

Nivolumabin ja relatlimabin yhdistelmä (Opdualag) edenneen ihomelanooman ensilinjan hoidossa

Kiitämme Fimeaa arviointiraportista sekä saamastamme mahdollisuudesta kommentoida raporttia, jossa nivolumabin ja relatlimabin yhdistelmää (Opdualag) verrattiin nivolumabi-monoterapiaan.

Alla esitämme tärkeimmät huomiomme arvioinnissa mainittuihin keskeisiin epävarmuuden lähteisiin liittyen.

Pitkän aikavälin vaikutukset ja ekstrapolaatiojakaumien valinnat

Fimea nostaa esille keskeisimpänä epävarmuuden lähteinä arvioitavan hoidon ja vertailuhoidon pitkän aikavälin vaikutukset ja niiden muodostamiseen käytetyt ekstrapolaatiojakaumat. Olemme Fimean kanssa samaa mieltä siitä, että mallinnuksessa käytetyt ekstrapolaatiot ovat yksi keskeisimmistä epävarmuuden lähteistä *kaikissa* kustannusvaikuttavuusanalyseissä.

Näkemyksemme mukaan perusanalyysin mallivalintojen kliinistä uskottavuutta arvioitiin huolellisesti muuan muassa vertaamalla ekstrapolaatiojakaumien tuottamia ennusteita CheckMate 067 -tutkimuksen pitkäaikaistietoihin. CheckMate 067 -tutkimuksessa, samoin kuin RELATIVITY-047-tutkimuksessa, potilailla oli aiemmin hoitamaton ja leikkaushoitoon soveltumaton tai metastasoitunut melanooma ja IO-IO-yhdistelmähoitoaaran (nivolumabi ja ipilimumabi) lisäksi nivolumabi-monoterapiahaara.

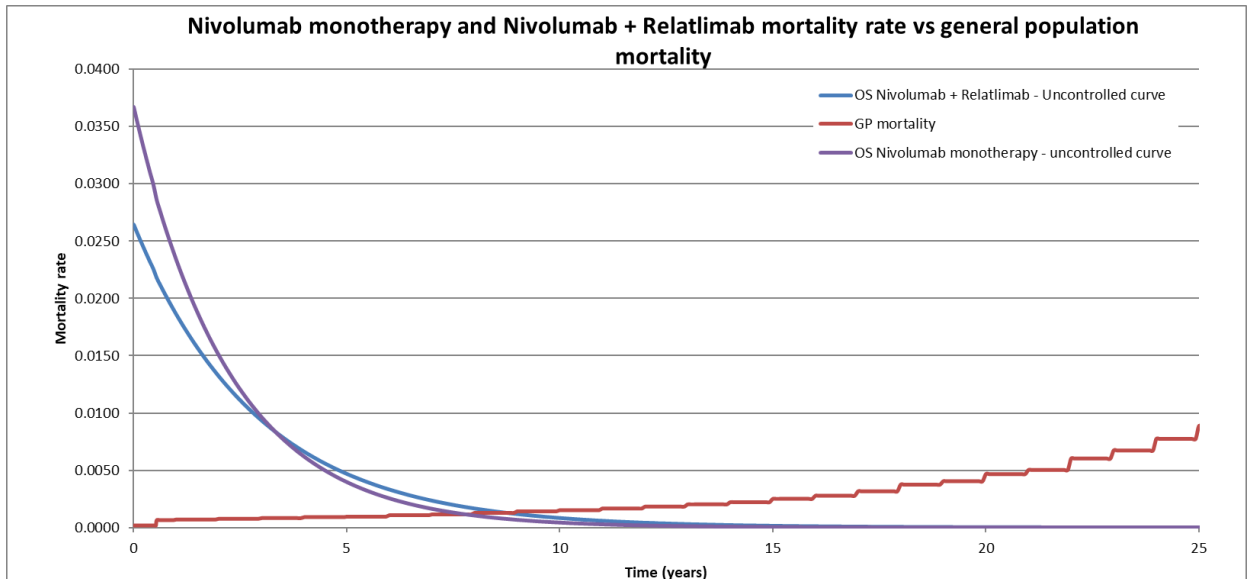
Perusanalyysiin valitun OS:n ekstrapolaatiojakauman (yleistetty gamma) tuottamat ennusteet olivat yhdenmukaisia CheckMate 067 -tutkimuksen tietojen kanssa (taulukko 1). Vertailun perusteella perusanalyysissä käytetyt jakaumat tuottivat uskottavimman ennusteen, joskin ennuste vaikuttaa hieman aliarvioivan molempien valmistajien hyötyjä. Onkin todennäköistä, että valittu kokonaiselinajan ekstrapolaatiojakauma tuottaa uskottavia, vaikkakin konservatiivisia ennusteita pitkällä aikavälillä. Näin ollen perusanalyysi esittää konservatiivisen arvion nivolumabin ja relatlimabin yhdistelmähoiton terveyshyödyistä.

