mg/kg palivitsumabia kerran kuukaudessa viiden kuukauden ajan.

Seuranta-aika

Tutkimuksesta ei ole julkaistu lopullisia tuloksia, mutta EMA:n arviointiraportissa todetaan, että 150 päivän seuranta-ajan oli suorittanut 95 % nirsevimabihaaran ja 96 % palivitsumabihaaran osallistujista. Koko ensimmäisen RSV-infektiokauden oli kuitenkin EMA:n arviointiraportin aikaan läpikäynyt vasta 40 % nirsevimabi- ja 39 % palivitsumabihaaran osallistujista. (16)

Lopputulospöytäkirjat

Ensisijainen lopputulospöytäkirja MEDLEY-tutkimuksessa oli nirsevimabin turvallisuus ja sen vertautuminen palivitsumabiin. Toissijaisena lopputulospöytäkirjana oli lääkärikäyntiin johtaneen RS-viruksen aiheuttaman liittyvän alahengitystieinfektion ilmaantuvuus 150 päivän seuranta-ajan aikana. Muut tehoon liittyvät tulospöytäkirjat olivat toissijaisia tai eksploraatiivisia tulospöytäkirjoja. Lisäksi farmakokinetiikkaa tutkittiin seeruminäytteiden avulla yhtenä lopputulospöytäkirjana sekä nirsevimabin että palivitsumabin osalta.

Diagnoosi RS-viruksen aiheuttamasta alahengitystieinfektiosta perustui MEDLEY-tutkimuksessa samoihin kriteereihin kuin Study 3 ja MELODY-tutkimuksissa, mutta lisäksi kriteeristöön lisättiin CLD/CHD-kohortin osalta myös vaihtoehto, että osallistujalle jouduttiin määräämään uusia lääkkeitä tai korotettuja lääkemääriä näiden sairauksien hoitoon.

3.2 Nirsevimabin vaikutus lopputuloksiin

3.2.1 Nirsevimabin ja lumeen vertailu

RS-viruksen aiheuttamat alahengitystieinfektiot

Sekä Study 3 että MELODY-tutkimuksen ensisijainen lopputulosmuuttuja oli RS-viruksen aiheuttama lääkärikäyntiin johtanut alahengitystieinfektio 150 päivän kuluessa pistoksen antamisesta. Molemmissa tutkimuksissa löydökset viittaavat siihen, että nirsevimabiannoksella on sairastumisriskiä alentava vaikutus suhteessa lumeeseen; ennenaikaisina syntyneillä todettujen RSV-tapausten määrä oli 25/969 (2,6 %) nirsevimabihaarassa ja 46/484 (9,5 %) lumehaarassa (Study 3) ja terveillä, täysiaikaisina syntyneillä vastaavat esiintyvyyssluvut olivat 12/994 (1,2 %) ja 25/496 (5 %) (MELODY-tutkimuksen ensisijainen kohortti). Suhteellisen riskin pieneneminen (RRR) 150 päivän ajan nirsevimabiannoksen jälkeen oli Study 3 -tutkimuksessa tällöin 70,1 % (p-arvo < 0,0001) ja MELODY-tutkimuksessa 74,5 % (p-arvo < 0,0001) verrattuna lumeeseen (**taulukko 3**). Kun tarkasteltiin MELODY-tutkimuksen kaikkia osallistujia (sekä ensisijainen että toinen kohortti), RRR-arvo oli hyvin samankaltainen kuin ensisijaisella kohortilla; nirsevimabin teho RS-viruksen aiheuttamia alahengitystieinfektioita vastaan oli 76,4 % (20). Saman suuntaisia tuloksia saatiin, kun mistä tahansa syystä johtuvia alahengitystiesairauksia (RRR: 38,2 %).

Huomioitavaa on, että Study 3 -tutkimuksessa kaikki osallistujat saivat painostaan riippumatta nirsevimabin osalta 50 mg annoksen. Vähintään 5-kiloisten osallistujien osalta tämä on heidän painoonsa nähden valmisteyhteenvedon mukaista suositusannostusta (100 mg) alhaisempi annos. Tämän takia lopputulosmuuttujia on vertailtu myös yhdistäen Study 3 -tutkimuksen alle 5-kiloisten aineisto ja MELODY-tutkimuksen aineisto, jolloin mukana ovat vain yhteenvedon mukaisen suositusannoksen saaneet osallistujat (19). Tämän osallistujajoukon osalta 19/1 564 (1,2 %) nirsevimabiannoksen ja 51/786 (6,5 %) lumetta saaneista todettiin RS-viruksen aiheuttama lääkärikäyntiin johtanut alahengitystieinfektio 150 päivän kuluessa pistoksen antamisesta. RRR-arvo oli tällöin 79,5 % (p-arvo < 0,0001).

Sairaalahoidon tarve RS-viruksen aiheuttaman alahengitystieinfektion takia

Study 3 ja MELODY-tutkimusten toissijainen lopputulosmuuttuja oli RS-viruksen aiheuttamasta alahengitystieinfektiosta johtuva sairaalahoidon tarve 150 päivän kuluessa annoksesta. Tulosten mukaan oli viitteitä siitä, että nirsevimabiannoksella on sairaalahoidon tarvetta alentava vaikutus suhteessa lumeeseen; ennenaikaisina syntyneistä RSV-infektion takia sairaalahoitoa tarvitsi 8/969 (0,8 %) nirsevimabiannoksen ja 20/484 (4,1 %) lumetta saaneista (Study 3). RRR oli Study 3 -tutkimuksessa 78,4 % (p-arvo = 0,0002). Terveistä, täysiaikaisina syntyneistä RSV-infektion takia sairaalahoitoa tarvitsi 6/994 (0,6 %) nirsevimabihaaran ja 8 (1,6 %) lumehaaran osallistujista (MELODY). RRR-arvo oli 62,1 % verrattuna lumeeseen, mutta tilastollista merkitsevyyttä ei saavutettu. Study 3 ja MELODY-tutkimusten tuloksia esitellään toissijaisen lopputulosmuuttujan osalta toisistaan erillään **taulukossa 3**.

Kun Study 3 -tutkimuksen alle 5-kiloisten aineisto ja MELODY-tutkimuksen aineisto yhdistettiin, 9/1 564 (0,6 %) nirsevimabiannoksen ja 21/786 (2,7 %) lumetta saaneesta tarvitsi sairaalahoitoa RSV-infektion seurauksena 150 päivän seuranta-aikana. Tällöin RRR-arvoksi saatiin 77,3 % (p-arvo = 0,0002). MELODY-tutkimuksen kaikkien (sekä ensisijaisen että toisen kohortin) osallistujien osalta 9/2009 (0,4 %) nirsevimabi- ja 20/1003 (2,0 %)

lumehaaran osallistujista sai sairaalahoitoa vaativan RS-viruksen aiheuttaman alahengitystieinfektion (RRR = 76,8 %). Vastaavasti sairaalahoitoa vaativien, mistä tahansa syystä johtuvien alahengitystieinfektioiden RRR-arvo oli 38,9 %.

RS-viruksen aiheuttama erittäin vakava alahengitystieinfektio

Eksploratiivisena lopputulosmuuttujana oli sekä Study 3 että MELODY-tutkimuksessa RS-viruksen aiheuttamat erittäin vakavat alahengitystieinfektio tapaukset, joissa sairastuneille annettiin sairaalahoitossa lisähappea tai laskimonsisäistä nesteytystä. Study 3 - tutkimuksessa 4/969 (0,4 %) nirsevimabi- ja 16/484 (3,3 %) lumehaaran osallistujista sai erittäin vakavan RS-viruksen aiheuttaman alahengitystieinfektion (RRR = 87,5 %) ja MELODY-tutkimuksen ensisijaisessa kohortissa vastaavat luvut olivat 5/994 (0,5 %) ja 7/496 (1,4 %) nirsevimabi- ja lumehaarojen osalta (RRR = 64,2 %).

Kun vain suositusannoksen saaneet osallistujat Study 3 ja MELODY-tutkimuksista otettiin mukaan arvioon, saatiin vastaavaksi RRR-arvioksi 86,0 % (p-arvo < 0,0001). MELODY-tutkimuksen kaikkien (sekä ensisijaisen että toisen kohortin) osallistujien osalta 7/2009 (0,3 %) nirsevimabi- ja 17/1003 (1,7 %) lumehaaran osallistujista sai erittäin vakavan RS-viruksen aiheuttaman alahengitystieinfektion (RRR = 78,6 %).

Taulukko 3. Yhteenveto keskeisistä Study 3 ja MELODY-tutkimusten tuloksista 150 päivän seuranta-ajan aikana ITT-populaatiossa (16).

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

^aMELODY-tutkimuksen osalta taulukossa on esitetty tulokset ensisijaisen kohortin osalta.

^bAineiston imputointia, eli puuttuvan tiedon paikkausta, käytettiin arvioimaan esiintyvyyksiä osallistujilla, joilla ei todettu tapahtumaa ja joita ei seurattu 150 päivän ajan.

^cRRR nirsevimabiannoksen jälkeen suhteessa lumeeseen ja siihen liittyvä p-arvo on laskettu Poisson-regressiomallilla (robustin varianssin kanssa). LV: luottamusväli; RRR: suhteellisen riskin pieneminen (relative risk reduction).

3.2.2 Nirsevimabin ja palivitsumabin vertailu

RS-viruksen aiheuttamat alahengitystieinfektiot

MEDLEY-tutkimuksen osalta alustavia tuloksia on saatavilla ensimmäiseltä RSV-kaudelta (16). Tulosten perusteella yksi nirsevimabiannos ja kuukausittaiset annokset palivitsumabia tuottavat samantasoisien suojan RS-virusta vastaan sekä ennenaikaisina syntyneille että keuhko- ja sydänsairauksista kärsiville (**taulukko 4**). Tilastollisia vertailuja ei alustavien tulosten pohjalta ole tehty vaan tulokset ovat vain deskriptiivisiä.

Sairaalahoidon tarve RS-viruksen aiheuttaman alahengitystieinfektion takia

MEDLEY-tutkimuksen tulosten perusteella RS-viruksen aiheuttamasta alahengitystieinfektiosta johtuva sairaalahoidon tarve 150 päivän kuluessa pistoksen antamisesta oli samansuuruisella tasolla nirsevimabi- ja palivitsumabihaarojen osallistujilla (**taulukko 4**). Tämä koski sekä ennenaikaisina syntyneitä että keuhko- ja sydänsairauksista kärsiviä (CLD/CHD-kohorttia).

Taulukko 4. Yhteenveto MEDLEY-tutkimuksen keskeisistä tuloksista ensimmäisen RSV-kauden aikana ITT-populaatiossa (16).

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

	Osallistujien määrä (%)					
	Kaikki		Ennenaikaisina syntyneet		CLD/CHD	
	Nirsevi-mabihaara (n = 616)	Palivitsumabihaara (n = 309)	Nirsevi-mabihaara (n = 407)	Palivitsumabihaara (n = 208)	Nirsevi-mabihaara (n = 209)	Palivitsumabihaara (n = 101)
RSV B	0	2 (0,6)	0	0	0	2 (2,0)
151–360 päivän aikana 1. annoksesta ^a	1/593 (0,2)	0/293	1/389 (0,3)	0/198	0/204	0/95
RSV A	1/593 (0,2)	0/293	1/389 (0,3)	0/198	0/204	0/95
RSV B	0/593	0/293	0/389	0/198	0/204	0/95
≤ 360 päivän aikana 1. annoksesta	3 (0,5)	2 (0,6)	1 (0,2)	0	2 (1,0)	2 (2,0)
RSV A	3 (0,5)	0	1 (0,2)	0	2 (1,0)	0
RSV B	0	2 (0,6)	0	0	0	2 (2,0)

^aNimittäjänä tutkimuksen hoitoaiepopulaation (ITT) osallistujat, joita seurattiin vähintään 150 päivän ajan annoksen saamisen jälkeen. **CLD/CHD**: kroonista keuhko- tai sydänsairautta sairastavat

3.3 Alaryhmäanalyysit

Alaryhmäanalyysit tehtiin arvioimalla muun muassa osallistujien sijainnin (pallonpuolisko), iän, sukupuolen, etnisen taustan, painon ja gestaatioiän vaikutusta lääkärikäyntiin johtaneiden RS-viruksen aiheuttamien alahengitystieinfektioiden ilmaantuvuuteen. Tarkemmat tulokset vertailuista Study 3 ja MELODY-tutkimusten osalta löytyvät liitteistä 5 ja 6. Study 3 -tutkimuksessa oli viitteitä siihen, että alhaisempi ikä ja paino annoksen antamisen aikaan on nirsevimabin osalta tehokkaampaa. MELODY-tutkimuksessa taas oli viitteitä, että nirsevimabin teho oli heikompi lapsilla, joilla on alhainen syntymäpaino (≤ 2,5 kg). Löydöksissä on kuitenkin huomioitava ensinnäkin suositusannoksista poikkeavat nirsevimabiannokset Study 3 -tutkimustuloksissa ja lisäksi se, että tilastollista merkitsevyyttä ei saavutettu missään alaryhmien vertailuissa. Vahvaa näyttöä eri alaryhmien osalta ei siten ole saatu.

3.4 Turvallisuus

Tuloksia nirsevimabin turvallisuudesta on saatu kolmesta pivotaalitutkimuksesta (Study 3, MELODY ja MEDLEY), joissa nirsevimabia annettiin 50 mg tai 100 mg annoksella yhteensä 2 569 pikkulapselle heidän ensimmäisenä RSV-kautenaan.

Study 3 ja MELODY-tutkimusten turvallisuustuloksia on esitetty kahdesta populaatiosta: kaikki tutkimukseen osallistuneet lapset (all safety pool) ja tämän alaryhmä eli lapset, jotka saivat nirsevimabia valmisteyhteenvedon mukaisella annostuksella (50 mg < 5 kg painavat tai 100 mg ≥ 5 kg painavat) (proposed dose safety pool). Tässä esitellään pääosin tuloksia koko turvallisuuspopulaatiosta (all safety pool). Lisäksi erikseen esitetään nirsevimabin turvallisuustuloksia MEDLEY-tutkimuksesta palivitsumabiin verrattuna erittäin ennenaikaisesti syntyneillä ja kroonista keuhkosairautta tai synnynnäistä sydänsairautta

sairastavilla lapsilla (CLD/CHD-kohortti). MEDLEY-tutkimuksessa vähintään yhden pistoksen nirsevimabia sai 614 lasta ja palivitsumabia 304 lasta. Palivitsumabihaarassa 90 % tutkimukseen osallistuneista sai kaikki 5 annosta.

Study 3 -tutkimuksen lopullisesta analyysistä ja MELODY-tutkimuksen primäärianalyysistä on saatavilla turvallisuustietoja 361 päivän ajalta. MEDLEY-tutkimuksen primäärianalyysistä on saatavilla turvallisuustietoja pikkulapsista, joista seurattiin ensimmäisen RSV-kauden aikana vähintään 150 päivää pistoksen jälkeen.

Yhteenveto Study 3 ja MELODY-tutkimuksissa esiintyneistä haitoista on esitetty **taulukossa 5** ja MEDLEY-tutkimuksessa esiintyneistä haitoista **taulukossa 6**.

Fimean kliinisen asiantuntijan yhteenveto arvioitavan hoidon turvallisuudesta on, että nirsevimabiin ei ole tutkimuksissa yhdistetty hoitoon liittyviä vakavia haittatapahtumia. Haittatapahtumajakauma on verrattuna palivitsumabin kaltainen ja kummallakaan lääkkeellä ei todettu hoitoon liittyviä vakavia haittatapahtumia.

Taulukko 5. Yhteenveto Study 3 ja MELODY-tutkimusten aikana ilmenneistä haittatapahtumista koko populaatiossa (16).

	Nirsevimabihaara (n = 1 955) n (%)	Lumehaara (n = 970) n (%)
Tutkimusten aikana ilmenneet haittatapahtumat		
Vähintään yksi haittatapahtuma	1 697 (87)	842 (87)
Vaikea, henkeä uhkaava tai kuoleman aiheuttava haittatapahtuma (aste 3–5)	113 (5,8)	81 (8,4)
Vakava haittatapahtuma (SAE)	175 (9,0)	117 (12)
Kuolemaan johtanut haittatapahtuma (aste 5)	5 (0,3)	3 (0,3)
Tutkittavaan valmisteeseen liittyvät haittatapahtumat		
Vähintään yksi haittatapahtuma	32 (1,6)	17 (1,8)
Vaikea, henkeä uhkaava tai kuoleman aiheuttava haittatapahtuma (aste 3–5)	1 (< 0,1)	0
Vakava haittatapahtuma (SAE)	0	0

Haittatapahtuman vaikeusaste: 1 = lievä, 2 = kohtalainen, 3 = vaikea, 4 = henkeä uhkaava, 5 = kuoleman aiheuttava haittatapahtuma.

SAE: Vakava haittatapahtuma (serious adverse event): Lääkevalmisteen aiheuttama kuolemaan johtava, henkeä uhkaava, sairaalahoitoon aloittamista tai jatkamista vaativa, pysyvään tai merkittävään toimintaesteisyyteen tai -kyvyttömyyteen johtava vaikutus tai synnynnäinen anomalia tai epämuodostuma (Direktiivi 2001/83/EY).

Taulukko 6. Yhteenveto MEDLEY-tutkimusten aikana ilmenneistä haittatapahtumista koko tutkimuspopulaatiossa 360 päivää ensimmäisen nirsevimabi- tai palivitsumabiannosten jälkeen (16).

	Nirsevimabihaara (n = 614) n (%)	Palivitsumabihaara (n = 304) n (%)
Hoidon aikana ilmenneet häiritäapahtumat		
Vähintään yksi häiritäapahtuma	416 (68)	206 (68)
Vaikea, henkeä uhkaava tai kuoleman aiheuttava häiritäapahtuma (aste 3–5)	44 (7,2)	20 (6,6)
Vakava häiritäapahtuma (SAE)	68 (11)	31 (10)
Kuolemaan johtanut häiritäapahtuma (aste 5)	5 (0,8)	1 (0,3)
Hoitoon liittyvät häiritäapahtumat		
Vähintään yksi häiritäapahtuma	10 (1,6)	6 (2,0)
Vaikea, henkeä uhkaava tai kuoleman aiheuttava häiritäapahtuma (aste 3–5)	0	0
Vakava häiritäapahtuma (SAE)	0	0

Häiritäapahtuman vaikeusaste: 1 = lievä, 2 = kohtalainen, 3 = vaikea, 4 = henkeä uhkaava, 5 = kuoleman aiheuttava häiritäapahtuma.

SAE: Vakava häiritäapahtuma (serious adverse event): Lääkevalmisteen aiheuttama kuolemaan johtava, henkeä uhkaava, sairaalahoidon aloittamista tai jatkamista vaativa, pysyvään tai merkittävään toimintaesteisyyteen tai -kyvyttömyyteen johtava vaikutus tai synnynnäinen anomalia tai epämuodostuma (Direktiivi 2001/83/EY).

