

## **Sanofi Oy:n kommentit Fimean arviointiraporttiin Nirsevimabi respiratory syncytial -viruksen (RSV) aiheuttaman alempien hengitysteiden infektion estossa 9/2023**

Kiitämme Fimeaa tehdystä arviointiraportista "Nirsevimabi respiratory syncytial -viruksen (RSV) aiheuttaman alempien hengitysteiden infektion estossa". Olemme samaa mieltä arviointiraportin keskeisestä sisällöstä ja haluamme osaltamme avata lisää sekä korostaa muutamia arvioinnin kannalta merkittäviä kohtia.

RSV on yleinen virus, joka voi aiheuttaa hengitystieinfektioita kaiken ikäisillä, mutta vakavin tauti on alle 1-vuotiailla lapsilla, joilla RSV:n aiheuttama alahengitystieinfektio (bronkioliitti, keuhkokuume) voi johtaa hengitysvaikeuksiin. RSV on johtavia sairaalahoidon syitä pikkulapsilla. Sen aiheuttama sairaalahoidon tautitaakka pikkulapsilla on merkittävä, ja osa lapsista tarvitsee tehohoitoa. On arvioitu, että RSV aiheuttaa vuosittain Suomessa keskimäärin 1240 sairaalahoidoa alle 1-vuotiailla (ilmaantuvuus 25,2/1000). Suurin osa sairaalahoidoista on lapsilla, jotka ovat perusterveitä ja täysiaikaisina syntyneitä. Tämä tekee vakavan RSV-taudin ennustamisesta haastavaa. Kaikki pikkulapset, sekä ennen RSV-kauden alkua että kauden aikana syntyvät, tarvitsevat ennaltaehkäisyä RSV:ta vastaan. RSV aiheuttaa sairaalahoidojen lisäksi merkittävän määrän avohoidon lääkärikäyntejä ja on yleinen pikkulasten akuutin välikorvatulehduksen aiheuttaja.

RS-viruksen aiheuttaman merkittävän tautitaakan ja kausiluonteisuuden huomioon ottaen on selvää, että kaikki alle 1-vuotiaat lapset ovat taudin ja sairaalahoidon riskissä ensimmäisen RSV-kauden ajan. Koska RSV:lle ei ole erityistä lääkehoitoa tukihoitoon lisäksi, ennaltaehkäisy on kansanterveyden ensisijainen tavoite. Laajamittaisella, alle 1-vuotiaisiin lapsiin kohdistuvalla RSV:n ennaltaehkäisyllä voidaan vähentää sairaaloiden ja perusterveydenhuollon hoidon taakkaa talvikaudella, jolloin kausittaiset hengitystievirukset aiheuttavat ruuhkapiikin terveydenhuollossa. On erittäin tärkeää ennaltaehkäistä se, mikä on ennaltaehkäistävissä ja käyttää terveydenhuollon rajalliset resurssit tehokkaasti.

### **Nirsevimabi-valmisteen teho**

Fimean raportin mukaan terveystaloudellisen mallin keskeisin epävarmuuden lähde liittyy nirsevimabihoidon tehoon. Kliinisissä tutkimuksissa, joihin on osallistunut sekä ennenaikaisina syntyneitä että täysiaikaisina syntyneitä imeväisiä, nirsevimabi-valmisteen teho on ollut johdonmukaisesti korkea vakavuusasteeltaan erilaisten RSV:n aiheuttamien lääkärihoitoon johtavien alahengitystiesairauksien ehkäisyssä lumevalmisteeseen verrattuna.

MELODY-tutkimus aloitettiin heinäkuussa 2019 ja sen rekrytointi keskeytettiin väliaikaisesti keväällä 2020 Covid-19 pandemian takia. Tutkimussuunnitelmaa muokattiin yhteistyössä viranomaisten kanssa siten, että ensisijaista lopputulosmuuttujaa koskeva analyysi tehtiin MELODY-tutkimuksen ensimmäisestä kohortista (n=1490). Tulosten mukaan nirsevimabilla on RSV:hen liittyvää sairastumisriskiä alentava vaikutus suhteessa