Taulukko 1. Vertailu eri ekstrapolaatiojakaumien tuottamien OS-todennäköisyyksien ennusteiden sekä RELATIVITY-047 ja CheckMate 067 -tutkimusten havainnoitujen tietojen välillä.

	1. vuosi	2. vuosi	3. vuosi	4. vuosi	5. vuosi	6. vuosi	7. vuosi
Havainnoidut tiedot							
Nivolumabi-haara CheckMate 067 -tutkimuksessa*	63,00 %	49,00 %	42,00 %	38,00 %	36,00 %	35,00 %	34,00 %
Nivolumabi-haara RELATIVITY-047-tutkimuksessa	67,40 %	53,10 %	44,60 %	NA	NA	NA	NA
Nivolumabi-iplimumabi-haara CheckMate 067 -tutkimuksessa*	67,00 %	60,00 %	53,00 %	51,00 %	50,00 %	49,00 %	48,00 %
Nivolumabi-relatlimabi-haara RELATIVITY-047-tutkimuksessa	73,90 %	59,60 %	52,00 %	NA	NA	NA	NA
Estimoidut elossaolon todennäköisyydet eri ekstrapolaatiojakaumilla							
Gen. Gamma							
Nivolumabi-haara	67,50 %	52,60 %	44,00 %	38,20 %	34,00 %	30,70 %	28,10 %
Nivolumabi-relatlimabi-haara	72,80 %	59,80 %	52,70 %	48,00 %	44,50 %	41,90 %	39,70 %
Gompertz							
Nivolumabi-haara	67,44 %	52,40 %	44,58 %	40,19 %	37,61 %	36,05 %	35,08 %
Nivolumabi-relatlimabi-haara	74,41 %	60,38 %	52,08 %	46,91 %	43,56 %	41,34 %	39,84 %
Exponential							
Nivolumabi-haara	73,08 %	53,40 %	39,03 %	28,52 %	20,84 %	15,23 %	11,13 %
Nivolumabi-relatlimabi-haara	78,61 %	61,80 %	48,59 %	38,20 %	30,03 %	23,61 %	18,56 %
Weibull							
Nivolumabi-haara	70,85 %	53,51 %	41,22 %	32,15 %	25,29 %	20,03 %	15,94 %
Nivolumabi-relatlimabi-haara	77,32 %	61,63 %	49,63 %	40,22 %	32,75 %	26,76 %	21,93 %
Weibull							
Nivolumabi-haara	68,57 %	52,43 %	42,60 %	35,87 %	30,92 %	27,12 %	24,09 %
Nivolumabi-relatlimabi-haara	75,67 %	60,22 %	50,14 %	42,95 %	37,52 %	33,25 %	29,80 %
Loglogistic							
Nivolumabi-haara	68,99 %	51,80 %	41,25 %	34,18 %	29,12 %	25,33 %	22,39 %
Nivolumabi-relatlimabi-haara	76,05 %	60,10 %	49,34 %	41,69 %	35,99 %	31,61 %	28,14 %

*Tutkimuksen 7,5 vuoden tietojenkeruun leikkauspiste; NA=ei saatavilla

Fimea on omassa skenaarioanalyysissaan käyttänyt Gompertz-jakaumaa, joka ei tilastollisten testien (AIC ja BIC) perusteella sovi havainnoituun tietoon yhtä hyvin kuin perusanalyysissa käytetty yleistetty gamma (Gen.Gamma). Lisäksi Gompertz-jakaumat tuottavat epäuskottavat OS-ennusteet suhteessa kliinisen tutkimuksen tietoihin. Niiden perusteella nivolumabi-monoterapiaa saavien potilaiden ennuste olisi kolmen vuoden jälkeen nivolumabi-relatlimabi-yhdistelmää saavia potilaita parempi heti RELATIVITY-047-tutkimuksen kolmen vuoden enimmäisseuranta-ajan jälkeen. Tämä on havaittavissa ennustetta kuvaavien parametrinen jakaumien risteämisenä kolmen vuoden kohdalla (kuva 1).