3.4.1 Yleisimmät häiritäapahtumat

Yleisimpiä häiritäapahtumaryhmiä olivat Study 3 ja MELODY-tutkimuksissa infektiot ja infestaatiot (75,1 % nirsevimabihaarassa ja 77,5 % lumehaarassa), iho- ja ihonalaiskudoksen oireet (29,6 % ja 29,2 %) sekä ruoansulatuskanavan oireet (28,3 % ja 29,2 %).

Study 3-tutkimuksessa useimmat häiritäapahtumat olivat asteen 1–2 haittoja. Vähintään asteen 3 haittoja raportoitiin 8 %:lla nirsevimabihaarassa ja 12,5 %:lla lumehaarassa. Yleisimmät häiritäapahtumat Study 3 -tutkimuksessa olivat ylähengitystieinfektio (esiintyvyys 40,8 % nirsevimabi- ja 35,5 % lumehaarassa), nenänielun tulehdus (esiintyvyys 16,9 % nirsevimabi- ja 19,6 % lumehaarassa), gastroenteriitti (esiintyvyys 12,6 % nirsevimabi- ja 9,6 % lumehaarassa) ja kuume (esiintyvyys 11,5 % nirsevimabi- ja 13,4 % lumehaarassa). Tarkemmat erittelyt yleisimmistä häiritäapahtumista on esitetty **liitetaulukossa 7**. MEDLEY-tutkimuksen yleisimmät häiritäapahtumat ensimmäisen RSV-kauden aikana alaryhmien mukaan on esitetty **liitetaulukossa 8**.

3.4.2 Vakavat häiritäapahtumat

Study 3 ja MELODY-tutkimuksissa lumehaarassa havaittiin hieman enemmän vakavia häiritäapahtumia verrattuna nirsevimabihaaraan (12,1 % vs. 9,0 % osallistujaa). Yksikään vakava häiritäapahtuma ei ollut hoitoon liittyvä.

MEDLEY-tutkimuksessa nirsevimabihaarassa havaittiin hieman enemmän vakavia häiritäapahtumia verrattuna palivitsumabihaaraan koko tutkimuspopulaatiossa (11,1 % vs. 10,2 %) sekä ennenaikaisesti syntyneiden kohortissa (6,9 % s. 5,3 %). CHD/CLD-kohortissa vakavien häiritäapahtumien määrä oli suurempi kuin ennenaikaisestisyntyneiden kohortissa

ja näitä havaittiin hieman vähemmän nirsevimabihaarassa verrattuna palivitsumabihaaraan (19,2 % vs. 20,4 %).

3.4.3 Kuolemat

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

3.4.4 Erityisen mielenkiinnon kohteena olevat haittatapahtumat (AESI)

Koska nirsevimabi on monoklonaalinen vasta-aine, erityisen mielenkiinnon kohteena olevat haittatapahtumat (AESI) olivat hypersensitiivisyys (mukaan lukien anafylaksia), immunokompleksitauti (immune complex disease) ja trombosytopenia.

Study 3 ja MELODY-tutkimuksissa erityisen mielenkiinnon kohteena olevia haittoja tutkijan arvioimana havaittiin yhtä paljon nirsevimabi- ja lumehaaroissa ja niiden ilmaantuvuus oli vähäistä (0,3 % osallistujista). Sen sijaan MedDRA²-koodiston mukaisia AESI-haittoja havaittiin Study 3 ja MELODY-tutkimuksissa 26 %:lla koko turvallisuuspopulaatiosta nirsevimabi- ja lumehaaroissa. Hypersensitiivisyysreaktioita havaittiin 25 %:lla lapsista nirsevimabihaarassa ja 26 %:lla lumehaarassa. Trombosytopeniaa havaittiin 1 %:lla lapsista nirsevimabihaarassa ja 0,5 %:lla lumehaarassa.

MEDLEY-tutkimuksessa havaittiin hieman enemmän erityisen mielenkiinnon kohteena olevia haittoja tutkijan arvioimana nirsevimabihaarassa verrattuna palivitsumabihaaraan koko populaatiossa sekä ennenaikaisesti syntyneiden kohortissa ja CLD/CHD-kohortissa. MedDRA-koodiston mukaan erityisen mielenkiinnon kohteena olevia haittoja havaittiin nirsevimabihaarassa 17,6 %:lla lapsista ja palivitsumabihaarassa 14,1 %:lla. Hypersensitiivisyysreaktioita todettiin 16,9 %:lla nirsevimabihaarassa ja 13,8 %:lla palivitsumabihaarassa. Vastaavasti trombosytopeniaa todettiin 0,8 %:lla nirsevimabi- ja 0,3 %:lla palivitsumabihaarassa. CLD/CHD-kohortissa erityisen mielenkiinnon kohteena olevien haittojen määrä oli kaksinkertainen nirsevimabihaarassa verrattuna palivitsumabihaaraan (23 % vs. 11 %).

3.4.5 Turvallisuus iän mukaan

Study 3 ja MELODY-tutkimuksissa yhteensä 358 lasta kuului vastasyntyneiden populaatioon (< 28 vuorokauden ikäinen satunnaistamisen aikaan). Tässä populaatiossa haittatapahtumien ilmaantuvuus oli samankaltainen kummassakin haarassa, mutta nirsevimabihaarassa raportoitiin hieman enemmän vakavia haittatapahtumia verrattuna lumehaaraan (14,5 % nirsevimabihaarassa vs. 12,0 % lumehaarassa). Tutkimuksen stratifiointissa käytettyjen ikäryhmien (≤ 3 kk, > 3 kk - ≤ 6 kk, > 6 kk) välillä ei havaittu eroja haittatapahtumien ilmaantuvuudessa.

² Medical Dictionary for Regulatory Activities

3.4.6 Immunologiset hättatapahtumat

Study 3 ja MELODY-tutkimuksissa 5,9 % lapsista nirsevimabihaarassa ja 2,3 % lumehaarassa olivat lääkevasta-ainepositiivisia (ADA) tutkimusten alkamisesta 361 päivän seurantaan. Yksin MELODY-tutkimuksessa vastaavat luvut olivat 6,1 % nirsevimabihaarassa 1,1 % ja lumehaarassa. MEDLEY-tutkimuksessa lapsista (joista oli näyte) 2,1 % nirsevimabi- ja 5,2 % palivitsumabihaarassa olivat ADA-positiivisia tutkimusten alkamisesta 361 päivän seurantaan. Lapsilla, joilla lääkevasta-aineita havaittiin, ei ollut eroa hättävähäikutuksissa verrattuna lapsiin ilman lääkevasta-aineiden esiintymistä.

Fimean kliininen asiantuntija painottaa, että MELODY-tutkimuksen tulosten mukaan puolen vuoden kohdalla (päivä 151) lääkevasta-aineilla ei havaittu olevan merkitystä nirsevimabipitoisuuteen, konsentraation ollessa sama lapsilla, joilla lääkevasta-aineet olivat mitattavissa ja lapsilla, joilla lääkevasta-aineita ei havaittu. Vuoden kohdalla (päivä 361) lapsilla, joilla lääkevasta-aineita esiintyi, nirsevimabipitoisuudet olivat kuitenkin matalimpia kuin lapsilla, joilla lääkevasta-aineita ei havaittu. (18)

3.5 Meneillään olevat tutkimukset

Meneillään olevia tutkimuksia nirsevimabin tehosta RSV-infektion ennaltaehkäisyssä etsittiin ClinicalTrials.gov-tietokannasta. Tarkemmat hakukriteerit on esitetty **liitteessä 9**. Jo esitellyistä tutkimuksista MELODY- ja MEDLEY-tutkimukset ovat päättyneet vuonna 2023. Tietokannasta tunnistettiin lisäksi kolme muuta meneillään olevaa tutkimusta nirsevimabin turvallisuudesta ja tehosta.

Meneillään olevista tutkimuksista MUSIC-tutkimus käsittelee nirsevimabin turvallisuutta immuunipuutteisilla lapsilla ja CHIMES-tutkimuksessa arvioidaan nirsevimabin tehoa RSV-infektion aiheuttaman alahengitystieinfektion ehkäisyssä Kiinassa syntyneiden osalta. HARMONIE-tutkimuksessa arvioidaan ensisijaisesti nirsevimabin tehoa RSV-infektion aiheuttaman alahengitystieinfektion sairaalahoidon ehkäisyssä. HARMONIE-tutkimukseen rekrytoitiin yhteensä 8 058 osallistujaa ja se toteutetaan kansainvälisesti, joten tämän tutkimuksen osalta käyttöaiheeseen on mahdollista saada uutta, tarkempaa tietoa nirsevimabin tehosta RSV-infektiosta johtuvan sairaalahoidon ehkäisyn osalta. Huolimatta siitä, että tutkimuksen alkuperäistä rekrytointitavoitetta (n = 28 860) ei saavutettu, tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma saavutti tilastollisen merkittävyyden (Primary analysis, Primary endpoint). Alustavia tuloksia HARMONIE-tutkimuksesta on esitetty ESPID-kongressissa toukokuussa 2023 ja niiden mukaan nirsevimabin teho sairaalahoidon vaativalle RSV-infektion aiheuttamalle alahengitystieinfektioon vastaan oli 83,2 % ja hyvin vakavaa tautimuotoa vastaan 75,7 % (23). MUSIC-tutkimuksen ECCMID-kongressissa esitetyt tulokset viittaavat siihen, että nirsevimabi on hyvin siedetty myös immuunipuutteisilla lapsilla (24).

Nirsevimabin lisäksi myös muita lääkevalmistetutkimuksia on käynnissä RSV-infektion ehkäisyyn pikkulapsilla. ClinicalTrials.gov-tietokannan hakutulosten pohjalta edelleen kehitteillä ovat klesrovimabi (MK-1654) ja RSVpreF-valmisteet. Klesrovimabi on nirsevimabin tapaan pikkulapsille pistoksena annettava monoklonaalinen vasta-aine, jonka tehoa tutkitaan parhaillaan sekä terveillä että RSV-riskiryhmiin kuuluvilla osallistujilla faasien IIb/III ja III tutkimuksissa ([NCT04767373](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04767373) ja [NCT04938830](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04938830)). Ensisijaisten muuttujien osalta tiedonkeruiden odotetaan valmistuvan vuosien 2024–2025 aikana. RSVpreF sen sijaan on odottavalle äidille annettava rokote, jonka tehoa vastasyntyneiden ja pikkulasten RSV-

tapausten ehkäisyssä on tutkittu faasin III pivotaalitutkimuksessa ([NCT04424316](#)) (25). Sille on myönnetty hiljattain myyntilupa tälle käyttöaiheelle sekä Euroopassa (21.7.2023) että USA:ssa (21.8.2023).

3.6 Pohdinta

Nirsevimabin vaikuttavuutta ja turvallisuutta on tutkittu erilaisten alle 1-vuotiaiden lapsiryhmien osalta tässä raportissa esitettyjen tutkimusten kautta. Terveet, täysiaikaisina (35⁺⁰ raskausviikosta eteenpäin) syntyneet (MELODY), terveet, ennenaikaisina (29⁺⁰ ja 34⁺⁶ raskausviikon välillä) syntyneet (Study 3) ja ennenaikaisina (korkeintaan 34⁺⁶ raskausviikolla, mukaan lukien alle 29⁺⁰ raskausviikolla) syntyneet ja kroonista keuhkosairautta tai synnynnäistä sydänsairautta sairastavat (MEDLEY) lapsiryhmät on katettu tutkimuksissa.

Tulosten mukaan nirsevimabiannoksella on RS-viruksen aiheuttaman alahengitystieinfektion osalta sairastumisriskiä ja sairaalahoidon tarvetta alentava vaikutus suhteessa lumeeseen ensimmäisen 150 päivän jälkeen pistoksesta. MELODY-tutkimuksen osalta sairaalahoidon tarpeen lasku ei tosin nirsevimabihaarassa ollut tilastollisesti merkitsevä. Tulosten tulkintaa ja vertailua eri ryhmien välillä hankaloittaa kuitenkin useampi tekijä. Study 3 -tutkimuksen nirsevimabin annostelua ei määritetty painon mukaan, joka osaltaan rajoittaa tulosten kattavuutta. Tämä koskee myös yhdistetyistä aineistoista (Study 3 ja MELODY) saatuja tuloksia, jotka tulisi EMA:n raportin mukaan tulkita vain tukea antaviksi. Lisäksi MELODY-tutkimus sijoittui Covid-19-pandemia-aikaan, jolloin RSV-infektioiden määrä oli, todennäköisesti rajoitusten takia, pienempi ja ihmisten terveydenhuollon käyttö muuttui. On vaikea arvioida, miten nämä muutokset vaikuttivat kansainväliseen MELODY-tutkimukseen ja siitä saatuihin aineistoihin.

EMA painotti myös raportissaan, että maakohtaiset ja alueelliset terveydenhuollon erot voivat myös osaltaan vaikuttaa sairaalahoidon tarpeen arviointiin. Tästä syystä eksploraatiivinen lopputulosmuuttuja, eli RS-viruksen aiheuttamat erittäin vakavat alahengitystieinfektiot asetettiin merkittävään asemaan. Study 3 ja MELODY-tutkimusten tulokset viittasivat nirsevimabihaarassa alentuneeseen riskiin saada erittäin vakava alahengitystieinfektio RSV-infektion yhteydessä. MELODY-tutkimuksessa tulokset eivät tosin olleet tilastollisesti merkitseviä.

Minkä tahansa asteisia haittatapahtumia havaittiin Study 3 ja MELODY-tutkimuksissa yhtä paljon nirsevimabi- ja lumehaarassa. Vastaavasti vaikeita, henkeä uhkaavia tai kuoleman aiheuttaneita haittoja havaittiin hieman enemmän lumehaarassa verrattuna nirsevimabihaaraan. Yleisimpiä haittatapahtumaryhmiä olivat Study 3 ja MELODY-tutkimuksissa infektiot ja infestaatiot, iho- ja ihonalaiskudoksen oireet sekä ruoansulatuskanavan oireet. Erityisen mielenkiinnon kohteena olevista haitoista hypersensitiivisyysreaktioita havaittiin 25 % lapsella nirsevimabihaarassa ja 26 %:lla lumehaarassa.

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

MEDLEY-tutkimuksessa minkä tahansa asteisia ja vakavia haittatapahtumia havaittiin yhtä paljon nirsevimabi- ja palivitsumabihaarassa. Hoitoon liittyviä haittatapahtumia havaittiin hieman enemmän palivitsumabihaarassa verrattuna nirsevimabihaaraan.

4 Kustannukset ja kustannusvaikuttavuus

Kustannusvaikuttavuuden arviointi perustuu myyntiluvan haltijan Fimealle toimittamiin staattisiin päätösanalyttisiin malleihin, joissa verrataan erilaisten nirsevimabin avulla toteutettavien immunisointistrategioiden kustannuksia nykyisen käytännön kustannuksiin. Nykykäytännössä ei tavoitella laajamittaista RSV-immunisointia vaan palivitsumabia käytetään ainoastaan hyvin rajatusti sitä koskevien suositusten mukaan.

Kuvaus myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin menetelmistä ja siihen liittyvistä tuloksista esitetään **luvuissa 4.1 ja 4.2**. Fimean kommentit myyntiluvan haltijan analyysiin ja tuloksiin ovat **luvussa 4.3**. Lisäksi esitetään Fimean skenaarioanalyysijä nirsevimabihoidon kustannusvaikuttavuudesta myyntiluvan haltijan malliin pohjautuen (**luku 4.4**).

4.1 Myyntiluvan haltijan analyysissä käytetyt menetelmät

Myyntiluvan haltijan lähestymistapa kustannusvaikuttavuuden arviointiin on kuvattu lyhyesti **taulukossa 7**.

Taulukko 7. Yhteenveto myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysissä käytetyistä menetelmistä.

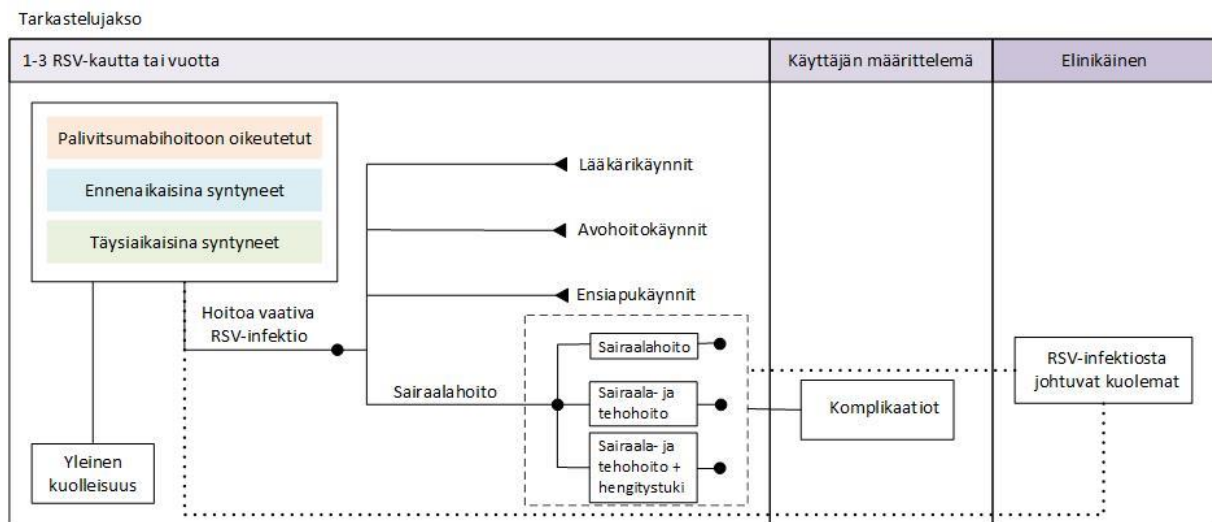
Arvioinnin rajaus	
Väestö	Vastasyntyneet ja imeväisikäiset lapset ensimmäisen RSV-kauden aikana. Tutkittava populaatio on jaettu kolmeen alaryhmään: 1) palivitsumabihoitoon oikeutetut RSV-riskiryhmäläiset 2) ennenaikaisina (33 ⁺⁰ -36 ⁺⁶ raskausviikolla) syntyneet 3) täysiaikaisina (vähintään 37 ⁺⁰ raskausviikolla) syntyneet
Arvioitava lääkehoito	Nirsevimabi
Vertailuhoito	Nykyinen immunisointistrategia, eli: 1) palivitsumabihoito siihen oikeutetuille, RSV-riskiryhmään kuuluville 2) ei ennaltaehkäisevää hoitoa muihin ryhmiin kuuluville
Lopputulokset	Lääkäri-, avohoito- ja ensiapukäyntien, sairaalahoidon ja komplikaatioiden määrät ja kustannukset, laatu painotetut elinvuodet (QALY), inkrementaalinen kustannusvaikuttavuus (ICER)
Menetelmät	
Taloudellisen arvioinnin menetelmä	Kustannusutiliteettianalyysi (€/QALY)
Näkökulma	Terveydenhuollon maksaja
Mallin rakenne	Staattinen päätösanalyttinen malli
Diskonttokorko	3 %

Arvioinnin rajaus	
Tarkasteluajanjakso	Yksi RSV-infektiokausi
Aikahorisontti	Elinaika
Herkkyysanalyysit	Yksisuuntainen deterministinen herkkyysanalyysi, probabilistinen herkkyysanalyysi sekä skenaarioanalyysit

4.1.1 Mallin rakenne

Myyntiluvan haltijan toimittama malli on staattinen päätösanalyysimalli, jossa vastasyntyneiden ja imeväisikäisten lasten RSV-infektioiden määrää mallinetaan yhden RSV-kauden ajan (**kuvio 1**). Malli mahdollistaa kuitenkin seurannan tarvittaessa korkeintaan kolmen RSV-kauden tai vuoden ajalta. Mallin avulla pystytään vertailemaan eri RSV-immunisointistrategioita ja tarkastelemaan niiden tuloksena kertyneitä infektiomääriä sekä niistä aiheutuvia kuluja.