vertailuhoitoon. Koska tutkimuksen rekrytointi keskeytettiin, ensimmäistä kohorttia koskevan analyysin voima ei riittänyt osoittamaan tilastollista merkitsevyyttä tehossa sairaalahoitoa vastaan eikä alaryhmäanalyysissä (Hammit 2022). MELODY-tutkimuksen rekrytointia jatkettiin vuonna 2021 ja tulokset kaikkien tutkimukseen osallistuneiden (n=3012) osalta on nyt julkaistu (Muller 2023); nirsevimabin teho oli 76,4 % RSV:n aiheuttamien lääkärihoitoon johtavien alahengitystieinfektioiden ehkäisyssä ja 76,8 % RSV:n aiheuttaminen sairaalahoitoon johtavien alahengitystieinfektioiden ehkäisyssä. Koko tutkimusjoukkoa koskevat tulokset olivat tilastollisesti merkitseviä.

Kustannusvaikuttavuusmallissa käytettiin nirsevimabin tehona kahden tutkimuksen (Study 3 ja MELODY) yhdistetystä analyysistä saatua lukua. Yhdistetty analyysi oli etukäteen määritetty tutkimussuunnitelmassa ja se valittiin mallinnukseen, koska tutkimusjoukko sisältää sekä ennenaikaisina että täysiaikaisina syntyneet alle 1-vuotiaat lapset ja kuvastaa siten parhaiten niitä alle 1-vuotiaita lapsia, joille nirsevimabihoito on aloitettavissa. Teholuvun vaikutusta kustannusvaikuttavuusanalyysin tuloksiin arvioitiin herkkyyssanalyysien avulla. Herkkyyssanalyysit suoritettiin testaamalla jokaista parametria +/-20%, mikä on yleisesti käytetty testiväli. Kliinisissä tutkimuksissa nirsevimabin teho on vaihdellut huomattavasti vähemmän eikä eri tutkimuksiin perustuvien teholukujen vaihtelu juuri vaikuttanut kustannusvaikuttavuusanalyysin tuloksiin.

Lisänäyttöä nirsevimabi-valmisteen tehosta sairaalahoitojen ehkäisyssä alle 1-vuotiailla lapsilla on saatu HARMONIE-tutkimuksesta, joka toteutettiin Euroopassa kaudella 2022-23. HARMONIE-tutkimuksessa yhteensä 8058 vauvaa satunnaistettiin saamaan joko nirsevimabia tai ei-interventiota. Tutkimukseen osallistuneiden vauvojen sikiöikä oli vähintään 29 viikkoa, eivätkä he olleet oikeutettuja palviitsumabihoitoon. Tutkimusjoukko vastasi laajasti alle 1-vuotiaita lapsia ja tutkimus oli lähellä tosielämän tutkimusta. Nirsevimabin teho RSV-kauden ajan oli 83,2 % RSV-alahengitystieinfektion aiheuttaman sairaalahoidon ehkäisyssä ja 75,7 % erittäin vaikean RSV-alahengitystieinfektion sairaalahoidon ehkäisyssä (Drysdale 2023).

Yhteenvedonamme toteamme, että tutkimusasetelmasta ja tutkimusryhmästä riippumatta nirsevimabin teho on ollut johdonmukaisesti korkealla tasolla.

## **Nirsevimabi-valmisteen suojan kesto ja tiedot seuraavien vuosien RSV-tartunnoista**

WHO:n määritelmän mukaisesti RSV-kauden keston mediaani pituus on viisi kuukautta. Kliinisissä tutkimuksissa nirsevimabi-valmisteen teho mitattiin 150 vrk eli 5 kuukauden kuluttua immunisaatiosta. Ei ole kuitenkaan oletettavaa, että nirsevimabin suoja päättyy äkkiä 150 vrk jälkeen. Farmakokineettisten tietojen perusteella vasta-ainetasot olivat 150 vrk jälkeen edelleen tasolla, joka prekliinisissä tutkimuksissa on liitetty suojaan (Hammit 2022; Zhu 2017). Lähtötasoon verrattuna neutraloivien vasta-aineiden on havaittu säilyvän yli 50-kertaisella tasolla päivänä 151 ja yli 7-kertaisella tasolla päivänä 361 (Wilkins 2023). Lisäksi tulokset MELODY-tutkimuksesta, jossa tutkittavat altistuivat RSV-epidemialle vasta 151 päivän jälkeen nirsevimabi-valmisteen saamisesta, viittaavat siihen, että suoja voi kestää pidempään kuin 5 kk (Supplement to: Hammit 2022). Kustannusvaikuttavuusmallissa on pitäydytty konservatiivisissa valinnoissa ja suojan kestoksi on asetettu viisi kuukautta.