Kuva 1. Gompertz-jakauman tuottama kuolemanriski nivolumabin ja relatlimabin yhdistelmähoito- ja nivolumabimonoterapiahaaroissa.

Fimea on raportissaan esittänyt, että spline-mallien käyttö PFS:n ennustamisessa lisää analyysin epävarmuutta. IO-hoitosten tutkimuksissa havaitaan tyypillisesti hoidon alussa suurempi progression riski, joka tasoittuu myöhemmin. Myös RELATIVITY-047-tutkimuksessa PFS:n Kaplan-Meier-analyysi osoittaa terävän pudotuksen (Fimean arviointiraportti, kuvio 4), joka tasoittui ensimmäisen RELATIVITY-047-tutkimuksen kasvaimen arvioinnin jälkeen (tutkimusprotokollan mukaan 12±1 viikon kuluttua satunnaistamisesta). Spline-mallit pystyvät taltioimaan tämän PFS:n Kaplan-Meier-käyrän alun terävän pudotuksen ja myöhemmän riskin muutoksen perinteisesti käytettyjä parametrisia jakaumia paremmin (liite 1, kuvat a-d). Tästä syystä pidämme spline-mallien käyttöä hyvin perusteltuna. Perusanalyyseissä PFS-ekstrapolaatiojakaumina käytetyt spline-mallit ovat hyödyllisiä ja yleisesti hyväksytyjä (esim. NICE) tilastollisia menetelmiä erityisesti silloin, kun yleisemmin sovelletut ja yksinkertaisemmat parametriset standardifunktiot sopivat tietoihin huonosti (Rutherford ym. 2020).

On lisäksi tärkeää huomata, että Fimean tekemää PFS-mediaanien suoraa vertailua eri tutkimusten (RELATIVITY-047 ja CheckMate 067) välillä hankaloittaa erilainen tutkimusprotokolla, sillä CheckMate 067 -tutkimuksessa raportoidut PFS-tiedot perustuivat tutkijan arvioon, kun taas RELATIVITY-047-tutkimuksessa raportoidut PFS-tiedot perustuivat BICR:n arvioon. Erilaiset PFS:n määritelmät voivat ainakin osittain selittää Fimean esiin nostamat erot mallinnettuihin PFS-arvoihin nähden. Verrattuna pelkästään PFS-mediaanien vertailuun, pitkäaikaisten ekstrapolaatiojakaumien uskottavuuden arvioimisessa vertailu CheckMate 067 -tutkimuksen pitkäaikaistietoihin antaa huomattavasti tarkemman ja aikaan sidotun vertailukohdan. Julkaisemattoman vertailun perusteella valitut PFS-ekstrapolaatiojakaumat olivat konservatiivisia.

PFS-ekstrapolaatiojakaumien uskottavuutta arvioitiin myös tarkastelemalla mallinnettuja ja havaittuja riskitehtyksiä. Gompertz-jakaumaa lukuun ottamatta muut parametriset mallit eivät sopineet PFS-

käyrän taustalla oleviin riskitehtyksiin (hasardit), vaan yliarvioivat merkittävästi taudin etenemisen tai kuolemanriskin noin kymmenestä kuukaudesta eteenpäin (liite 2, kuvat a ja c). Spline-mallit sitä vastoin pystyvät huomioimaan riskin piikin kummassakin haarassa, samalla kun ne sopivat hyvin havaittuihin riskitehtyksiin myös pitkällä aikavälillä (liite 2, kuvat b ja d).