Lapset tulevat malliin syntymäkuukausiensa mukaan ja jokaista kuukausikohorttia seurataan erikseen joko RSV-kauden tai vuoden ajan. Oletuksena on, että RSV-infektiokausi kestää marraskuun alusta maaliskuun loppuun ja mallinnus voidaan tehdä joko koko vastasyntyneiden ja imeväisikäisten populaatiolle tai vain valitulle alaryhmälle. Lapset saavat mallissa määritellyn immunisointistrategian mukaisen estohoidon RSV-infektiota vastaan ja lääkäri-, avohoito- ja ensiapukäyntien sekä sairaalahoitojaksojen tarve mallinetaan. Laaturapainotettujen elinvuosien (quality-adjusted life year, QALY) menetykset ja immunisoinnista ja hoidosta aiheutuvat kustannukset arvioidaan jokaiselle immunisointistrategialle. Näiden pohjalta arvioidaan jokaiselle nirsevimabistrategialle vastaava inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) vertailuhoitoon, eli nykykäytäntöön, verrattuna.



Kuvio 1. Myyntiluvan haltijan toimittaman mallin rakenne. Tuotettu ja suomennettu myyntiluvan haltijan toimittaman kuvion pohjalta.

4.1.2 Mallissa tarkasteltava populaatio

Myyntiluvan haltijan toimittamassa mallissa tarkasteltava alle vuoden ikäisten lasten kohdepopulaatio oli jaettu kolmeen alaryhmään:

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

Myyntiluvan haltijan käyttämä Suomen lukuihin pohjautuva aineisto ei mahdollistanut rajausta täydellisesti kliinisiä tutkimuksia (Study 3, MELODY, MEDLEY) vastaavasti, mutta myyntiluvan haltijan mukaan erot alaryhmien määritelmässä kliinisten tutkimusten ja Suomen aineiston välillä eivät olleet merkittäviä. Ensimmäiseen ryhmään kuuluvilla RSV-infektioon liittyvät komplikaatoriskit on määritelty suuriksi, ja he ovat siten oikeutettuja palivitsumabihoitoon nykykäytänteiden mukaan.

Mallin oletuksena on lisäksi, että RSV-kauden alkaessa kaikki mallinnuksessa olevat ovat alle 1-vuotiaita ja ensimmäistä RSV-kauttaan läpikäyviä. Mallinnuksessa vastasyntyneiden ja imeväisikäisten lasten RSV-tartuntariskit ja sitä kautta RSV-tartuntojen määrät on arvioitu poimimalla luvut vuoden 2021 syntymistä Suomessa. Näistä luvuista on johdettu myös koot ja RSV-tapausten määrät eri alaryhmille. Vuoden 2021 syntyneiden määrästä (n = 49 594) ja aiempien julkaisujen pohjalta on arvioitu, että 1,60 % (794) syntyneistä olisi oikeutettuja palivitsumabihoitoon ja 4,28 % (2 123) on THL:n syntymärekisterin mukaan luokiteltava ennenaikaisina syntyneiksi, joilla ei ole kuitenkaan oikeutta palivitsumabihoitoon (26,27). Tällöin jäljelle jää 94,12 % (46 678) vastasyntyneistä, jotka luokitellaan täysiaikaisina syntyneiksi.

Kaikki alaryhmät on eroteltu lisäksi syntymäkuukauden mukaan, jotta mallissa pystytään ottamaan huomioon RSV-infektioiden aiheuttama tautitaakka eri ikäisille lapsille, eri hoitomenetelmien vaikutus sekä kausivaihtelut. Oletuksena mallissa on, että RSV-kausi kestää marraskuusta maaliskuuhun ja yksi nirsevimabiannos antaa suojaa RSV-infektioilta 5 kuukauden ajan. Siten ensimmäistä RSV-kauttaan ennen syntyneet imeväisikäiset lapset saivat tarvittaessa nirsevimabiannoksen marraskuussa RSV-kauden alussa, kun taas RSV-kauden aikana syntyneet saivat nirsevimabiannoksensa pian syntymän jälkeen. Myyntiluvan haltijan arviot tarkasteltavasta populaatiosta on kuvattu **taulukossa 8**.

Taulukko 8. Syntyneiden osuudet ja RSV-infektioiden osuus kuukausittain.

Kuukausi	Tarve immunisoinnille	Osuus koko vuoden syntymistä	Osuus koko vuoden RSV-infektioista
Huhtikuu		8,12 %	8,50 %
Toukokuu		8,25 %	4,40 %
Kesäkuu		8,71 %	1,60 %
Heinäkuu		8,74 %	0,40 %
Elokuu		8,92 %	0,20 %
Syyskuu		8,82 %	0,20 %
Lokakuu		8,41 %	0,60 %
Marraskuu	x	7,92 %	2,80 %

Kuukausi	Tarve immunisoinnille	Osuus koko vuoden syntymistä	Osuus koko vuoden RSV-infektioista
Joulukuu	x	7,52 %	13,80 %
Tammikuu	x	8,06 %	22,20 %
Helmikuu	x	7,83 %	27,10 %
Maaliskuu	x	8,70 %	18,20 %

4.1.3 Mallin immunisointistrategiat

Mallissa oli mahdollista vertailla useita toisistaan poikkeavia immunisointistrategioita keskenään. Palivitsumabin osalta strategioita on kaksi; nykyinen käytäntö, jossa vain RSV-riskiryhmään kuuluvat vastasyntyneet ja imeväisikäiset lapset saavat palivitsumabihoitoa koko RSV-kauden ajan, sekä toinen strategia, jossa vain RSV-kauden aikana syntyneet RSV-riskiryhmään kuuluvat saavat palivitsumabihoitoa RSV-kauden loppuun saakka.

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

- 1) **Strategia 1, kaikki pikkulapset:** Kaikki ensimmäistä RSV-kauttaan läpikäyvät vastasyntyneet ja imeväisikäiset lapset immunisoidaan RSV:tä vastaan. Nirsevimabiannos annetaan RSV-kauden alussa niille, jotka ovat syntyneet ennen kauden alkua ja RSV-kauden aikana syntyneet saavat annoksen synnyttyään. Myyntiluvan haltija toimitti tälle strategialle kaksi versiota; perusanalyysin (strategia 1A), jossa yhden nirsevimabiannoksen hintana oli 700 € ja lisäksi skenaarioanalyysin (strategia 1B) alennetulla nettohinnalla [REDACTED].
- 2) **Strategia 2, RSV-kaudella syntyneet ja 0–3 kuukautta vanhat:** Täysiaikaisina, korkeintaan 3 kk ennen RSV-kauden alkua syntyneet saavat nirsevimabiannoksen kauden alussa ja RSV-kauden aikana täysiaikaisina syntyneet saavat annoksen synnyttyään. Lisäksi kaikki palivitsumabihoitoon oikeutetut sekä ennenaikaisina syntyneet saavat nirsevimabiannoksen RSV-kauden alussa, mikäli ovat syntyneet ennen kauden alkua ja synnyttyään, mikäli ovat syntyneet RSV-kauden aikana. Tämän vaihtoehdon osalta mallinnuksessa oli nirsevimabiannoksen nettohintana [REDACTED].
- 3) **Strategia 3, kaikki ennenaikaisina syntyneet:** Kaikki palivitsumabihoitoon oikeutetut sekä ennenaikaisina syntyneet saavat nirsevimabiannoksen (RSV-kauden alussa, mikäli syntymä ennen kauden alkua ja RSV-kauden aikana syntyneet saavat annoksen synnyttyään). Tämän vaihtoehdon osalta mallinnuksessa [REDACTED].

Myyntiluvan haltijan analyysissään käyttämät strategiat on myös koostettu alla olevassa taulukossa 9.

Taulukko 9. Kooste kustannusvaikuttavuusmallissa käytetyistä immunisointistrategioista.

Strategia	Valmiste	Arvio immunisoidujen määrästä vuosittain ^a	Palivitsumabi-hoitoon oikeutetut (n = 794)		Ennenaikaisina syntyneet (n = 2 123)		Täysiaikaisina syntyneet (n = 46 678)	
			OoS	WiS	OoS	WiS	OoS	WiS
Nykykäytäntö	Palivitsumabi	197	x	x				
Strategia 1A ja 1B: Kaikki pikkulapset	Nirsevimabi	45 852	x	x	x	x	x	x
Strategia 2: RSV-kaudella syntyneet ja 0–3 kuukautta vanhat	Nirsevimabi	31 362	x	x	x	x	(x)	x
Strategia 3: Kaikki ennenaikaisina syntyneet	Nirsevimabi	2 733	x	x	x	x		

^aLuvuissa otettu huomioon immunisoinnin odotettu kattavuus.

OoS: RSV-kauden alkua ennen syntyneet (Out of Season births), **WiS:** RSV-kauden aikana syntyneet (Within Season births)

4.1.4 Terveysvaikutukset

Nirsevimabin teho ja kattavuusaste

Arvio nirsevimabin tehosta on poimittu Study 3 ja MELODY-tutkimusten yhdistetystä analysistä (19). Olettamuksena on, ettei mallinnuksessa tarkasteltavien alaryhmien välillä ole eroja tehossa. Mallissa nirsevimabin on arvioitu ehkäisevän RSV-infektiosta johtuvia avohoito- ja sairaalahoitojaksoja 79,5 % (RRR) (19). Palivitsumabilla vastaava luku on 51,0 % (28).

RSV-immunisoinnin kattavuusaste on myös arvioitu mallissa nirsevimabille ja palivitsumabille erikseen. Palivitsumabihoiton kattavuus arvioidaan vain 25 %:n tasolle, mikä perustuu palivitsumabihoitoon oikeutettujen määrään ja Synagis-valmisteen myyntimääriin vuodelta 2021. Nirsevimabin osalta on mallissa oletettu, että kattavuusaste vastaisi uuden rotavirusrokotteen kattavuutta. Siten kattavuusasteen oletetaan ennen- ja täysiaikaisina syntyneillä olevan 93 % ja palivitsumabihoitoon oikeutetuilla 98 %. Mahdollisia kausittaisia vaihteluita ei ole otettu huomioon.

Sairaalahoito

RSV-infektiosta aiheutuneen sairaalahoidon riskin arvio mallissa perustuu toistaiseksi julkaisemattomaan rekisteritutkimukseen, jossa on tarkasteltu Turun yliopistollisessa sairaalassa kirjattuja (laboratoriotestin avulla varmistetun) RSV-infektion takia sairaalahoitoon joutuneita lapsia vuosien 2008–2018 aikana. Myyntiluvan haltija on poiminut tästä aineistosta sairaalahoidojen tarpeen eri-ikäisille lapsipotilaille (**taulukko 10**).

Stratifioitua aineistoa ei ollut mahdollista saada eri potilasalaryhmille, joten myyntiluvan haltija on laskenut arvionsa poimimalla sairaalahoidojen riskit eri alaryhmille aiemmista julkaisuista (27,29). Täysiaikaisina syntyneiden riski joutua RSV-infektion seurauksena sairaalahoitoon oli Haataja et al. julkaisun pohjalta (1,00/1,07=) 0,94 (29). Vastaava luku ennenaikaisina syntyneille oli 1,74 ja palivitsumabihoitoon oikeutetuilla 3,33. Täysiaikaisina ja ennenaikaisina syntyneille ikäkuukausittaiset sairaalahoidon riskit laskettiin näiden kertomien pohjalta (**taulukko 10**). Palivitsumabihoitoon oikeutettujen potilaiden

sairaalahoitoon joutumisen riskisuhteet ovat laskettu eri tavalla kuin muiden alaryhmien johtuen siitä, että tiedot perustuvat aikaan, jolloin palivitsumabihoitoa ei vielä ollut saatavilla. Heikkinen et al. (2003) julkaisuun perustuen palivitsumabihoitoon oikeutettujen potilaiden sairaalahoitoon joutumisen riski on keskimäärin 6,3 % (27). Tästä on johdettu ikäkuukausittaiset riskiluvut suhteuttamalla keskiarvoluku **taulukossa 10** olevaan ikäjakaumaan (0 kk: $6,3 \% \times 2,20 = 13,87 \%$, 1 kk: $6,3 \% \times 3,29 = 20,75 \%$ jne.).

Taulukko 10. Sairaalahoitoon RSV-infektion takia joutuneiden vastasyntyneiden ja imeväisikäisten lasten suhteellinen määrä sekä riskit alaryhmittäin. Lähde: Myyntiluvan haltijan toimittama materiaali.

Ikä RSV-infektion aikaan	Sairaalahoidon tarve	Ikäkuukausijakauma alaryhmille	Riski joutua sairaalahoitoon RSV-infektion takia		
			Palivitsumabihoitoon oikeutetut	Ennenaikaisina syntyneet	Täysiaikaisina syntyneet
	Kaikki	Kaikki			
0–11 kuukautta	1,58 %		6,3 %	2,57 %	1,48 %
<1 kuukautta	3,48 %	2,20	13,87 %	5,66 %	3,25 %
1 kuukautta	5,20 %	3,29	20,75 %	8,47 %	4,87 %
2 kuukautta	3,22 %	2,04	12,85 %	5,25 %	3,02 %
3 kuukautta	1,60 %	1,01	6,38 %	2,60 %	1,50 %
4 kuukautta	1,70 %	1,08	6,78 %	2,77 %	1,59 %
5 kuukautta	0,89 %	0,56	3,54 %	1,45 %	0,83 %
6 kuukautta	0,94 %	0,59	3,74 %	1,53 %	0,88 %
7 kuukautta	0,41 %	0,26	1,62 %	0,66 %	0,38 %
8 kuukautta	0,48 %	0,31	1,92 %	0,79 %	0,45 %
9 kuukautta	0,33 %	0,21	1,32 %	0,54 %	0,31 %
10 kuukautta	0,28 %	0,18	1,11 %	0,45 %	0,26 %
11 kuukautta	0,43 %	0,27	1,72 %	0,70 %	0,40 %

Tehohoito

Olettamuksena tehohoidossa oli, että vain sairaalahoitoon joutuneet potilaat voivat päätyä tehohoitoon (**kuvio 1**). Siten tehohoitoon joutuvien osalta mallissa on kuvattu jo sairaalahoidossa olevien suhteellinen riski päätyä myös tehohoitoon ja mahdollisesti saamaan lisäksi hengitystukea. Tämä aineisto pohjautuu myös toistaiseksi julkaisemattomaan Turun yliopistollisen sairaalan rekisteritutkimukseen. Sen pohjalta arviona on, että 15,6 % alle 3 kuukautta vanhoista RSV-sairaalapotilaista päätyy lisäksi tehohoitoon. Vastaavat luvut 3–5, 6–8 ja 9–11 kuukautta vanhoille ovat 6,1 %, 5,6 % ja 7,3 %. Näiden lukujen pohjalta myyntiluvan haltija arvioi vastaavat ikäkuukausikohtaiset riskit eri alaryhmille sairaalahoitosten jakauman pohjalta käyttäen Haataja et al. julkaisun alaryhmäkertoimia käyttämällä (eli 0,94 täysiaikaisina syntyneille, 1,74 ennenaikaisina syntyneille ja 3,33 palivitsumabihoitoon oikeutetuille) (**taulukko 11**) (29).

Taulukko 11. RSV-sairaalapotilaiden ikäkuukausittainen riski päätyä myös tehohoitoon.

Ikä RSV-infektion aikaan	Palivitsumabihoitoon oikeutetut	Ennenaikaisina syntyneet	Täysiaikaisina syntyneet
<1 kuukautta	48,60 %	25,39 %	14,59 %
1 kuukautta	48,60 %	25,39 %	14,59 %
2 kuukautta	48,60 %	25,39 %	14,59 %
3 kuukautta	19,00 %	9,93 %	5,71 %
4 kuukautta	19,00 %	9,93 %	5,71 %
5 kuukautta	19,00 %	9,93 %	5,71 %
6 kuukautta	17,45 %	9,12 %	5,24 %
7 kuukautta	17,45 %	9,12 %	5,24 %
8 kuukautta	17,45 %	9,12 %	5,24 %
9 kuukautta	22,74 %	11,88 %	6,83 %
10 kuukautta	22,74 %	11,88 %	6,83 %
11 kuukautta	22,74 %	11,88 %	6,83 %

Ensiapu- ja lääkärikäynnit

Ensiapu- ja lääkärikäynnit RSV-infektion seurauksena määriteltiin aiemman julkaisun pohjalta (30). Olettamuksena kustannusvaikuttavuusmallista oli, että jokaista oireista RSV-infektioita kohden on yksi lääkärikäynti ja että alaryhmien välillä ei ollut huomattavia eroja ensiapu- ja lääkärikäynneissä. Näin alle 1-vuotiaiden RSV-potilaiden osalta ensiapukäyntejä ennakoidaan kertyvän 9 %:lle ja lääkärikäyntejä 32,8 %:lle.

Avohoito

Avohoidon lääkärikäynneillä on kustannusvaikuttavuusmallissa arvioitu korvatulehdusten määrää, jonka oletetaan olevan sairaalahoidosta riippumaton tapahtuma. Myyntiluvan haltija viittasi Thomas et al. julkaisun tuloksiin, joiden mukaan arviolta 76,9 % RSV-infektion saaneista saa taudin seurauksena myös korvatulehduksen ja näistä 40 % saavat hoitoa oireiden takia (30). Siten kustannusvaikuttavuusmallissa RSV-infektion takia korvatulehduksen hoidolle arvioidaan olevan tarvetta 30,76 % RSV-infektion saaneista.

Kuolleisuus

Kustannusvaikuttavuusmallissa on otettu huomioon alle 1-vuotiaiden lasten yleinen kuolleisuus (all-cause mortality), joka oli 0,2 % Tilastokeskuksen aineistojen perusteella (31). Suomessa RSV-infektioista johtuvan kuolleisuuden tiedetään olevan hyvin matalalla tasolla, joskaan ei täysin olematon, mutta mallissa näitä tapauksia ei otettu huomioon.