Fimea pohtii raportissaan, miten viiden kuukauden suoja RSV-infektiota vastaan vaikuttaa lasten seuraavien vuosien RSV-tartuntoihin, mikäli laajat immunisointistrategiat otetaan käyttöön. MELODY-tutkimuksessa

seurattiin ennen ensimmäisen RSV-kauden alkua immunisoituja lapsia myös toisen RSV-kauden osalta. Lääkärikäyntiin johtaneiden RSV-alahengitystiesairauksien esiintyvyys päivien 361–511 aikana annoksen saamisesta oli samanlaista lapsilla, jotka olivat saaneet nirsevimabia kuin lumevalmistetta saaneilla. Kummassakaan ryhmässä ei esiintynyt sairaalahoitoa vaatineita RSV-alahengitystieinfektioita päivien 361–511 välisenä aikana eli lapsen toisella RSV-kaudella (Dagan 2022). Kliinisten tutkimusten perusteella ei siis ole näyttöä, että infektiota esiintyisi enemmän seuraavana vuonna. Ja kuten Fimea toteaa, on kuitenkin oletettavaa, että vanhemmilla lapsilla on pienempi riski sairaalahoidon tarpeeseen ja vakavaan tautimuotoon kuin alle 1-vuotiailla.

## **RSV:n kausivaihtelu**

Euroopassa RSV-infektioita esiintyy ennustettavissa olevina vuosittaisina epidemioina, jotka tyypillisesti kestävät noin 5 kuukautta. Epidemioiden voimakkuuden sekä epidemian alkamisajankohdan suhteen esiintyy kuitenkin kausivaihtelua. Suomessa RSV-infektioiden epidemiologinen seuranta toimii luotettavasti mikä mahdollistaa immunisaation suunnittelun vaihtelevissakin epidemiatilanteissa.

RSV-infektiokauden valinta kustannusvaikuttavuusmallissa perustuu kaikkien RSV-tapausten keskiarvoon neljältä peräkkäiseltä kaudelta 1/2016–7/2020 (pois lukien pandemiavuodet). Kauden vaihtelulla ei ole merkittävää vaikutusta kustannusvaikuttavuusanalyysin tuloksiin, mutta malli mahdollistaa immunisaation eri ajoitusten tutkimisen kuukausikohorttien mukaan ja eri implementointistrategioiden testaamisen verrattuna tilanteeseen, jossa alle 1-vuotiaat lapset immunisoitaisiin tietyssä ajanhetkenä. Tämä voisi vastata esimerkiksi tilannetta, jossa immunisaatio toteutettaisiin neuvolassa seurantakäyntien yhteydessä. Käytimme kustannusvaikuttavuusmallia arvioimaan kahta skenaariota, joissa alle 1-vuotiaat lapset immunisoitiin syntymähetkellä tai ennen kauden alkua. Mallissa oletimme, että ennen kauden alkua syntyneet alle 1-vuotiaat lapset immunisoitiin joko kuukausi ennen kauden alkua tai kuukausi kauden alun jälkeen. Yhden kuukauden ero immunisaation ja kauden alun välillä ei muuttanut merkittävästi kustannusvaikuttavuustuloksia. Tämä menetelmä voi olla hyödyllinen ennen kauden alkua syntyneiden vauvojen immunisoinnin suunnittelussa. Se myös antaa joustavuutta terveydenhuoltojärjestelmään, kun ennen kauden alkua syntyneitä lapsia ei tarvitse immunisoida yhden kuukauden aikana.

Nirsevimabi-valmiste antaa välittömän suojan, joka kestää tyypillisen RSV-kauden ajan. Näin ollen immunisointi voidaan toteuttaa joustavasti RSV-epidemian ajankohdan mukaan. Nirsevimabihoito mahdollistaa vastasyntyneiden ja alle 1-vuotiaiden lasten suojaamisen oikea-aikaisesti RSV:n kausivaihtelusta riippumatta.