Edellä esitetyn perusteella spline-malleja pidettiin sopivimpina ja perusteltuina PFS-ekstrapolaatiojakaumina perusanalyysissä. Lisäksi on huomattava, että Fimean oman skenaarioanalyysien mukaan (skenaariot 4 ja 5) parhaiten soveltuvien parametrusten PFS-sovitteiden (yleistetty gamma ja Gompertz) käyttäminen muutti perusanalyysin tulosta vain hyvin vähän. Kummankin näiden parametrusten sovitteen käyttäminen itse asiassa pienensi ICER-arvoa, joten myös spline-mallien käyttöä voidaan pitää konservatiivisena valintana.

Hoidon keston mallintaminen

Perusanalyysiin valittu aikaa hoidon lopettamiseen (TTD) mallintava jakauma (Weibull) osoitti hyvää tilastollista ja visuaalista sopivuutta RELATIVITY-047-tutkimuksen Kaplan-Meier-tietoihin nähden. Hoidon keston mallintaminen olisi ollut mahdollista myös Kaplan-Meier-tietojen avulla. Taulukossa 2 esitetään tulokset analyysistä, jossa enintään kahden vuoden hoidon kesto mallinnettiin molemmille hoitohaaroille havaittujen Kaplan-Meier-tietojen perusteella. Tulosten perusteella Kaplan-Meier-tietojen käyttäminen tuotti perusanalyysia pienemmät lääkehoidon inkrementaaliset kokonaiskustannukset sekä perusanalyysissä pienemmän ICER:in.

Taulukko 2. Kustannusvaikuttavuusanalyysin tulokset perusanalyysissä ja skenaariossa, jossa aika hoidon lopettamiseen (TTD) mallinnettiin Kaplan-Meier-tiedoilla.

	Kokonaiskustannukset (€)	Laatupainotetut elinvuodet (QALY)	Kustannusten erotus (€)	Laatupainotettujen elinvuosien erotus (QALY)	ICER (€/QALY)	ICER erotus (€/QALY)
Perusanalyysi: sovitejakauma						
Nivolumabi ja relatlimabi	346 442	6,01	-	-	-	
Nivolumabi-monoterapia	254 649	4,35	91 793	1,66	55 339	
TTD skenaario: Kaplan-Meier						
Nivolumabi ja relatlimabi	336 596	6,01	-	-	-	
Nivolumabi-monoterapia	248 370	4,35	88 226	1,66	53 188	-2 151

Fimean tekemät skenaarioanalyysit

Näkemyksemme mukaan Fimean skenaarioanalyysissä useiden sovitejakaumien tai -jakaumaparien valintaa ei voida pitää perusteltuina, sillä ne eivät ole kliinisesti ja tilastollisesti uskottavia.

Fimea on skenaarioanalyysissään soveltanut toisistaan poikkeavia jakaumasovitteita hoitohaarojen välille. Menetelmä ei kuitenkaan ole perusteltu. Lääkkeiden hintalautakunta (2019) ohjeistaa, että samaa jakaumatyyppiä tulee yleensä käyttää kaikille vertailtaville hoidoille. Fimean esittämät skenaariot, joissa hoitohaaroissa käytetään eri sovitteita saman päätetapahtuman mallintamiseen (skenaariot 2 ja 10), eivät ole uskottavia vaan ne pikemminkin voivat vääristää tulosten arviointia merkittäväällä tavalla.

Fimean skenaarioissa 1, 7, 8 ja 9 käytetään Gompertz-jakaumaa sekä nivolumabin ja relatlimabin yhdistelmähoidon että nivolumabi-monoterapian kokonaiselinajan ekstrapoloinniseen. Kuten edellä on esitetty, kokonaiselinajan Gompertz-jakauma ei ole kliinisesti uskottava eikä tilastollisesti perusteltu. Edellä mainituissa skenaarioissa perustelut Gompertz-jakauman käytölle ovat puutteelliset, mikä lisää niistä saatujen tulosten epävarmuutta. Näin ollen näitä skenaarioita ei tule käyttää kustannusvaikuttavuusanalyysin uskottavuuden arvioimisessa.

Jos Fimean esittämistä skenaarioanalyyseistä ei huomioida edellä mainittuja analyysijä 1, 2, 7, 8, 9 ja 10, ICER-arvot vaihtelevat perusanalyysin arvon molemmin puolin ollen 51 566-58 653 €/QALY.