4.1.5 Mallissa huomioidut haittatapahtumat

Toistuva hengityksen vinkuna (wheezing) on mallissa arvioitu ainoaksi pitkän aikavälin haittatapahtumaksi ja aikahorisontista riippumatta se on mallinnettu kertaluontoiseksi tapahtumaksi. Sen oletetaan tapahtuvan vain sairaalahoitoa vaativien RSV-infektioiden seurauksena ja mallissa sen riski on arvioitu samansuuruisiksi eri alaryhmille. Vinkuvan hengityksen todennäköisyydessä arvioidaan kuitenkin olevan eroja sairaalahoidon jälkeisten vuosien ajalla; ensimmäisenä vuonna infektiosta, riski hengityksen vinkunalle RSV-sairalahoidon jälkeen on 31 %, 2 vuoden jälkeen 27 % ja kolmantena vuonna 17 % (32).

4.1.6 Terveystien liittyvä elämänlaatu

RSV-infektion vaikutus sairastuneen elämänlaatuun on mallissa kuvattu kertaluontoisena QALY:n laskuna eri tilanteissa (**taulukko 12**). Tulokset perustuvat suurimmalta osin vuonna 2023 julkaistuun tutkimukseen, jossa on tutkittu RSV-infektioiden ja niiden eston terveystaloudellisia vaikutuksia kuudessa Euroopan maassa, mukaan lukien Suomi (15). Mallissa ei oleteta eroja elämänlaadun muutoksissa alaryhmien välillä.

Taulukko 12. Elinikäiset QALY:n laskut eri terveyteen ja komplikaatioihin liittyvissä tilanteissa RSV-infektion seurauksena (15,32).

Tapahtuma/komplikaatio	QALY:n lasku
Sairaalahoito	0,0101
Tehohoito	0,0101
Korvatulehdus	0,0063
Ensiapukäynti	0,0063
Lääkärikäynti	0,0063
Toistuva hengityksen vinkuna (1. vuosi)	0,0392
Toistuva hengityksen vinkuna (2. vuosi) ^a	0,0379
Toistuva hengityksen vinkuna (3. vuosi) ^a	0,0366

^aHengityksen vinkunassa 2. ja 3. vuoden kohdalla käytetty 3 %:n diskonttausta.

4.1.7 Resurssien käyttö ja kustannukset

Kustannukset on arvioitu terveydenhuollon maksajan näkökulmasta. Kustannuksissa huomioitiin molempien hoitovaihtoehtojen kustannukset ja RSV-infektion aikaiset hoitokustannukset (lääkäri-, avohoito- ja ensiapukäynnit sekä sairaalahoito). Mallissa oletettiin lähtökohtaisesti, ettei lääkehoitojen annostelusta aiheudu lisäkuluja esimerkiksi annostelu- tai seurantakäyntien muodossa.

Lääke- ja annostelukustannukset

Palivitsumabin (Synagis) hintana käytettiin matalimpia verottomia tukkumyyntihintoja, jotka olivat 919 € (100 mg) ja 527 € (50 mg) per pakkaus yhden RSV-kauden ajalta (5 kuukautta ja 5 annosta). Mallissa olettamuksena oli, että noin puolet palivitsumabia saavista tarvitsevat painonsa perusteella 100 mg:n annoksen ja loput 50 mg:n annoksen, mikä perustuu myyntiluvan haltijan saamaan pieneen suomalaiseen aineistoon (julkaisematon). Siten palivitsumabin keskimääräiseksi lääkekustannukseksi per annos tulee 723 €.

Nirsevimabin osalta perusanalyysissä (strategia 1A) lääkkeen kustannukseksi ilmoitettiin 700 € (listahinta). Myyntiluvan haltijan esittelemissä strategioissa hinnoittelu kuitenkin erosi listahinnasta; kaikki pikkulapset immunisoimalla lääkeannoksen hinnaksi ilmoitettiin ■■■■■, 0–3 kuukautta vanhat täysiaikaisina syntyneet ja kaikki muut alaryhmät immunisoimalla hinnaksi ilmoitettiin ■■■■■ ja vain palivitsumabihoitoon oikeutetut ja ennenaikaisina syntyneet immunisoimalla hinnaksi ilmoitettiin ■■■■■. Hinnat ovat kaikissa annosko'issa samat lapsen painosta riippumatta.

RSV-infektion hoitoon liittyvät kustannukset

RSV-infektion hoitoon liittyvät kulut on esitetty **taulukossa 13**. Kaikki kustannukset on poimittu aiemmista julkaisuista ja esitetty vuoden 2022 hintatason mukaan indeksoituna (32–34). Tehohoitoon sisältyy laskennassa myös sairaalahoidon kulut, mallin oletusten takia (**kuvio 1**). Hoidon komplikaatioiden, eli toistuvan hengityksen vinkunan osalta kustannukseksi on arvioitu 5,5 lääkärikäyntiä ja tämä on diskontattu esiintymisvuoden mukaisesti.

Taulukko 13. RSV-infektion hoitoon liittyvät kustannukset (32–34).

Resurssi	Yksikkökustannus (€)
Sairaalahoito ^a	2 005 €
Tehohoito	8 812 €
Ensiapukäynti	392 €
Lääkärikäynti	89 €
Korvatulehduksen hoito	73 € ^b
Hengityksen vinkunan hoito	490 € (1. vuosi)
	475 € (2. vuosi)
	461 € (3. vuosi)

^aIlman teho- tai hengitystukihoitoa.

^bKustannus perustuu asiantuntijan arvioon.

4.2 Myyntiluvan haltijan esittämät tulokset

4.2.1 Perusanalyysin ja skenaarioanalyysien tulokset

Potilasmääräarvio

Myyntiluvan haltija arvioi RSV-kauden potilasmääriä RSV-infektion seurauksena sekä nykyisen hoitokäytännön pohjalta että nirsevimabin käyttöönoton tapauksessa (**taulukko 14**). Eri alaryhmien osalta tulokset on esitetty **liitteessä 10**. Kustannusvaikuttavuusanalyysiä varten myyntiluvan haltija arvioi sairaala-, teho- ja avohoitoa (korvatulehdusten hoitoa) sekä ensiapu- ja lääkärikäyntiä vaativien RSV-potilaiden määriä eri alaryhmissä. Tulosten mukaan RSV-infektioon liittyvien hoitotapahtumien lukumäärä laskee nirsevimabihoidon avulla noin kolmannekseen nykykäytännön tasoista, mikäli kaikki pikkulapset immunisoidisiin ensimmäisenä ikävuotenaan.

Taulukko 14. Yhden RSV-kauden potilasmäärät eri tapahtumille myyntiluvan haltijan käyttämässä kustannusvaikuttavuusmallissa.

Sairaalahoito (josta tehoahoito)	Korvatulehdus	Ensiapukäynti	Lääkärikäynti	Yhteensä
Nykykäytäntö				
747 (100)	13 427	3 928	14 317	32 419
Strategiat 1A ja 1B: Kaikki pikkulapset				
245 (33)	4 758	1 392	5 073	11 468
Strategia 2: RSV-kaudella syntyneet ja 0–3 kuukautta vanhat				

Sairaalahoito (josta tehoahoito)	Korvatulehdus	Ensiapukäynti	Lääkärikäynti	Yhteensä
289 (35)	7 723	2 260	8 235	18 506
Strategia 3: Kaikki ennenaikaisina syntyneet				
684 (83)	12 931	3 784	13 789	31 187

Kustannukset ja budjettivaikutukset

Potilasmääräarvioiden ja niihin liittyvien tapahtumien määrän perusteella myyntiluvan haltija arvioi myös nykykäytännön sekä erilaisten nirsevimabstrategioiden kustannuksia yhdellä RSV-kaudella (**taulukko 15**). Tarkemmat tiedot kustannuksista eri alaryhmille löytyvät **liitteestä 11**. Nirsevimabihoitoon kustannukset kertyvät pääsääntöisesti lääkekustannuksista, kun taas sairaanhoidon kustannukset pienenevät verrattuna nykykäytäntöön.

Taulukko 15. Yhden RSV-kauden kustannukset (€) myyntiluvan haltijan käyttämän kustannusvaikuttavuusmallin pohjalta eri skenaarioille.

Lääke	Sairaalahoito (josta tehoahoito)	Korvatulehdus	Ensiapukäynti	Lääkärikäynti	Komplikaatiot	Yhteensä
Nykykäytäntö						
████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Strategia 1A: Kaikki pikkulapset Hinta/annos: 700 €						
████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
<i>Erotus nykykäytännöstä</i>						
████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Strategia 1B: Kaikki pikkulapset Hinta/annos: ██████						
████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
<i>Erotus nykykäytännöstä</i>						
████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Strategia 2: RSV-kaudella syntyneet ja 0–3 kuukautta vanhat Hinta/annos: ██████						
████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
<i>Erotus nykykäytännöstä</i>						
████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Strategia 3: Kaikki ennenaikaisina syntyneet Hinta/annos: ██████						

Lääke	Sairaala- hoito (josta tehohoito)	Korva- tulehdus	Ensiapu- käynti	Lääkäri- käynti	Kompli- kaatiot	Yhteensä
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
<i>Erotus nykykäytännöstä</i>						
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Kustannusvaikuttavuusanalyysin tulokset

Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuustulosten yhteenveto on esitetty **taulukossa 16**. Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä (strategia 1A) nirsevimabin inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde nykykäytäntöön verrattuna on noin 184 834 €/QALY, mikäli kaikki ensimmäistä RSV-kauttaan läpikäyvät pikkulapset immunisoidaan ja nirsevimabiannoksen hintana on 700 €. Mallinnuksen mukaan nirsevimabiannoksen saaneilla QALY:n menetykset jäävät nykykäytäntöä pienemmiksi mutta sen kustannukset ovat kuitenkin kokonaisuudessaan ██████████ euroa korkeammat vuosittain.

Mikäli kaikki ensimmäistä RSV-kauttaan läpikäyvät pikkulapset immunisoitaisiin nirsevimabilla ██████████ annoshintaan tai lähes kaikki pikkulapset (poissulkien RSV-kauden alussa yli 3 kuukauden ikäiset, täysaikaisina syntyneet) ██████████ hintaan, olisi kustannusvaikuttavuussuhde ██████████. Mikäli vain palivitsumabiin oikeutetut ja ennenaikaisina syntyneet immunisoitaisiin, jäisivät inkrementaaliset kulut huomattavasti matalammiksi, mutta kustannusvaikuttavuussuhde olisi tällöin ██████████. Syynä nousuun on pääsääntöisesti myyntiluvan haltijan viimeisessä strategiassa oleva nirsevimabin ██████████ hinta ██████████.

Kustannusvaikuttavuusanalyysin tulokset eri alaryhmille löytyvät **liitteestä 12**. Kaikissa skenaarioanalyysissä palivitsumabihoitoon oikeutettujen alaryhmän osalta nirsevimabi on dominoiva nykykäytäntöön nähden, kun taas ennenaikaisina ja täysaikaisina syntyneillä kustannusvaikuttavuussuhde jää suhteessa korkeammaksi.

Taulukko 16. Yhteenveto kustannusvaikuttavuusanalyysin tuloksista eri myyntiluvan haltijan esittämille skenaarioille verrattuna nykykäytäntöön.

	Absoluuttiset tulokset		Inkrementaaliset tulokset		ICER
	QALY	€	QALY	€	€/QALY
Strategia 1A: Kaikki pikkulapset Hinta/annos: 700 €					
Nirsevimabi	██████████	██████████			
Nykykäytäntö	██████████	██████████	██████████	██████████	184 834
Strategia 1B: Kaikki pikkulapset Hinta/annos: ██████████					
Nirsevimabi	██████████	██████████			
Nykykäytäntö	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Strategia 2: RSV-kaudella syntyneet ja 0–3 kuukautta vanhat Hinta/annos: ██████████					

	Absoluuttiset tulokset		Inkrementaaliset tulokset		ICER
	QALY	€	QALY	€	€/QALY
Nirsevimabi	██████	██████			
Nykykäytäntö	██████	██████	██████	██████	██████
Strategia 3: Kaikki ennenaikaisina syntyneet					
Hinta/annos: ██████					
Nirsevimabi	██████	██████			
Nykykäytäntö	██████	██████	██████	██████	██████

4.2.2 Herkkyysanalyysit

Myyntiluvan haltija tarkasteli kustannusvaikuttavuusmallin parametreihin liittyvää epävarmuutta deterministisen ja probabilistisen herkkyysanalyysin avulla. Deterministisen herkkyysanalyysien tulosten perusteella kustannusvaikuttavuusanalyysin tulos on varsin robusti $\pm 20\%$:n muutoksille kustannuksissa yksittäisiä parametreja tarkasteltaessa. Perusanalyysissa (strategia 1A) ICER oli erityisen herkkä RSV-infektioiden kuukausitason määrään, nirsevimabin hinnan sekä tehon muutoksille (**liite 13**). Probabilististen herkkyysanalyysien perusteella parametreihin liittyvää epävarmuutta nähdään etenkin QALY-arvoissa. Samat huomiot pätevät myös skenaarioanalyysien (strategiat 1B, 2 ja 3) pohjalta tehtyjen herkkyysanalyysien tuloksiin (**liitteet 14, 15 ja 16**).

Myyntiluvan haltija osallistui lisäksi kustannusvaikuttavuusmallillaan viralliseen vertailuun RESCEU-yhteistyöverkoston kautta, mikä mahdollisti RSV-hoidon kustannusvaikuttavuusmallin ulkopuolisen vertailun (35). Vertailuun otettiin yhteensä kolme staattista ja kaksi dynaamista mallia, joiden lopputuloksia vertailtiin toisiinsa. Tutkimuksen tulosten mukaan RSV-infektioista johtuvien sairaalahoitojen määrät olivat samankaltaisia, vaikkakin vaihtelua ilmeni kuukausitason arvioissa. Lisäksi myyntiluvan haltija raportoi mallinsa arvioinnissa käytettäneen yrityksen sisäistä, mutta projektin ulkopuolista arvioijaa, joka tarkasteli Excel-mallin toimivuutta.

4.3 Fimean arvio myyntiluvan haltijan mallista ja mallinnuksessa tehdyistä oletuksista

Fimean arviointiryhmän näkemyksen mukaan myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmalli on suoraviivaisesti rakennettu. Mallinnettava populaatio kattaa Suomessa yhden vuoden aikana syntyneet lapset, josta mallinnetaan erikseen tiettyjä korkean RSV-riskin mukaan tunnistettavia alaryhmiä. Verrattavina vaihtoehtoina ovat nirsevimabin käyttöönotto koko populaatiossa tai valituissa alaryhmissä ja toisaalta jatkaminen nykykäytännön mukaan, jolloin palivitsumabia käytetään vain hyvin rajatuille riskiryhmille.

Oletuksena mallissa on, että mikäli nirsevimabi olisi tarjolla, valtaosa lapsista (98 % palivitsumabin käyttöaiheen mukaisista ja 93 % muista) immunisoidaisiin sillä. Nirsevimabin tehon osalta oletetaan, että se estää 79,5 % RSV:stä johtuvista sairaalahoidoista ja avohoidon käynneistä kaikissa alaryhmissä viiden kuukauden ajan annoksen saamisesta. Mallin keskeisin epävarmuuden lähde liittyy juuri kyseiseen nirsevimabihoidon tehoon, eli siihen, kuinka tehokkaasti se suojaa vastasyntyneitä ja imeväisikäisiä RSV-infektiosta

johtuvilta sairaala- ja lääkärikäynneiltä. Myyntiluvan haltijan toimittamat mallit eivät kuitenkaan mahdollistaneet tämän arvon muokkausta suoraviivaisesti siten, että teho-olettamuksen vaikutusta tuloksiin olisi voitu tutkia skenaarioanalyysinä.

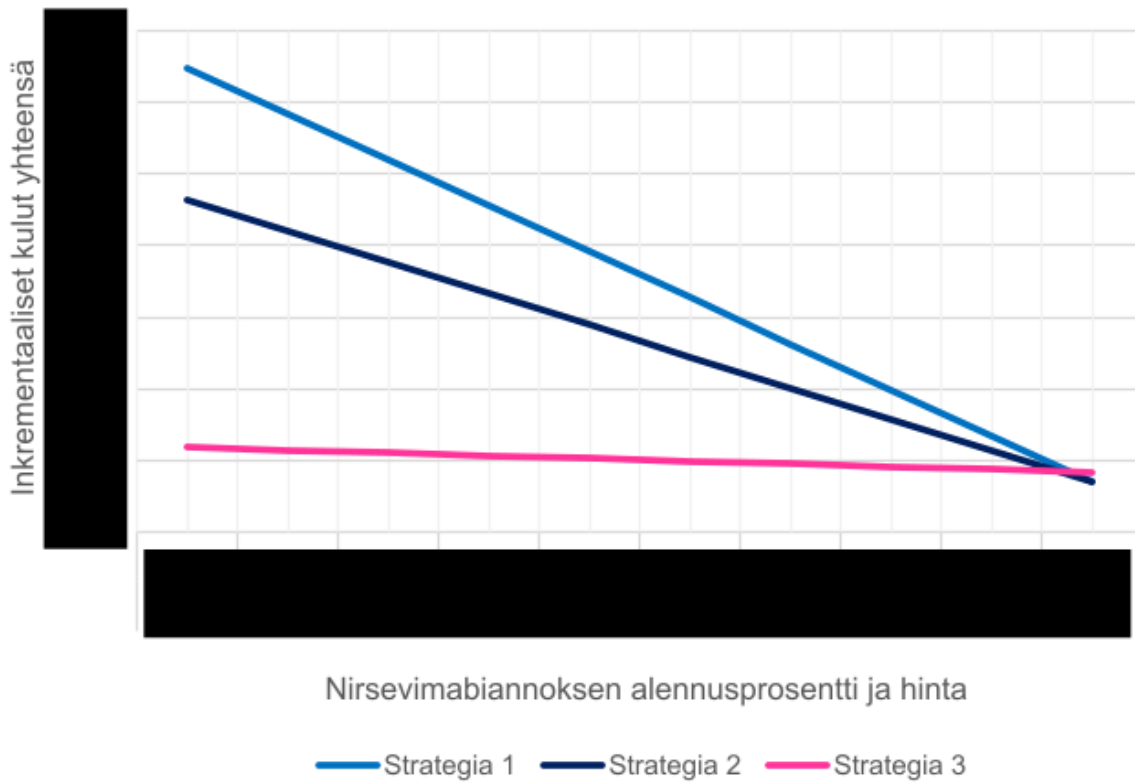
Kuten herkkyyksianalyyseistä käy ilmi, nirsevimabin tehon lisäksi kaikissa strategioissa ICER oli erityisen herkkä nirsevimabin hinnan sekä RSV-infektioiden kuukausitason muutoksille. RSV-infektiokausien tiedetään vaihtelevan siten, että isompaa RSV-epidemiaa seuraa usein pienempi RSV-epidemiakausi, jonka jälkeen on jälleen odotettavissa iso RSV-epidemia. Tämän luontaisen vuosivaihtelun takia RSV-infektioiden kuukausitason mallinnuksessa on myös epävarmuutta. Lisäksi Covid-19-pandemian vaikutukset ovat viime vuosina näkyneet myös RSV-epidemioiden laajuudessa. Tällaisen kausivaihtelun mallinnus ja ennakointi on kuitenkin hyvin haastavaa.