## **Nirsevimabin annostelukustannukset**

Immunisaatio nirsevimabilla voidaan toteuttaa niin, että se ei aiheuta lisäkäyntejä terveydenhuollossa. Yhdellä kerta-annoksella voidaan suojata sekä ennenaikaisesti että täysiaikaisina syntyneitä ja riskiryhmiin kuuluvia vauvoja tyypillisen RSV-kauden ajan. Valmiste voidaan antaa kaikille alle 1-vuotiaille lapsille, joiden ensimmäinen RSV-kausi on alkamassa, jolloin he saavat oikea-aikaisen suojan epidemiaa vastaan. Nirsevimabi voidaan antaa samanaikaisesti lapsuusiän rokotteiden kanssa esimerkiksi neuvolakäynnillä tai

RSV-kauden aikana syntyville lapsille jo synnytyssairaalassa, joten valmisteen annostelu ei lisää terveydenhuollon kuormitusta.

Kustannusvaikuttavuuslaskelmissa nirsevimabihoidon kustannuksiin ei laskettu mukaan erillisiä annostelukustannuksia. Valinta on hyvin konservatiivinen, sillä vertailuhoidon kustannuksiin ei myöskään sisällytetty annostelukustannuksia, vaikka palivitsumabihoito voi edellyttää 5 annosta yhden RSV-kauden aikana.

## Muiden maiden HTA päätökset

Nirsevimabin HTA arviointi on käynnistynyt monissa maissa ja **Taulukossa 1** on yhteenveto eri maiden tämänhetkisistä suosituksista. Laajaa käyttöä kaikkien vastasyntyneiden ja pikkulasten suojaamiseksi, ennen ensimmäisen RSV kauden alkua tai sen aikana, on tällä hetkellä suositellut esimerkiksi Yhdysvallat, Chile, Ranska, Englanti, Espanja, Luxemburg ja Itävalta. Nirsevimabi on valmiste, jota voidaan käyttää rokotteen tavoin suojaamaan kaikkia pikkulapsia RSV:lta kustannusvaikuttavasti.

## Yhteenveto

Nirsevimabi-valmiste on suunniteltu tarjoamaan suojaa kaikille vastasyntyneille ja alle 1-vuotiaille lapsille, mukaan lukien sekä ennenaikaisina että täysiaikaisina syntyneet terveet vauvat sekä vauvat, joilla on perussairauksia. Nirsevimabi mahdollistaa ennaltaehkäisyä, joka mukautuu joustavasti vaihteleviin epidemiatilanteisiin. Immunisointi voidaan toteuttaa ilman ylimääräisiä terveydenhuollon käyntejä esimerkiksi synnytyssairaalassa tai lastenneuvolassa tavallisen seurantakäynnin yhteydessä.

RS-viruksen aiheuttaman merkittävän tautitaakan ja kausiluonteisuuden huomioon ottaen on selvää, että kaikki alle 1-vuotiaat lapset ovat riskissä. RSV:lle ei ole erityistä lääkehoitoa tukihoidon lisäksi ja näistä syistä ennaltaehkäisy on kansanterveyden ensisijainen tavoite. Optimaalisesti suoja kattaa sekä ennen RSV- kauden alkua että kauden aikana syntyneet alle 1-vuotiaat lapset. Nirsevimabi-valmisteen avulla voidaan tarjota oikea-aikaista suojaa jokaiselle lapselle, myös ennenaikaisesti syntyneille, siitä hetkestä lähtien, kun heistä tulee alttiita sekä koko kauden ajan. Nirsevimabi on kehitetty vastaamaan kaikkien alle 1-vuotiaiden lasten merkittävään RSV-tautitaakkaan, ja se voidaan antaa samanaikaisesti tavanomaisten lapsuusiän rokotusten kanssa. Näin ollen nirsevimabi on ainoa tällä hetkellä käytettävissä oleva ratkaisu kaikkien alle 1-vuotiaiden lasten suojaamiseksi heidän ensimmäisenä RSV-kautena.

Ystävällisin terveisin,

Sanofi Oy

[marketaccess.finland@sanofi.com](mailto:marketaccess.finland@sanofi.com)

Taulukko 1. Muiden maiden HTA-organisaatioiden käynnissä olevat arvioinnit ja suositukset liittyen nirsevimabiin RSV:n aiheuttaman alempien hengitysteiden infektion estohoitona.