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab:n puolesta,

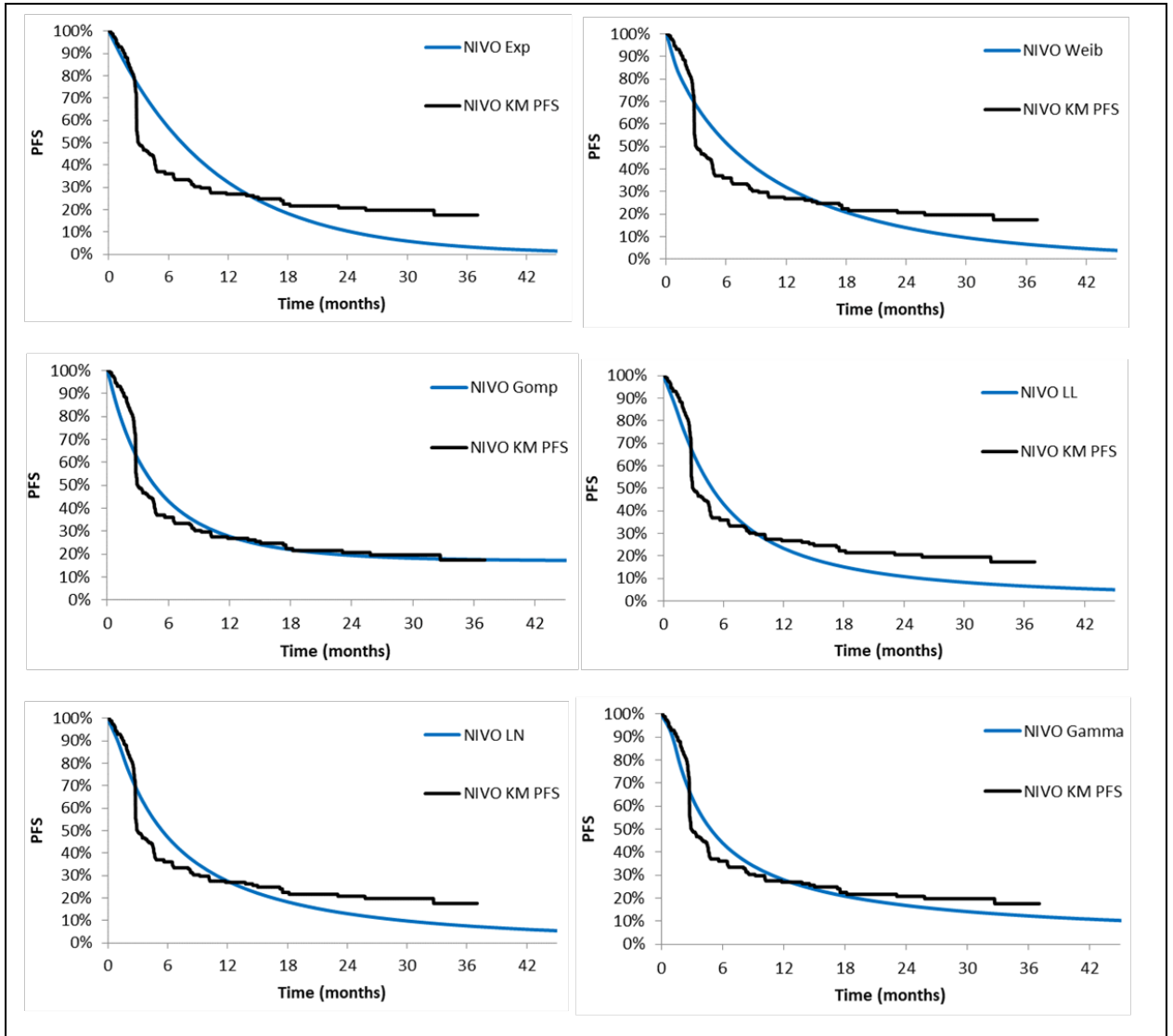
Timo Väistö
Market Access Manager
timo.vaisto@bms.com

Lähteet:

Lääkkeiden hintalautakunta. Hakemusohje terveystaloudellisesta selvityksestä. 17.12.2019 (saatavilla osoitteessa: https://www.hila.fi/content/uploads/2020/01/Hakemusohje_TTS_2019.pdf)