Sen sijaan nirsevimabin hinnan vaikutuksen vertailu on myyntiluvan haltijan toimittaman mallin pohjalta mahdollista, ja siksi Fimea esittää vaihtoehtoisia skenaarioita kustannusvaikuttavuudelle, mikäli nirsevimabin hintaa alennettaisiin eri alennusprosentteilla.

4.4 Fimean skenaarioanalyysit

Fimean skenaarioanalyysit tehtiin myyntiluvan haltijan toimittaman mallin avulla siten, että mallissa muutettiin joitakin parametreja ja oletuksia. Nämä muutokset on koottu **taulukkoon 17** ja perustelut muutoksille on kirjattu lukuun **4.3**. Muilta osin Fimean ja myyntiluvan haltijan perusanalyysin menetelmät ovat samanlaiset.

Fimean skenaarioanalyyseissä tarkasteltiin nirsevimabiannoksen hinnan vaikutusta kokonaiskustannuksiin (**kuvio 2**) sekä kustannusvaikuttavuuteen (**taulukko 17**). Vertailut toteutettiin erilaisia hinnanalennusprosentteja arvioimalla, alkaen strategiassa 1A esitetystä 700 eurosta. Mallinnukseen valittiin 10 %:n alennusportaikko väliltä 0–90,0 % osoittamaan nirsevimabiannoksen hinnan merkitys kustannusvaikuttavuuden arviolle.



Kuvio 2. Inkrementaaliset kokonaiskulut erilaisilla nirsevimabiannosten alennusprosentteilla myyntiluvan haltijan esittelemille strategioille 1, 2 ja 3. Inkrementaaliset kulut on saatu vertaamalla nirsevimabiannoksen kokonaiskustannuksia nykyisen immunisointistrategian kustannuksiin.

Taulukko 17. Kustannusvaikuttavuusanalyysin tuottamat ICER-arvot erilaisilla nirsevimabiannosten alennusprosentteilla myyntiluvan haltijan esittelemille strategioille 1, 2 ja 3.

Alennus%	Hinta (€)	Strategia 1	Strategia 2	Strategia 3
0 %	700	184 834 €	████████	████████
10 %	630	████████	████████	████████
20 %	560	████████	████████	████████
30 %	490	████████	████████	████████
40 %	420	████████	████████	████████
50 %	350	████████	████████	████████
60 %	280	████████	████████	████████
70 %	210	████████	████████	████████
80 %	140	████████	████████	████████
90 %	70	████████	████████	████████

4.5 Pohdinta

Tutkimusnäyttö nirsevimabin tehosta ja turvallisuudesta perustuu kolmeen kliniseen tutkimukseen (Study 3, MELODY, MEDLEY), joissa nirsevimabia verrattiin nykyisiin hoitokäytänteisiin, eli terveillä, täysiaikaisina tai lievästi ennenaikaisina syntyneillä lumehoitoon ja RSV-riskiryhmäläisillä palivitsumabihoitoon. Myös myyntiluvan haltijan toimittamassa kustannusvaikuttavuusmallissa nirsevimabia verrataan nykyisiin hoitokäytänteisiin siten, että alaryhmät on eroteltu toisistaan. Suomalaisista rekistereistä saatu aineisto ei täysin vastannut klinisten tutkimusten rakenteita, mutta sillä on siitä huolimatta suhteellisen hyvä vastaavuus.

Alaryhmien erottelulla myyntiluvanhaltijan oli mahdollista luoda kolme erilaista strategiaa, joiden avulla voitiin tutkia nirsevimabin käytön laajuuden vaikutuksia sairaanhoidon kustannuksiin ja saavutettaviin terveyshyötyihin. Myyntiluvan haltija toimitti jokaisesta strategiasta oman mallin, johon oli syötetty valmiiksi kyseisen strategian mukaiset parametrit. Tutkittavina strategioina ovat ääripäissä kaikkien vastasyntyneiden immunisointi (strategia 1) tai toisaalta hyvin voimakas rajausta ennenaikaisina syntyneisiin, jolloin vain 5 % kaikista lapsista immunisoitaisiin (strategia 3). Strategia 2 sijoittuu ääripäiden väliin ja huomioi lapsen iän RSV-kaudella rajaten nirsevimabin käytön ulkopuolelle ne lapset, jotka saavuttavat kolmen kuukauden iän ennen RSV-kauden alkua. Toisin sanoen strategiassa 2 täysiaikaisina huhti-heinäkuussa syntyneet lapset eivät olisi oikeutettuja nirsevimabiin, mutta noin täysiaikaisina elo-maaliskuun aikana syntyneet olisivat. Yleisesti sairaanhoidon tapahtumia arvioidaan olevan sitä vähemmän mitä suurempi osuus lapsista immunisoidaan nirsevimabilla.

Myyntiluvan haltija oli esittänyt erilaiset nirsevimabin yksikköhinnat jokaiselle immunisointistrategialle. [REDACTED]

[REDACTED] Mikäli vastaava riippuvuus populaation koon ja yksikköhinnan välillä pätee laajemminkin, ei käytön rajaaminen välttämättä johda sellaisiin säästöihin kuin kiinteällä yksikköhinnalla laskien voisi kuvitella.

Mikäli nirsevimabilla saavutettavaa lisähyötyä arvioidaan potilasryhmittäin, on hyöty sitä suurempi mitä korkeampi riski kyseisellä potilasryhmällä on vakavaan RSV-infektioon. Lisätarkkuutta mallinnukseen saisi rajauskriteereillä, joilla myös täysiaikaisina syntyneistä voitaisiin tunnistaa korkeimman riskin lapset. Tällaisia riskitekijöitä ovat Suomen ja Ruotsin rekisteriaineistojen avulla kartoittaneet Vartiainen ym. (2023)(36).

Pienten lasten RSV-infektioiden seurauksena moni potilaista tarvitsee sairaanhoidon palveluita ja lisäksi menetetään laatupainotettuja elinvuosia (QALY). RSV-infektiosta johtuvaa sairaalahoidon riskiä on mallissa arvioitu julkaisemattoman Turun alueen rekisteriin perustuvan tutkimuksen perusteella, jossa sairaalahoidon tarpeen riski on määritelty erikseen eri ikäisille lapsille. Rekisteritutkimuksessa riskiä ei kuitenkaan eritellä alaryhmien mukaan ja myyntiluvanhaltija käyttää siksi Haataja ym. (2017) tutkimuksen nojalla muodostettuja riskisuhteita analyysissään. Sairalahoidon lisäksi RSV-tartuntojen aiheuttamia riskejä ja kustannuksia mallinnettiin ensiapu- ja lääkärikäynneistä sekä korvatulehduksiin liittyvistä avohoidon lääkärikäynneistä ja hengityksen vinkunaan liittyvistä komplikaatioista. Mallissa ei huomioitu RSV-infektion aiheuttavan kuolleisuutta, eikä mahdollinen nirsevimabin käyttö näin voinut vähentää sitä.

Olettamuksena malleissa on myös, ettei nirsevimabihoidolla ole erityisiä annostelukustannuksia. Fimean arvion mukaan on oletettavaa, että nirsevimabin annostelu vaatii kuitenkin järjestelyjä sairaanhoitopiireiltä, jotka todennäköisesti aiheuttavat lisäkustannuksia. Mikäli immunisointi toteutetaan vain riskiryhmille, Fimean kliinisen asiantuntijan arvion mukaan todennäköisintä on, että nirsevimabiannos annetaan sairaalassa ja mikäli immunisoidaan kaikki pienet lapset, järjestetään nirsevimabi annettavaksi neuvolassa seurantojen yhteydessä.

RSV-infektion aiheuttamien sairaanhoidon tapahtumien yleisyyteen liittyy epävarmuutta erityisesti avohoidon käyntien osalta, koska RSV-infektiota ei säännönmukaisesti testata. Koska kattavaa dataa ei ole saatavilla, joudutaan arviot tekemään melko karkealla tasolla ja niihin liittyy epävarmuutta. Kuten myyntiluvan haltija on raportissaan todennut, kustannusvaikuttavuusmallissa käytetty rekisteriaineisto kuitenkin perustuu rutiininomaiseen RSV-testaukseen, joten sen kautta tuotetut arvot voivat olla tavallista suomalaista rekisteriaineistoa luotettavampia.

Myyntiluvan haltijan toimittama kustannusvaikuttavuusmalli oli niin sanottu staattinen malli, jossa ei huomioida immunisaatiotoimen vaikutusta laumasuojan kehitykseen ja sitä kautta tartuntojen leviämiseen. WHO:n ohjeen mukaan staattisen mallin käyttö kustannusvaikuttavuuden arvioinnissa on perusteltua, kun 1) on vahvaa näyttöä, ettei potilaiden kohdejoukko ole merkityksellinen taudin leviämisessä, 2) malleja vertailemalla havaitaan, että dynaaminen ja staattinen malli johtavat samankaltaisiin tuloksiin (37). Mallissa ei siten oteta huomioon sitä hypoteettista mahdollisuutta, että nirsevimabin käyttöönotto vastasyntyneillä ja imeväisikäisillä voi laskea RSV-infektioiden esiintyvyyttä myös muualla populaatiossa. On myös tässä vaiheessa epäselvää, miten nirsevimabin lyhyt, 5 kuukauden suoja RSV-infektiota vastaan vaikuttaa lasten seuraavien vuosien RSV-tartuntoihin, mikäli laajat immunisointistrategiat otetaan käyttöön. Oletettavaa kuitenkin on, että vanhemmillä lapsilla on pienempi riski sairaalahoidon tarpeeseen ja vakavaan tautimuotoon kuin alle 1-vuotiailla.

Myyntiluvan haltijan toimittamissa malleissa verrataan nirsevimabin käyttöönottoa nykytilanteeseen, jossa palivitsumabia käytetään vain varsin rajoitetusti riskiryhmillä. Tässä raportissa esitetyssä kustannusvaikuttavuusmallissa nirsevimabi korvasi kaikissa strategioissa palivitsumabin kokonaisuudessaan, mikäli nirsevimabivaihtoehto valittaisiin. Tulevaisuudessa on kuitenkin odotettavissa, että markkinoille tulee myös muita uusia RSV-infektion estohoitoja, jolloin uusia vertailuja tarvitaan siitä, onko kustannusvaikuttavampaa antaa imeväiselle monoklonaalinen vasta-ainehoito vai rokottaa odottava äiti.

5 Johtopäätökset

- RSV on erityisesti talvikuukausina leviävä virus, joka aiheuttaa useimmille lievän ylempien hengitysteiden infektion, mutta voi erityisesti taudin riskiryhmiin kuuluvilla aiheuttaa myös vakavampia, sairaala- ja tehohoitoa vaativia alahengitystieinfektioita, kuten ilmatiehyttulehdusta (bronkioliitti) ja keuhkokuumetta. Vastasyntyneet ja pienet lapset ovat erityisen herkkiä vakavammille tautimuodoille, ja RSV-infektio onkin yleisin bronkioliitin ja keuhkokuumeen aiheuttaja alle 1-vuotiailla lapsilla.
- RSV-infektioiden nykyinen hoito on oireenmukaista ja infektioiden ehkäisyyn on tällä hetkellä saatavilla palivitsumabi (Synagis), joka on tarkoitettu estämään vakavia RSV:n aiheuttamia sairaalahoitoa vaativia alahengitystieinfektioita riskiryhmään kuuluvilla pienillä lapsilla.
- Nirsevimabi on monoklonaalinen vasta-aine, joka on tarkoitettu siten estämään RS-viruksen aiheuttamia alahengitystiesairauksia vastasyntyneillä ja imeväisillä lapsen ensimmäisen RSV-kauden aikana. Sen tehoa ja turvallisuutta on arvioitu tässä julkaisussa alle 1-vuotiaiden lasten osalta pääosin Study 3 ja MELODY-tutkimusten kautta. Tutkimusten tulosten mukaan nirsevimabiannoksella on RS-viruksen aiheuttaman alahengitystieinfektion osalta sairastumisriskiä ja sairaalahoidon tarvetta alentava vaikutus suhteessa lumeeseen.
- MEDLEY-tutkimuksen tulosten perusteella yksi nirsevimabiannos ja kuukausittaiset annokset palivitsumabia tuottivat myös samantasoisien suojan RSV-infektiota vastaan sekä ennenaikaisina syntyneille että keuhko- ja sydänsairauksista kärsiville.
- Minkä tahansa asteisia haittatapahtumia havaittiin kaikissa tutkimuksissa yhtä paljon nirsevimabi-, palivitsumabi- ja lumehaaroissa. Vaikeita, henkeä uhkaavia tai kuoleman aiheuttaneita haittoja havaittiin hieman enemmän lumehaarassa ja hoitoon liittyviä haittatapahtumia hieman enemmän palivitsumabihaarassa, kun näitä verrattiin nirsevimabihaaroihin.
- Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin mukaan, mikäli kaikki ensimmäistä RSV-kauttaan läpikäyvät pikkulapset immunisoidaisiin nirsevimabilla [REDACTED] annoshintaan tai lähes kaikki pikkulapset (poissulkien RSV-kauden alussa yli 3 kuukauden ikäiset, täysaikaisina syntyneet) [REDACTED] hintaan, olisi kustannusvaikuttavuussuhde [REDACTED]. Mikäli vain palivitsumabiin oikeutetut ja ennenaikaisina syntyneet immunisoidaisiin, jäisivät inkrementaaliset kulut huomattavasti matalammiksi, mutta kustannusvaikuttavuussuhde olisi tällöin [REDACTED].
- Tuloksiin kuitenkin liittyy epävarmuutta erityisesti hoidon tehon osalta. Kustannusvaikuttavuustulos perustuu oleellisesti nirsevimabin annoshintaan sekä sairaanhoidon kuluissa saavutettaviin säästöihin. Mikäli nirsevimabin vakavalta RSV:ltä suojaava vaikutus osoittautuisi Study 3 ja MELODY-tutkimusten yhdistetystä analyysistä arvioitua 79,5 % (RRR) heikommaksi, olisi ICER-arvo korkeampi.
- Tulevaisuudessa markkinoille tulee myös muita uusia RSV-infektion estohoitoja, jolloin uusia vertailuja tarvitaan siitä, onko kustannusvaikuttavampaa antaa imeväiselle monoklonaalinen vasta-ainehoito vai rokottaa odottava äiti.

Lähteet

1. Terveyden ja hyvinvoinnin laitos THL. RSV-esiintyvyys Suomessa. Päivitetty 16.6.2022. [Viitattu 13.1.2023]. <https://thl.fi/fi/web/infektiotaudit-ja-rokotukset/taudit-ja-torjunta/taudit-ja-taudinaiheuttajat-a-o/rsv/rsv-esiintyvyys-suomessa>
2. Korppi M. Bronkioliitti. Teoksessa: Peltola V, Renko M, Saxén H, toimittajat. Lasten infektiosairaudet. Kustannus Oy Duodecim; 2020.
3. Florin TA, Plint AC, Zorc JJ. Viral bronchiolitis. *www.thelancet.com*. 2017 [Viitattu 13.1.2023];389. DOI:10.1016/S0140-6736(16)30951-5
4. Heinonen S, Süvari L, Gissler M, ym. Transient Tachypnea of the Newborn Is Associated With an Increased Risk of Hospitalization Due to Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J*. 1 4 2019 [Viitattu 13.1.2023];38(4):419–21. DOI:10.1097/INF.0000000000002057
5. Terveyden ja hyvinvoinnin laitos THL. Infektiotaudit ja rokotukset: ilmoitettavat taudit ja mikrobit. Päivitetty 23.11.2022. [Viitattu 13.1.2023]. <https://thl.fi/fi/web/infektiotaudit-ja-rokotukset/seurantajarjestelmat-ja-rekisterit/tartuntatautirekisteri/ilmoitettavat-taudit-ja-mikrobit#Muut%20ilmoitettavat%20mikrobit%C3%B6yd%C3%B6kset>
6. Terveyden ja hyvinvoinnin laitos THL. Tartuntatautirekisterin tilastotietokanta. Päivitetty 19.12.2022. 2022.
7. Reeves RM, van Wijhe M, Tong S, ym. Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospital Admissions in Children Younger Than 5 Years in 7 European Countries Using Routinely Collected Datasets. *J Infect Dis*. 7 10 2020 [Viitattu 30.1.2023];222(Supplement_7):S599–605. DOI:10.1093/INFDIS/JIAA360
8. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Lastenlääkäriyhdistyksen ja Suomen Yleislääketieteen Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Käypä hoito -suositus: Alahengitystieinfektiot (lapset). Julkaistu: 26.06.2015.
9. Heikkinen T, Ojala E, Waris M. Clinical and Socioeconomic Burden of Respiratory Syncytial Virus Infection in Children. *J Infect Dis*. 1 1 2017 [Viitattu 13.1.2023];215(1):17–23. DOI:10.1093/INFDIS/JIW475
10. Synagis (palivitsumabi). Valmisteyhteenveto. EMEA/H/C/000257/IA/0128. European Medicines Agency EMA. 2022.
11. Komission täytäntöönpanopäätös ihmisille tarkoitetun lääkkeen ”Beyfortus - nirsevimabi” myyntiluvan myöntämisestä Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EY) N:o 726/2004 mukaisesti. Annettu 31.10.2022. [Viitattu 13.6.2023]. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20221031157262/dec_157262_fi.pdf
12. Beyfortus (nirsevimabi). Valmisteyhteenveto. EMEA/H/C/005304/0000. European Medicines Agency EMA. 2022.