Maa (viranomainen)	Arvioinnin tai suosituksen tilanne 6.10.2023 hoitona alle 1-vuotiaalle lapsille
<a href="#">US (ACIP)</a>	Arviointi valmistunut. Käyttöönottoa suositellaan alle 8kk ikäisille vauvoille ensimmäisen RSV kauden alkaessa sekä vauvoille, jotka syntyvät RSV kauden aikana.
<a href="#">Chile (CAVEI)</a>	Arviointi valmistunut. Käyttöönottoa suositellaan vastasyntyneille ja ensimmäisen RSV-kautensa aloittaville vauvoille
<a href="#">Englanti ja Wales (JCVI)</a>	Arviointi valmistunut. Käyttöönottoa suositellaan kaikille vauvoille ja vastasyntyneille
<a href="#">Espanja (AEMPS)</a>	Arviointi valmistunut. Käyttöönottoa suositellaan lapsille, joilla on suuri riski sairastua vakavaan RSV-infektioon sekä kaikille alle 6 kuukauden ikäisille lapsille RSV-kauden alussa tai sen aikana
<a href="#">Italia (AIFA)</a>	HTA-arviointi käynnistetty.
<a href="#">Kanada (CADTH)</a>	HTA-arviointi käynnistetty.
<a href="#">Ranska (HAS)</a>	Arviointi valmistunut. Käyttöönottoa suositellaan kaikille ensimmäisen RSV-kautensa aloittaville vauvoille, sekä Synagis-valmisteelle soveltuvilla vauvoilla.
<a href="#">Ruotsi (TLV)</a>	HTA-arviointi käynnistetty. Terveysviranomaisten suositukset kliinisen näytön perusteella: <a href="#">Läkemedel vid infektion med respiratoriskt syncytievirus (RSV) hos barn – behandlingsrekommendation   Läkemedelsverket (lakemedelsverket.se)</a> <a href="https://www.folkhalsomyndigheten.se/nyheter-och-press/nyhetsarkiv/2023/september/barn-i-riskgrupper-kan-rekommenderas-nytt-forebyggande-lakemedel-mot-rs-virus/?utm_campaign=unspecified&amp;utm_content=unspecified&amp;utm_medium=email&amp;utm_source=apsis-anp-3">https://www.folkhalsomyndigheten.se/nyheter-och-press/nyhetsarkiv/2023/september/barn-i-riskgrupper-kan-rekommenderas-nytt-forebyggande-lakemedel-mot-rs-virus/?utm_campaign=unspecified&amp;utm_content=unspecified&amp;utm_medium=email&amp;utm_source=apsis-anp-3</a>
<a href="#">Saksa (GBA)</a>	HTA-arviointi käynnistetty.
<a href="#">Itävalta (BMSGPK)</a>	Arviointi valmistunut. Käyttöönottoa suositellaan vastasyntyneille, vauvoille ja pikkulapsille ensimmäisen RSV-kauden aikana
<a href="#">Luxemburg (Conseil Supérieur des maladies Infectieuses)</a>	Arviointi valmistunut. Käyttöönottoa suositellaan kaikille kauden aikana syntyville sekä alle 6 kuukauden ikäisille, jotka ovat syntyneet kauden ulkopuolella. Lisäksi täydennysohjelma 1.1.2023 jälkeen syntyneille RSV- kauden alussa

## Lähteet

Dagan R, et al. Nirsevimab for the Prevention of RSV Disease in Healthy Late-Preterm and Term Infants: Follow-up Through Second RSV Season. Presented at 12th International RSV Symposium (RSV2022), Belfast, Ireland. Oral Presentation ARNI0273. Saatavilla: [isirv](#).

Drysdale S, et al. Efficacy of nirsevimab against RSV lower respiratory tract infection hospitalization in infants: preliminary data from the HARMONIE phase 3b trial. Presented at the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID) Congress, Lisbon, Portugal, May 8-12, 2023 (Abstract nbr 1178).

Hammit LL, et al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. *New England Journal of Medicine*. 2022;386(9):837-846.

Muller WJ, et al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Term and Late-Preterm Infants. *New England Journal of Medicine*. 2023 April 5. DOI: 10.1056/NEJMc2214773.

Wilkins D et al. Durability of neutralizing RSV antibodies following nirsevimab administration and elicitation of the natural immune response to RSV infection in infants. *Nature Medicine*, 29, 1172-1179 (2023).

Zhu Q, et al. A highly potent extended half-life antibody as a potential RSV vaccine surrogate for all infants. *Sci Transl Med* 2017;9:eaaj1928.