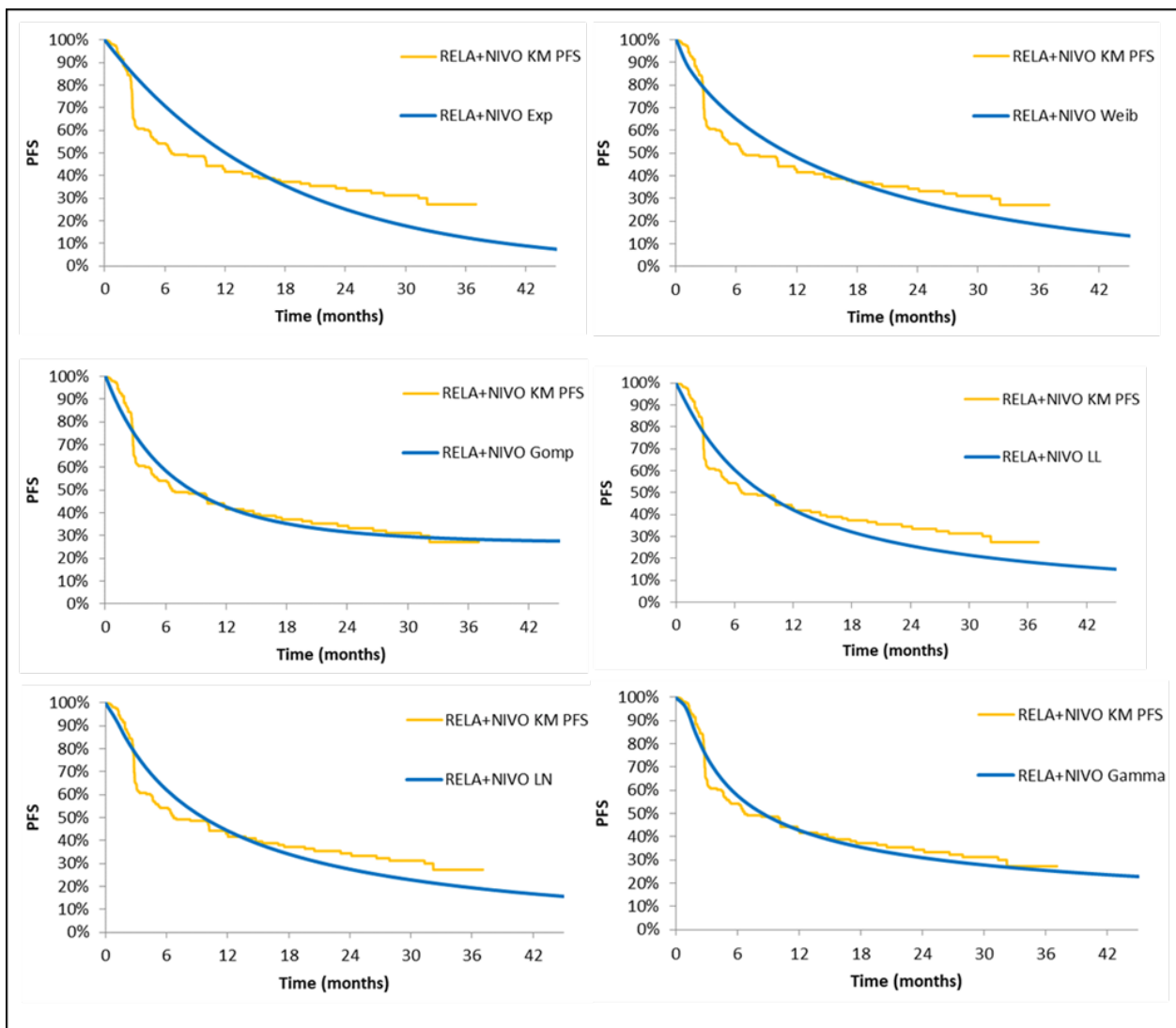
Rutherford M, Lambert P, Sweeting M, Pennington R, Crowther MJ, Abrams KR. NICE DSU Technical Support Document 21: Flexible methods for survival analysis. Leicester, UK: Department of Health Sciences, University of Leicester. 2020 Jan 23:1-97. (saatavilla osoitteessa: <https://www.sheffield.ac.uk/nice-dsu/tsds/full-list>)