13. Kieffer A, Beuvelet M, Sardesai A, ym. Expected Impact of Universal Immunization With Nirsevimab Against RSV-Related Outcomes and Costs Among All US Infants in Their First RSV Season: A Static Model. *J Infect Dis.* 8 8 2022 [Viitattu 14.6.2023];226(Suppl 2):S282. DOI:10.1093/INFDIS/JIAC216
14. Hodgson D, Koltai M, Krauer F, ym. Optimal Respiratory Syncytial Virus intervention programmes using Nirsevimab in England and Wales. *Vaccine.* 2022;40(49):7151–7. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.10.041>
15. Getaneh AM, Li X, Mao Z, ym. Cost-effectiveness of monoclonal antibody and maternal immunization against respiratory syncytial virus (RSV) in infants: Evaluation for six European countries. *Vaccine.* 1 2 2023 [Viitattu 9.2.2023]; DOI:10.1016/J.VACCINE.2023.01.058
16. Beyfortus. Nirsevimabi. EPAR (European public assessment report). European Medicines Agency EMA. Julkaistu 15.11.2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/beyfortus-epar-public-assessment-report_en.pdf
17. Griffin MP, Yuan Y, Takas T, ym. Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. *New England Journal of Medicine.* 29 7 2020;383(5):415–25. DOI:10.1056/NEJMoa1913556
18. Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, ym. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. *New England Journal of Medicine.* 2 3 2022;386(9):837–46. DOI:10.1056/NEJMoa2110275
19. Simões EAF, Madhi SA, Muller WJ, ym. Efficacy of nirsevimab against respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in preterm and term infants, and pharmacokinetic extrapolation to infants with congenital heart disease and chronic lung disease: a pooled analysis of randomised controlled trials. *Lancet Child Adolesc Health.* 9 1 2023 [Viitattu 1.2.2023]; DOI:10.1016/S2352-4642(22)00321-2
20. Muller WJ, Madhi SA, Nuñez BS, ym. Nirsevimab for Prevention of RSV in Term and Late-Preterm Infants. <https://doi.org/101056/NEJMc2214773>. 5 4 2023 [Viitattu 17.4.2023]; DOI:10.1056/NEJMC2214773
21. Domachowske J, Madhi SA, Simões EAF, ym. Safety of Nirsevimab for RSV in Infants with Heart or Lung Disease or Prematurity. *New England Journal of Medicine.* 2 3 2022;386(9):892–4. DOI:10.1056/NEJMc2112186
22. Domachowske JB, Group for the MS, Chang Y, ym. Safety of Re-dosing Nirsevimab Prior to RSV Season 2 in Children With Heart or Lung Disease. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 31 8 2023 [Viitattu 5.9.2023];12(8):477–80. DOI:10.1093/JPIDS/PIAD052
23. Drysdale S, Cathie K, Flamein F, ym. Efficacy of nirsevimab against RSV lower respiratory tract infection hospitalization in infants: preliminary data from the HARMONIE phase 3b trial. *ESPID 2023 Annual Meeting, May 08-12 Abstract number 1178.* 2023 [Viitattu 16.6.2023]; <https://espidmeeting.org/wp-content/uploads/sites/19/2023/05/ESPID23-Abstracts-Book.pdf>

24. Domaschowske J et al. The safety and tolerability of nirsevimab for the prevention of RSV disease in immunocompromised children aged ≤ 24 months: the open label, Phase 2 MUSIC study. ECCMID 2023 Annual Meeting, April 15-18. 2023;
25. Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, ym. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. *New England Journal of Medicine*. 5 4 2023;388(16):1451–64. DOI:10.1056/NEJMoa2216480
26. Tilastokeskus. Elävänä syntyneet kuukausittain 1900-2022. [Viitattu 19.6.2023]. https://statfin.stat.fi/PxWeb/pxweb/en/StatFin/StatFin__synt/statfin_synt_pxt_12 dl.px/table/tableViewLayout1/
27. 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 1 2005;90(1):F64. DOI:10.1136/adc.2003.029710
28. Andabaka T, Nickerson J, Rojas-Reyes M, ym. Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013;(4, Art. No.: CD006602).
29. 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;53(2):209–17. DOI:<https://doi.org/10.1002/ppul.23908>
30. Thomas E, Mattila JM, Lehtinen P, ym. Burden of Respiratory Syncytial Virus Infection During the First Year of Life. *J Infect Dis*. 1 3 2021;223(5):811–7. DOI:10.1093/infdis/jiaa754
31. Tilastokeskus. Kuolleisuus- ja eloonjäämislukuja iän ja sukupuolen mukaan, 1986-2021. [Viitattu 21.6.2023]. https://statfin.stat.fi/PxWeb/pxweb/fi/StatFin/StatFin__kuol/statfin_kuol_pxt_12a p.px/
32. Li X, Bilcke J, Vázquez Fernández L, ym. Cost-effectiveness of Respiratory Syncytial Virus Disease Prevention Strategies: Maternal Vaccine Versus Seasonal or Year-Round Monoclonal Antibody Program in Norwegian Children. *J Infect Dis*. 12 8 2022 [Viitattu 21.6.2023];226(Supplement_1):S95–101. DOI:10.1093/INFDIS/JIAC064
33. Mäklin S, Kokko P. Terveysten- ja sosiaalihuollon yksikkökustannukset Suomessa vuonna 2017. Terveysten ja hyvinvoinnin laitos (Institute of Health and Welfare). 2021 [Viitattu 12.5.2023]; <https://www.julkari.fi/handle/10024/142882>
34. Heikkilä P, Forma L, Korppi M. Hospitalisation costs for infant bronchiolitis are up to 20 times higher if intensive care is needed. *Acta Paediatr*. 1 3 2015;104(3):269–73. DOI:<https://doi.org/10.1111/apa.12881>
35. Li X, Hodgson D, Flaig J, ym. Cost-Effectiveness of Respiratory Syncytial Virus Preventive Interventions in Children: A Model Comparison Study. *Value in Health*. 1 4 2023;26(4):508–18. DOI:10.1016/J.JVAL.2022.11.014

36. Vartiainen P, Jukarainen S, Rhedin SA, ym. Risk factors for severe respiratory syncytial virus infection during the first year of life: development and validation of a clinical prediction model. medRxiv. 2023; DOI:10.1101/2023.02.23.23286237
37. WHO guide for standardization of economic evaluations of immunization programmes, 2nd edition. Geneva; 2019 loka [Viitattu 12.4.2023]. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329389/WHO-IVB-19.10-eng.pdf>
38. Domachowske JB, Khan AA, Esser MT, ym. Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of MEDI8897, an Extended Half-life Single-dose Respiratory Syncytial Virus Prefusion F-targeting Monoclonal Antibody Administered as a Single Dose to Healthy Preterm Infants. *Pediatr Infect Dis J.* 19 2018 [Viitattu 16.1.2023];37(9):886. DOI:10.1097/INF.0000000000001916

Liitteet

Liite 1. Kooste eräiden HTA-organisaatioiden arvioinneista ja suosituksista, jotka liittyvät nirsevimabiin RSV:n aiheuttaman alempien hengitysteiden infektion estohoitona.

Maa (arviointiviranomainen)	Arvioinnin tai suosituksen tilanne 12.6.2023.
Englanti ja Wales (JCVI)	Arviointi päättynyt. Käyttöönottoa suositellaan.
Espanja (AEMPS)	Arviointi päättynyt. Käyttöönottoa suositellaan.
Irlanti (NCPE)	Ei tietoa.
Italia (AIFA)	HTA-arviointi käynnistetty.
Kanada (CADTH)	HTA-arviointi käynnistetty.
Norja (Nye Metoder)	Ei tietoa.
Ranska (HAS)	Arviointi päättynyt. Käyttöönottoa suositellaan.
Ruotsi (NT-rådet)	HTA-arviointi käynnistetty.
Saksa (GBA)	HTA-arviointi käynnistetty.
Skotlanti (SMC)	Ei tietoa.
Tanska (Medicinrådet)	Ei tietoa.

Liite 2. Study 3-, MELODY- ja MEDLEY-tutkimusten osallistujamäärät eriteltyinä (16).

Statistic	Number (%) of Subjects							
	Term and late preterm infants born ≥ 35 wGA		Very and moderately preterm infants born ≥ 29 to < 35 wGA				Infants at higher risk for severe RSV disease	
	MELODY		Study 3 (All subjects)		Study 3 (Proposed Dose)		MEDLEY	
	Placebo	Nirsevimab	Placebo	Nirsevimab	Placebo	Nirsevimab	Palivizumab	Nirsevimab
Subjects screened (Total) ^a	1626		1540		860		960	
Screen failures (Total) ^b	136 (8.4)		87 (5.6)		0 (0.0)		35 (3.6)	
Did not meet inclusion/exclusion criteria ^c	98 (72.1)		66 (75.9)		0 (0.0)		22 (62.9)	
Lost to follow-up ^c	6 (4.4)		1 (1.1)		0 (0.0)		0	
Withdrawal of consent ^c	25 (18.4)		13 (14.9)		0 (0.0)		9 (25.7)	
Other ^c	7 (5.1)		7 (8.0)		0 (0.0)		4 (11.4)	
Subjects randomised	496	994	484	969	290	570	309	616
Subjects randomised, not dosed	5 (1.0)	7 (0.7)	3 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.6)	2 (0.3)
Subjects randomised and dosed	491 (99.0)	987 (99.3)	481 (99.4)	966 (99.7)	290 (100.0)	570 (100.0)	304 (98.4)	614 (99.7)
Study phase status								
Completed Day 151 follow-up	488 (98.4)	977 (98.3)	472 (97.5)	945 (97.5)	285 (98.3)	560 (98.2)	293 (94.8)	593 (96.3)
Completed Day 361 follow-up	453 (91.3)	914 (92.0)	454 (93.8)	913 (94.2)	273 (94.1)	542 (95.1)	NA	NA
Completed the study	43 (8.7)	89 (9.0)	454 (93.8)	913 (94.2)	273 (94.1)	542 (95.1)	NA	NA
Early discontinuation from study	21 (4.2)	40 (4.0)	30 (6.2)	56 (5.8)	17 (5.9)	28 (4.9)	25 (8.1)	44 (7.1)
Death	0 (0.0)	4 (0.4)	4 (0.8)	2 (0.2)	4 (1.4)	2 (0.4)	1 (0.3)	5 (0.8)
Lost to follow-up	3 (0.6)	9 (0.9)	11 (2.3)	26 (2.7)	5 (1.7)	12 (2.1)	1 (0.3)	7 (1.1)
Withdrawal by parent/legal/representative	14 (2.8)	20 (2.0)	11 (2.3)	21 (2.2)	5 (1.7)	9 (1.6)	17 (5.5)	28 (4.5)
COVID-19 pandemic	1 (0.2)	3 (0.3)	NA	NA	NA	NA	2 (0.6)	0 (0.0)
Other ^d	3 (0.6)	4 (0.4)	4 (0.8)	7 (0.7)	3 (1.0)	5 (0.9)	4 (1.3)	4 (0.6)

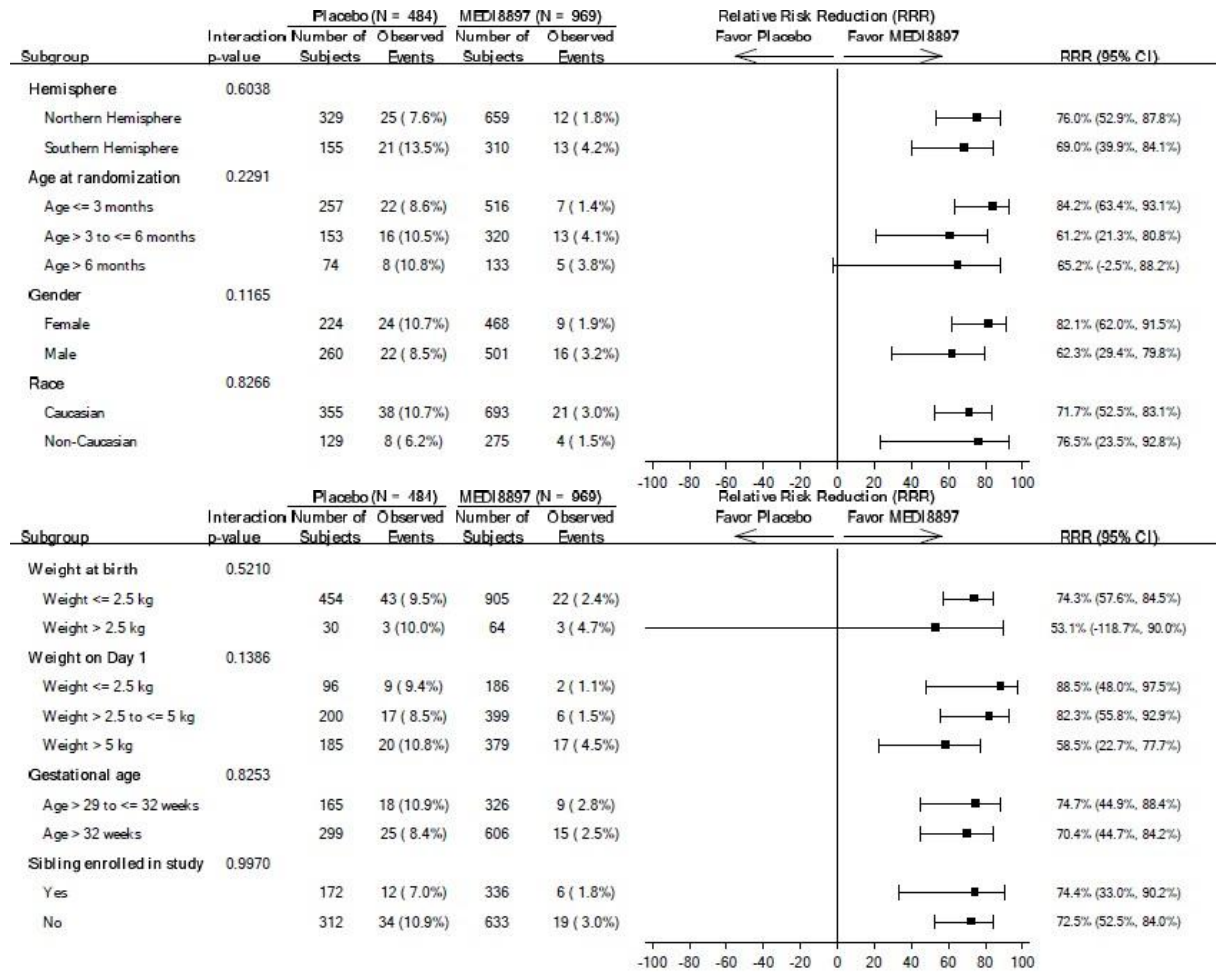
Liite 3. Study 3 ja MELODY-tutkimusten ITT-populaation ominaispiirteet tutkimuksen alkaessa (baseline data) (16–18).

	Study 3			MELODY		
	Nirsevimabi (n = 969)	Lume (n = 484)	Yhteensä (n = 1453)	Nirsevimabi (n = 994)	Lume (n = 496)	Yhteensä (n = 1490)
Sukupuoli, n (%)						
Tytöt, n (%)	468 (48,3)	224 (46,3)	692 (47,6)	464 (46,7)	257 (51,8)	721 (48,4)
Pojat, n (%)	501 (51,7)	260 (53,7)	761 (52,4)	530 (53,3)	239 (48,2)	769 (51,6)
Mediaani-ikä, kuukautta	2,9	2,8	2,8	2,6	2,6	2,6
Ikäryhmät, n (%)						
≤ 3 kuukautta	516 (53,3)	257 (53,1)	773 (53,2)	577 (58,0)	285 (57,5)	862 (57,9)
> 3 - ≤ 6 kuukautta	320 (33,0)	153 (31,6)	473 (32,6)	317 (31,9)	162 (32,7)	479 (32,1)
> 6 kuukautta	133 (13,7)	74 (15,3)	207 (14,2)	100 (10,1)	49 (9,9)	149 (10,0)
Paino, n (%)						
< 5 kg	570 (59,1)	290 (60,3)	860 (59,5)	403 (40,6)	192 (38,7)	595 (40,0)
≥ 5 kg	394 (40,9)	191 (39,7)	585 (40,9)	589 (59,4)	304 (61,3)	893 (60,0)
Gestaatioikä, n (%)						
< 29 viikkoa	-	-	-	-	-	-
≥ 29 - < 32 viikkoa	193 (20,1)	101 (20,9)	294 (20,3)	-	-	-
≥ 32 - < 35 viikkoa	769 (79,9)	383 (79,1)	1 152 (79,7)	-	-	-
≥ 35 - < 37 viikkoa	-	-	-	132 (13,3)	76 (15,4)	208 (14,0)
≥ 37 viikkoa	-	-	-	861 (86,7)	419 (84,6)	1 280 (86,0)
Pallonpuolisko						
pohjoinen	659 (68,0)	329 (68,0)	988 (68,0)	686 (69,0)	342 (69,0)	1 028 (69,0)
eteläinen	310 (32,0)	155 (32,0)	465 (32,0)	308 (31,0)	154 (31,0)	462 (31,0)

Liite 4. MEDLEY-tutkimuksen ITT-populaation ominaispiirteet tutkimuksen alkaessa (baseline data) (16).

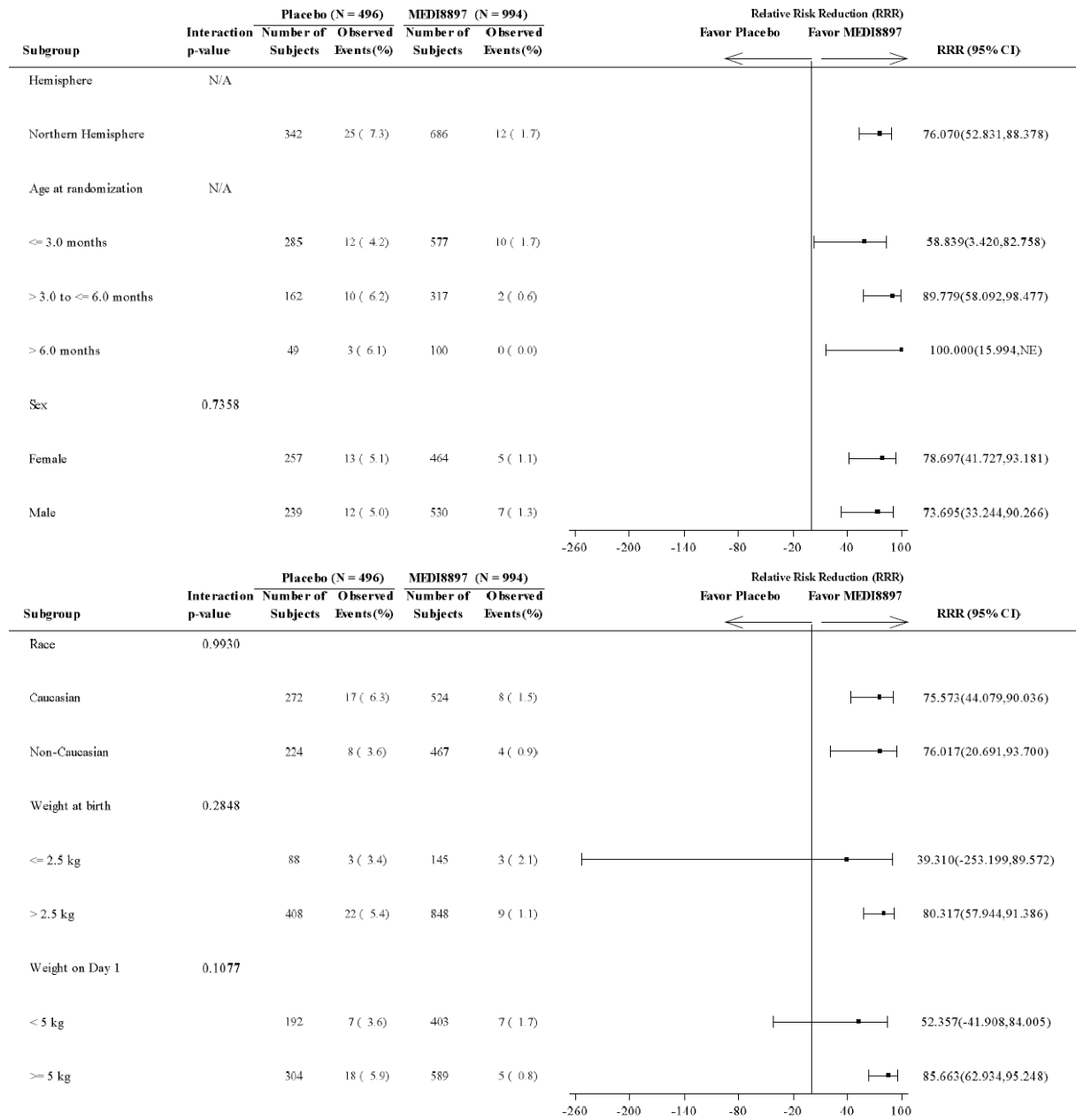
	Yhteensä			Ennenaikaisina syntyneet			Keuhko- ja sydänsairaat		
	Nirsevimabi (n = 616)	Palivitsumabi (n = 309)	Yhteensä (n = 925)	Nirsevimabi (n = 407)	Palivitsumabi (n = 208)	Yhteensä (n = 615)	Nirsevimabi (n = 209)	Palivitsumabi (n = 101)	Yhteensä (n = 310)
Sukupuoli, n (%)									
Tytöt, n (%)	297 (48,2)	133 (43,0)	430 (46,5)	201 (49,4)	93 (44,7)	294 (47,8)	96 (45,9)	40 (39,6)	136 (43,9)
Pojat, n (%)	319 (51,8)	176 (57,0)	495 (53,5)	206 (50,6)	115 (55,3)	321 (52,2)	113 (54,1)	61 (60,4)	174 (56,1)
Mediaani-ikä, kuukautta	3,5	3,5	3,5	2,9	2,8	2,8	4,7	4,2	4,6
Ikäryhmät, n (%)									
≤ 3 kuukautta	274 (44,5)	144 (46,6)	418 (45,2)	214 (52,6)	113 (54,3)	327 (53,2)	60 (28,7)	31 (30,7)	91 (29,4)
> 3 - ≤ 6 kuukautta	210 (34,1)	101 (32,7)	311 (33,6)	126 (31,0)	59 (28,4)	185 (30,1)	84 (40,2)	42 (41,6)	126 (40,6)
> 6 kuukautta	132 (21,4)	64 (20,7)	196 (21,2)	67 (16,5)	36 (17,3)	103 (16,7)	65 (31,1)	28 (27,7)	93 (30,0)
Paino, n (%)									
< 5 kg	344 (56,1)	174 (57,2)	518 (56,5)	243 (60,0)	123 (59,7)	366 (59,9)	101 (48,6)	51 (52,0)	152 (49,7)
≥ 5 kg	269 (43,9)	130 (42,8)	399 (43,5)	162 (40,0)	83 (40,3)	245 (40,1)	107 (51,4)	47 (48,0)	154 (50,3)
Gestaatioikä, n (%)									
< 29 viikkoa	130 (21,1)	70 (22,7)	200 (21,6)	49 (12,0)	28 (13,5)	77 (12,5)	81 (38,8)	42 (41,6)	123 (39,7)
≥ 29 - < 32 viikkoa	128 (20,8)	71 (23,0)	199 (21,5)	91 (22,4)	59 (28,4)	150 (24,4)	37 (17,7)	12 (11,9)	49 (15,8)
≥ 32 - < 35 viikkoa	262 (42,5)	126 (40,8)	388 (41,9)	235 (57,7)	114 (54,8)	349 (56,7)	27 (12,9)	12 (11,9)	39 (12,6)
≥ 35 viikkoa	96 (15,6)	42 (13,6)	138 (14,9)	32 (7,9)	7 (3,4)	39 (7,9)	64 (30,6)	35 (34,7)	99 (31,9)

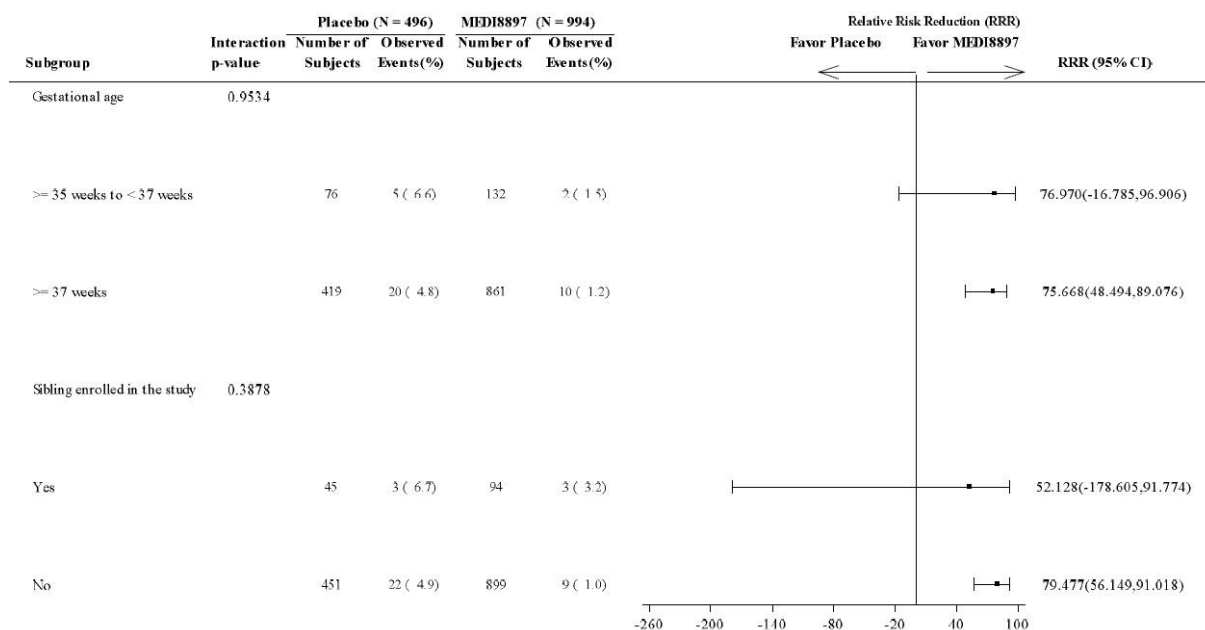
Liite 5. Alaryhmäanalyysin tulokset Study 3 -tutkimuksesta lääkärikäyntiin johtaneiden RS-viruksen aiheuttamien alahengitystieinfektioiden ilmaantuvuuteen liittyen (16).



CI = confidence interval; ITT = Intent-to-treat; LRTI = lower respiratory tract infection; RRR = relative risk reduction; RSV = respiratory syncytial virus.

Liite 6. Alaryhmäanalyysin tulokset MELODY-tutkimuksesta primääriaineiston osalta lääkärikäyntiin johtaneiden RS-viruksen aiheuttamien alahengitystieinfektioiden ilmaantuvuuteen liittyen (16).





The interaction p-value was obtained from Poisson regression with robust variance, including the terms of treatment group, age group, subgroup being tested, and treatment-by-subgroup interaction. The relative risk reduction and its 95% CI (mid-p adjusted) were estimated based on exact conditional method using PROC GENMOD with no strata. If RRR = 100% or - Infinity, one-sided 97.5% CI was reported.

CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; MEDI8897 = nirsevimab; N = number of subjects; RSV = respiratory syncytial virus.

Source: Figure 14.2.1.14.a.

Liite 7. Yleisimmät haittatapahtumat Study 3 -tutkimuksessa (17).

Yleisimmät haittatapahtumat	Study 3 n (%)	
	Nirsevimabi (n = 968)	Lume (n = 479)
Ylähengitystieinfektio	395 (40,8)	170 (35,5)
Nenänielun tulehdus	164 (16,9)	94 (19,6)
Gastroenteriitti	122 (12,6)	46 (9,6)
Kuume	111 (11,5)	64 (13,4)
Riniitti	111 (11,5)	50 (10,4)
Ripuli	100 (10,3)	50 (10,4)
Bronkiitti	96 (9,9)	55 (11,5)
Bronkioliitti	96 (9,9)	55 (11,5)
Alahengitystieinfektio	86 (8,9)	53 (11,1)

Liite 8. Yhteenveto MEDLEY-tutkimuksen aikana ilmenneistä haittatapahtumista ensimmäisen RSV-kauden aikana (21).

n (%)	Ennen raskausviikkoa 29 ⁺⁰ syntyneet ^a		CHD ^b		CLD ^b	
	Nirsevi- mabi (n = 128)	Palivitsu- mabi (n = 68)	Nirsevi- mabi (n = 79)	Palivitsu- mabi (n = 33)	Nirsevi- mabi (n = 147)	Palivitsu- mabi (n = 68)
Riniitti	26 (20,3)	11 (16,2)	6 (8,6)	1 (3,0)	19 (12,9)	6 (8,8)
Ylähengitys- tieinfektio	18 (14,1)	9 (13,2)	13 (18,6)	9 (27,3)	19 (12,9)	8 (11,8)
Kuume	16 (12,5)	6 (8,8)	3 (9,1)	13 (18,6)	12 (8,2)	4 (5,9)
Virusinfektio ylähengitys- teissä	10 (7,8)	4 (5,9)	6 (8,6)	2 (6,1)	9 (6,1)	4 (5,9)
Nasofaryn- giitti	10 (7,8)	13 (19,1)	4 (5,7)	2 (6,1)	14 (9,5)	16 (23,5)
Ummetus	8 (6,3)	8 (11,8)	12 (17,1)	11 (33,3)	10 (6,8)	6 (8,8)
Bronkioliitti	8 (6,3)	3 (4,4)	2 (2,9)	2 (6,1)	6 (4,1)	1 (1,5)
Rokotuk- seen liittyvä komplikaatio	7 (5,5)	4 (5,9)	2 (2,9)	2 (6,1)	6 (4,1)	5 (7,4)
Nenän tukkoisuus	7 (5,5)	1 (1,5)	1 (1,4)	1 (3,0)	7 (4,8)	1 (1,5)
Yskä	5 (3,9)	3 (4,4)	2 (2,9)	2 (6,1)	4 (2,7)	1 (1,5)

^aSisältää myös lapset, joilla oli CHD tai CLD ja jotka syntyivät ennen 29⁺⁰ raskausviikkoa. ^bLapset, joilla oli sekä CHD että CLD laskettiin mukaan kumpaankin ryhmään.

Liite 9. Kirjallisuushaku, meneillään olevat tutkimukset.

Kirjallisuushaun tarkoituksena oli tunnistaa meneillään olevia faasin II–IV tutkimuksia, joista ei ole vielä julkaistu tuloksia, ja jotka käsittelevät nirsevimabin tehoa RSV-infektion ennaltaehkäisyssä. Edellytyksenä oli, että tutkimus on jo käynnistynyt eli potilaiden rekrytointi on meneillään tai se on jo päättynyt.

Haku tehtiin Clinical Trials -tietokantaan 16.6.2023. Hakutermit: nirsevimab OR MEDI8897 OR beyfortus | RSV Infection.

Hakutuloksia löytyi 6 kappaletta, jotka kaikki otettiin lähempään tarkasteluun ja 3 tutkimusta hylättiin seuraavin perustein:

- Tutkimuksesta oli saatavilla jo tuloksia (n = 3): NCT02878330, NCT03979313, NCT03959488

Tutkimuksen tunniste	Populaatio	Tutkimushaarat	n	Ensisijainen tulosmuuttuja	Tiedonkeruu päättyy ensisij. tulosmuuttujan osalta
NCT04484935 (MUSIC ^a , faasi II)	Immuunipuutteiset ≤ 24 kuukauden ikäiset lapset	Yksihaarainen tutkimus, jossa annetaan yksi annos nirsevimabia injektiona	100	Nirsevimabin turvallisuus ja sieto immuunipuutteisilla lapsilla	2/2023
NCT05437510 (HARMONIE ^a , faasi IIIb/IV)	Terveet, ≥ 29 ⁺⁰ raskausviikolla syntyneet ≤ 1-vuotiaat lapset, jotka eivät ole läpikäyneet 1. RSV-kauttaan ja eivät ole soveltuvia palivitsumabihoitoon.	Kaksihaarainen tutkimus, jossa annetaan <ul style="list-style-type: none"> • nirsevimabi-injektio • lume 	28 860	Nirsevimabin teho RS-viruksen aiheuttaman alahengitystieinfektion sairaalahoidon ehkäisyssä	4/2023
NCT05110261 (CHIMES ^b , faasi III)	Terveet, ≥ 29 ⁺⁰ raskausviikolla syntyneet ≤ 1-vuotiaat lapset, jotka eivät ole läpikäyneet 1. RSV-kauttaan ja eivät ole soveltuvia palivitsumabihoitoon.	Kaksihaarainen tutkimus, jossa annetaan <ul style="list-style-type: none"> • nirsevimabi-injektio osallistujan painon mukaan joko 50 mg (paino < 5 kg) tai 100 mg (paino ≥ 5 kg) • lume 	800	Nirsevimabin teho RS-viruksen aiheuttaman alahengitystieinfektion ehkäisyssä	5/2025

^aToteutetaan kansainvälisenä tutkimuksena. ^bToteutetaan Kiinassa.

Liite 10. Yhden RSV-kauden potilasmäärät myyntiluvan haltijan käyttämän kustannusvaikuttavuusmallin pohjalta eri skenaarioille alaryhmittäin.

Lukumäärä	Sairaalahoido (josta tehohoito)	Korva- tulehdus	Ensiapu- käynti	Lääkärikäynti	Yhteensä
Nykykäytäntö					
Palivitsumabi- hoitoon oikeutetut	42 (16)	192	56	205	496
Ennenaikaisina syntyneet	52 (10)	576	168	614	1 410
Täysiaikaisina syntyneet	653 (74)	12 659	3 704	13 498	30 513
Strategiat 1A ja 1B: Kaikki pikkulapset					
Palivitsumabi- hoitoon oikeutetut	14 (5)	69	20	73	176
Ennenaikaisina syntyneet	17 (3)	204	60	217	498
Täysiaikaisina syntyneet	214 (24)	4 485	1 312	4 782	10 794
Strategia 2: RSV-kaudella syntyneet ja 0–3 kuukautta vanhat					
Palivitsumabi- hoitoon oikeutetut	14 (5)	69	20	73	176
Ennenaikaisina syntyneet	17 (3)	204	60	217	498
Täysiaikaisina syntyneet	258 (27)	7 450	2 180	7 944	17 832
Strategia 3: Kaikki ennenaikaisina syntyneet					
Palivitsumabi- hoitoon oikeutetut	14 (5)	69	20	73	176
Ennenaikaisina syntyneet	17 (3)	204	60	217	498
Täysiaikaisina syntyneet	653 (74)	12 659	3 704	13 498	30 513

Liite 11. Yhden RSV-kauden kustannukset myyntiluvan haltijan käyttämän kustannusvaikuttavuusmallin pohjalta eri skenaarioille alaryhmittäin.

Kustannukset (€)	Lääke	Sairaala- hoito (josta tehohoito)	Korva- tulehdus	Ensiapu- käynti	Lääkäri- käynti	Kompli- kaatiot	Yhteensä
Nykykäytäntö							
Palivitsumabi- hoitoon oikeutetut	■	■	■	■	■	■	■
Ennenaikaisina syntyneet	■	■	■	■	■	■	■
Täysiaikaisina syntyneet	■	■	■	■	■	■	■
Strategia 1A: Kaikki pikkulapset							

Kustannukset (€)	Lääke	Sairaala- hoito (josta tehoahoito)	Korva- tulehdus	Ensiapu- käynti	Lääkäri- käynti	Kompli- kaatiot	Yhteensä
Hinta/annos: 700 €							
Palivitsumabi- hoitoon oikeutetut	██████	██████ ██████	██████	██████	██████	██████	██████
Ennenaikaisina syntyneet	██████	██████ ██████	██████	██████	██████	██████	██████
Täysiaikaisina syntyneet	██████	██████ ██████	██████	██████	██████	██████	██████
Strategia 1B: Kaikki pikkulapset							
Hinta/annos: ██████							
Palivitsumabi- hoitoon oikeutetut	██████	██████ ██████	██████	██████	██████	██████	██████
Ennenaikaisina syntyneet	██████	██████ ██████	██████	██████	██████	██████	██████
Täysiaikaisina syntyneet	██████	██████ ██████	██████	██████	██████	██████	██████
Strategia 2: RSV-kaudella syntyneet ja 0–3 kuukautta vanhat							
Hinta/annos: ██████							
Palivitsumabi- hoitoon oikeutetut	██████	██████ ██████	██████	██████	██████	██████	██████
Ennenaikaisina syntyneet	██████	██████ ██████	██████	██████	██████	██████	██████
Täysiaikaisina syntyneet	██████	██████ ██████	██████	██████	██████	██████	██████
Strategia 3: Kaikki ennenaikaisina syntyneet							
Hinta/annos: ██████							
Palivitsumabi- hoitoon oikeutetut	██████	██████ ██████	██████	██████	██████	██████	██████
Ennenaikaisina syntyneet	██████	██████ ██████	██████	██████	██████	██████	██████
Täysiaikaisina syntyneet	█	██████ ██████	██████	██████	██████	██████	██████

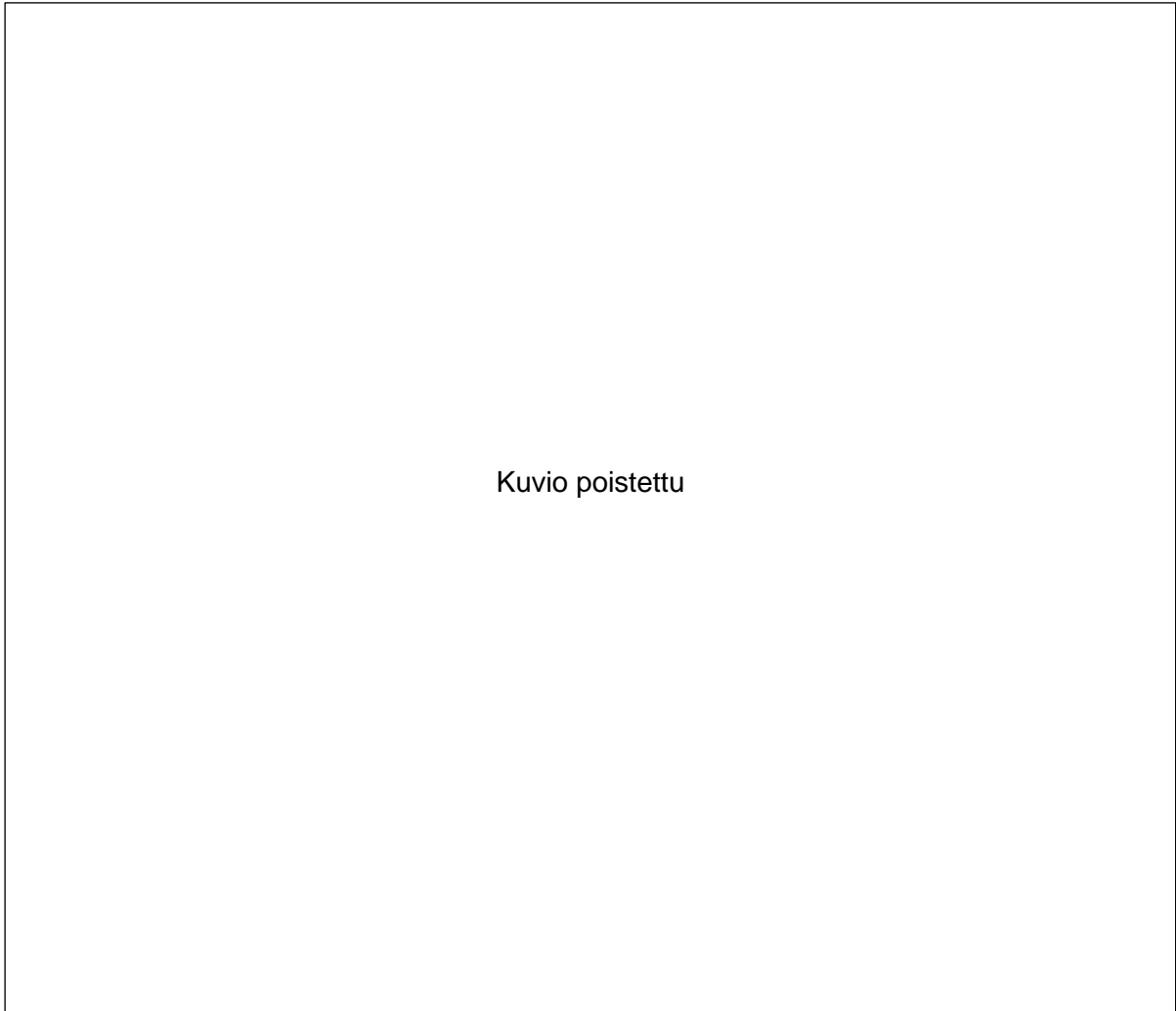
Liite 12. Yhteenvedo kustannusvaikuttavuusanalyysin tuloksista eri myyntiluvan haltijan esittämille skenaarioille verrattuna nykykäytäntöön.

	Absoluuttiset tulokset		Inkrementaaliset tulokset		ICER
	QALY	€	QALY	€	€/QALY
Strategia 1A: Kaikki pikkulapset					
Hinta/annos: 700 €					

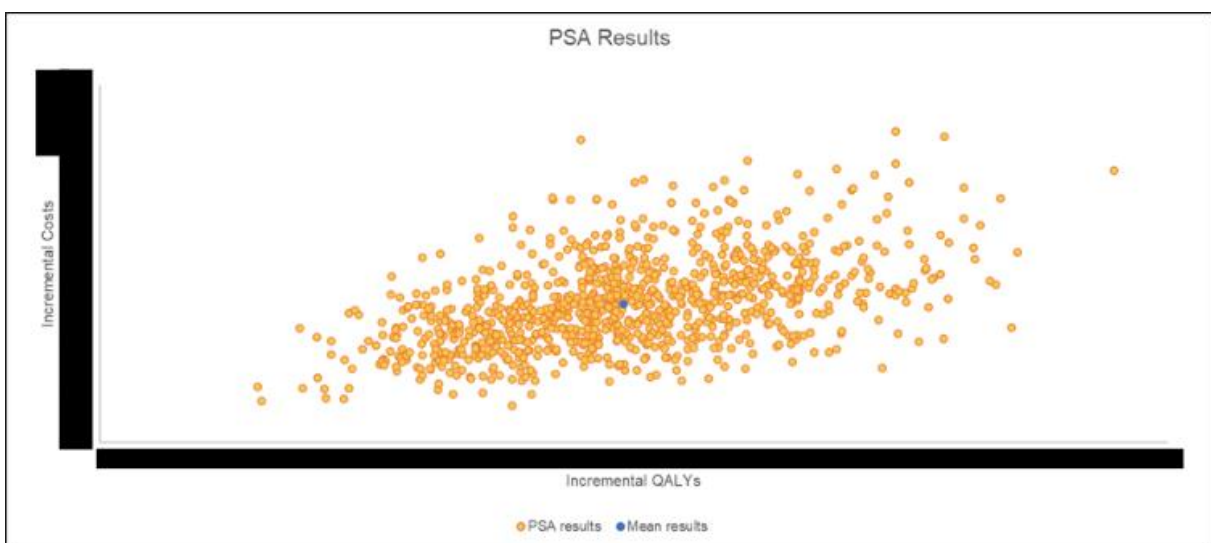
		Absoluuttiset tulokset		Inkrementaaliset tulokset		ICER
		QALY	€	QALY	€	€/QALY
Palivitsumabihoitoon oikeutetut	Nirsevimabi	■	■			
	Nykykäytäntö	■	■	■	■	■
Ennenaikaisina syntyneet	Nirsevimabi	■	■			
	Nykykäytäntö	■	■	■	■	■
Täysiaikaisina syntyneet	Nirsevimabi	■	■			
	Nykykäytäntö	■	■	■	■	■
Strategia 1B: Kaikki pikkulapset						
Hinta/annos: ■						
Palivitsumabihoitoon oikeutetut	Nirsevimabi	■	■			
	Nykykäytäntö	■	■	■	■	■
Ennenaikaisina syntyneet	Nirsevimabi	■	■			
	Nykykäytäntö	■	■	■	■	■
Täysiaikaisina syntyneet	Nirsevimabi	■	■			
	Nykykäytäntö	■	■	■	■	■
Strategia 2: RSV-kaudella syntyneet ja 0–3 kuukautta vanhat						
Hinta/annos: ■						
Palivitsumabihoitoon oikeutetut	Nirsevimabi	■	■			
	Nykykäytäntö	■	■	■	■	■
Ennenaikaisina syntyneet	Nirsevimabi	■	■			
	Nykykäytäntö	■	■	■	■	■
Täysiaikaisina syntyneet	Nirsevimabi	■	■			
	Nykykäytäntö	■	■	■	■	■
Strategia 3: Kaikki ennenaikaisina syntyneet						
Hinta/annos: ■						
Palivitsumabihoitoon oikeutetut	Nirsevimabi	■	■			
	Nykykäytäntö	■	■	■	■	■
Ennenaikaisina syntyneet	Nirsevimabi	■	■			
	Nykykäytäntö	■	■	■	■	■
Täysiaikaisina syntyneet	Nirsevimabi	■	■			
	Nykykäytäntö	■	■	■	■	■

Liite 13. Myyntiluvan haltijan perusanalyysin (strategia 1A) herkkyyssanalyysien tuloksia.

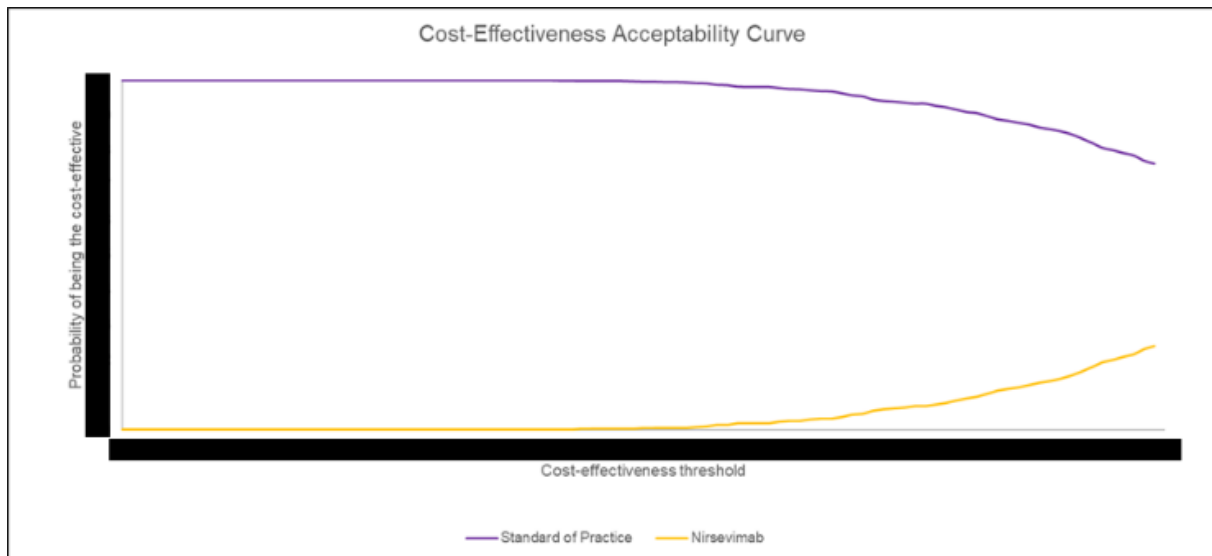
Liitekuvio 13a. Myyntiluvan haltijan deterministisen herkkyyssanalyysin tuloksia.



Liitekuvio 13b. Myyntiluvan haltijan probabilistisen herkkyyssanalyysin tulokset esitettynä kustannusvaikuttavuustasossa.



Liitekuvio 13c. Myyntiluvan haltijan probabilistisen herkkyyssanalyysin tulokset esitettynä kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyyssäilyllä.

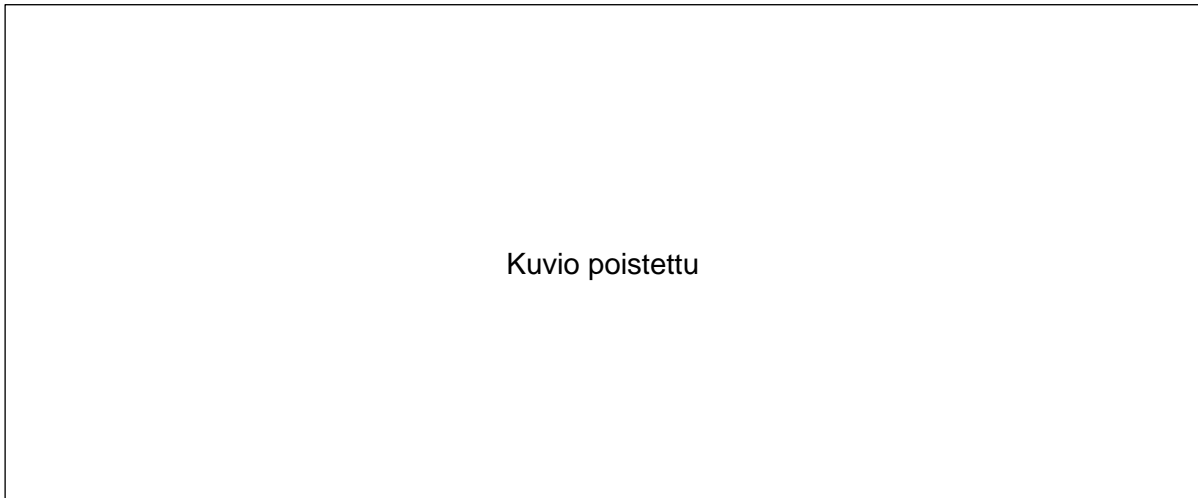


Liite 14. Myyntiluvan haltijan herkkyysoanalyysien tuloksia strategialle 1B, jossa kaikki ensimmäistä RSV-kauttaan läpikäyvät lapset immunsoidaan nirsevimabilla [REDACTED] annoshintaan.

Liitekuvio 14a. Myyntiluvan haltijan deterministisen herkkyysoanalyysin tuloksia.

Kuvio poistettu

Liitekuvio 14b. Myyntiluvan haltijan probabilistisen herkkyyssanalyysin tulokset esitettynä kustannusvaikuttavuustasossa.

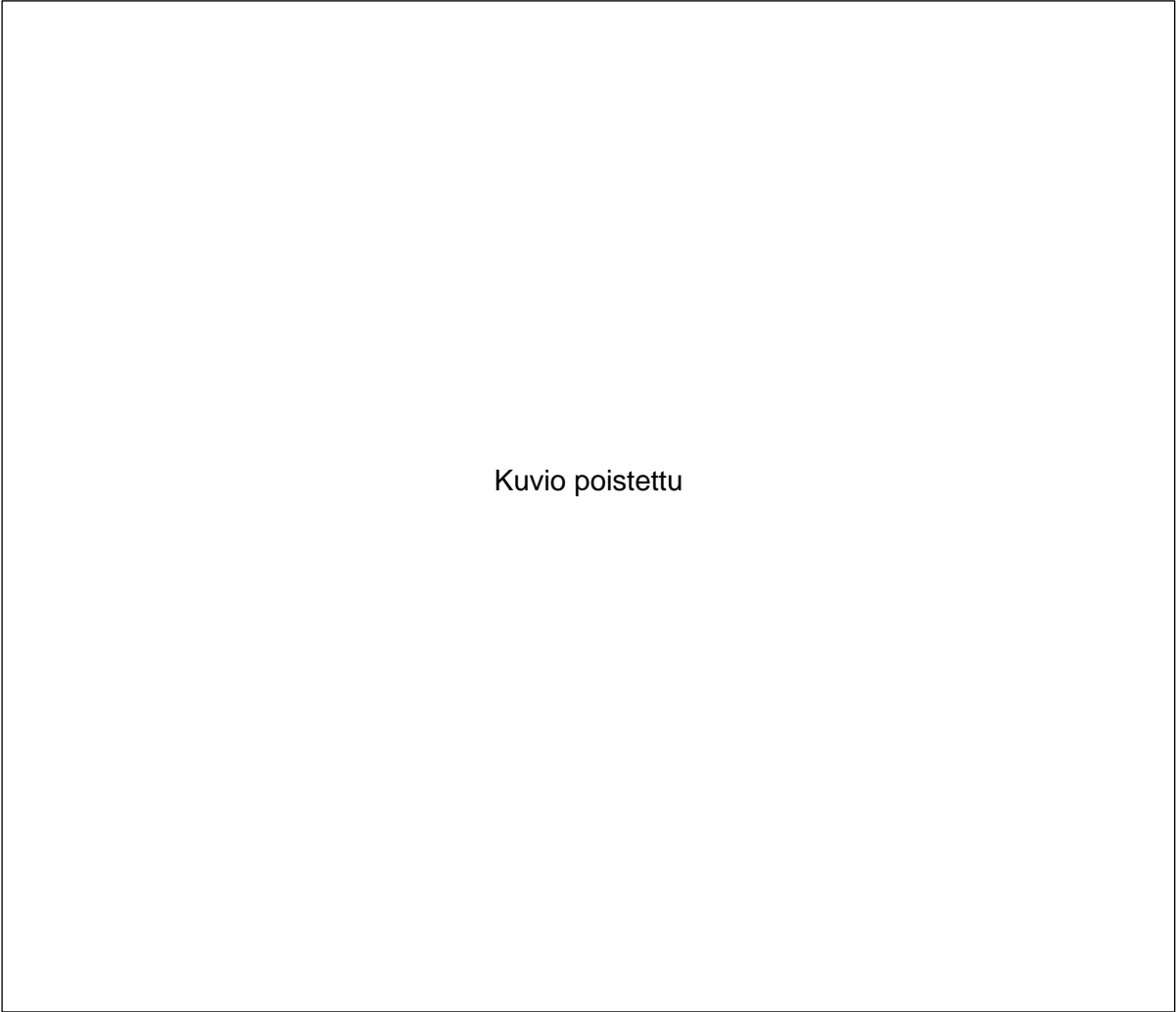


Liitekuvio 14c. Myyntiluvan haltijan probabilistisen herkkyyssanalyysin tulokset esitettynä kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyyssäyrällä.




Liite 15. Myyntiluvan haltijan herkkyyssanalyysien tuloksia strategialle 2, jossa kaikki ensimmäistä RSV-kauttaan läpikäyvät lapset (poissulkien RSV-kauden alussa yli 3 kuukauden ikäiset täysaikaisina syntyneet) immunoidaan nirsevimailla [REDACTED] annoshintaan.

Liitekuvio 15a. Myyntiluvan haltijan deterministisen herkkyyssanalyysin tuloksia.



Kuvio poistettu

Liitekuvio 150b. Myyntiluvan haltijan probabilistisen herkkyysanalyysin tulokset esitettynä kustannusvaikuttavuustasossa.



Kuvio poistettu

Liitekuvio 150c. Myyntiluvan haltijan probabilistisen herkkyyssanalyysin tulokset esitettynä kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyyssäyrällä.

Kuvio poistettu

Liite 16. Myyntiluvan haltijan herkkyyssanalyysien tuloksia strategialle 3, jossa vain palivitsumabiin oikeutetut ja ennenaikaisina syntyneet immunsoidaan nirsevimailla [REDACTED] annoshintaan.

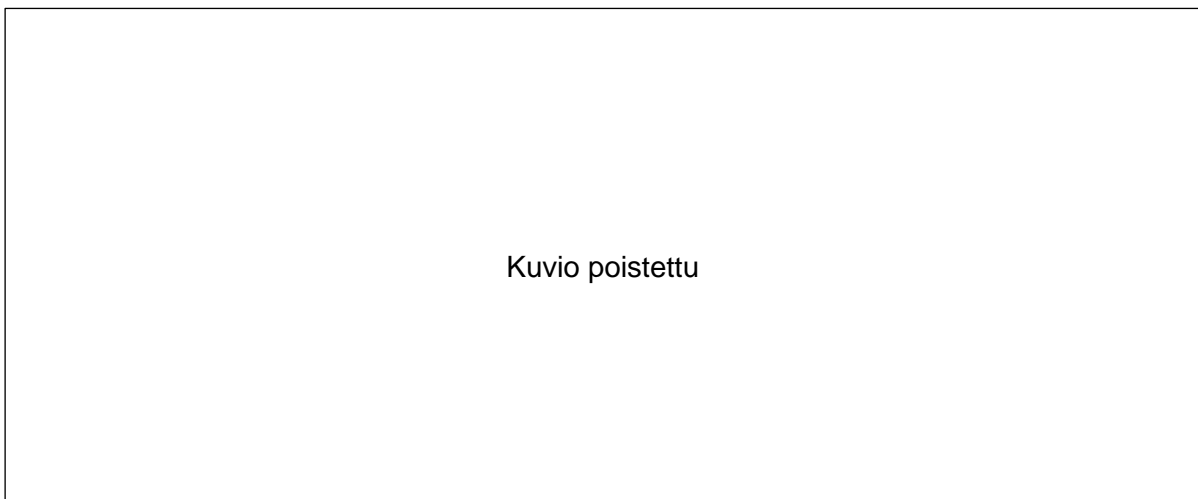
Liitekuvio 160a. Myyntiluvan haltijan deterministisen herkkyyssanalyysin tuloksia.

Kuvio poistettu

Liitekuvio 160b. Myyntiluvan haltijan probabilistisen herkkyyssanalyysin tulokset esitettynä kustannusvaikuttavuustasossa.



Liitekuvio 160c. Myyntiluvan haltijan probabilistisen herkkyyssanalyysin tulokset esitettynä kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyysskäyrällä.



The logo for Fimea, the Finnish Medicines Agency. It features the word "fimea" in a lowercase, blue, sans-serif font. The letter "i" is stylized with a small pink horizontal bar above its dot.

ISBN 978-952-7299-55-5

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