Liite 1. Etenemism vapaan elinajan (PFS) jakaumasovitteet



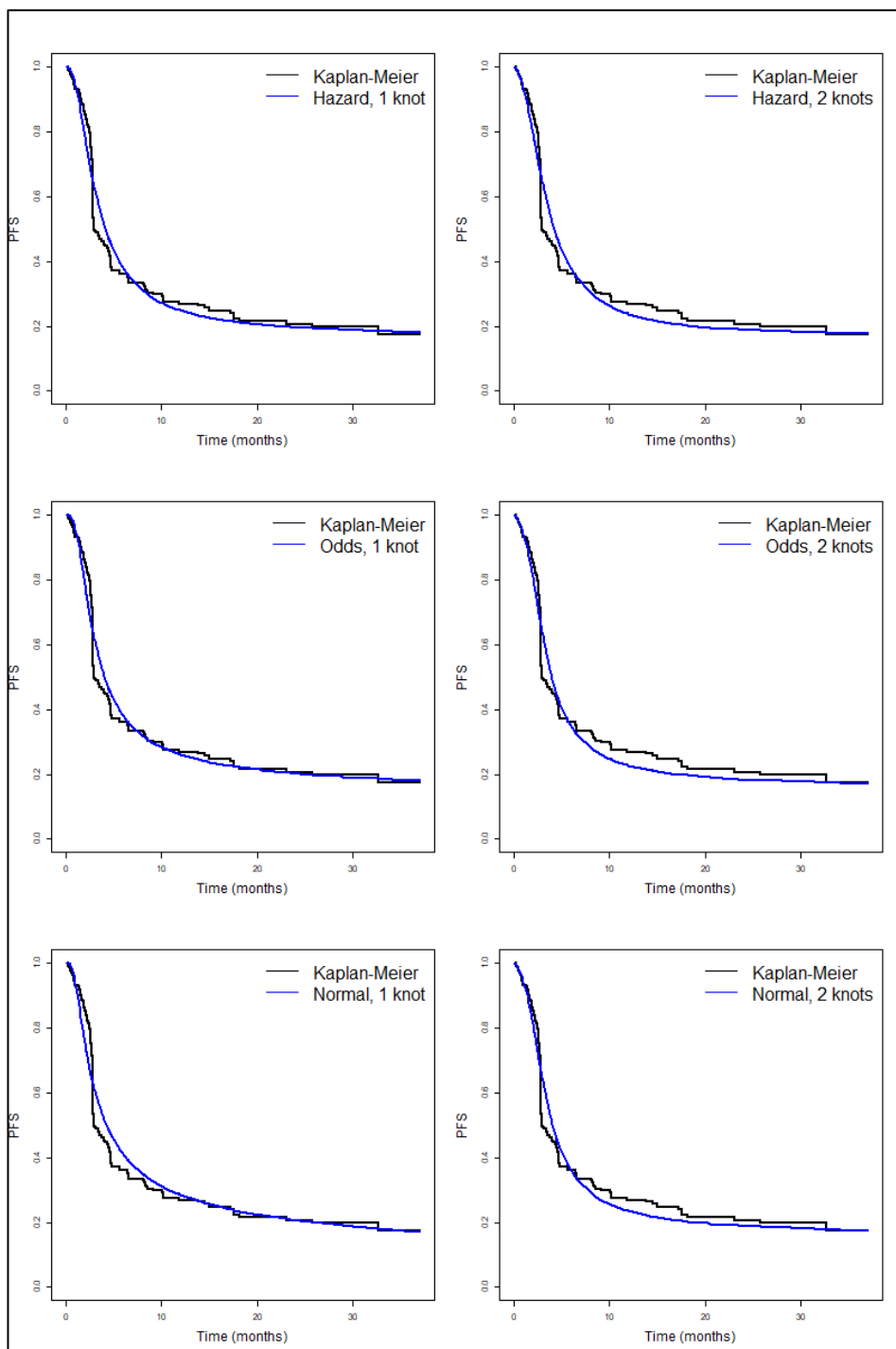
Kuva a. Parametriset jakaumasovitteet etenemism vapaalle elinajalle nivolumabi-monoterapiahaarassa.

Liite 1. (jatkuu)



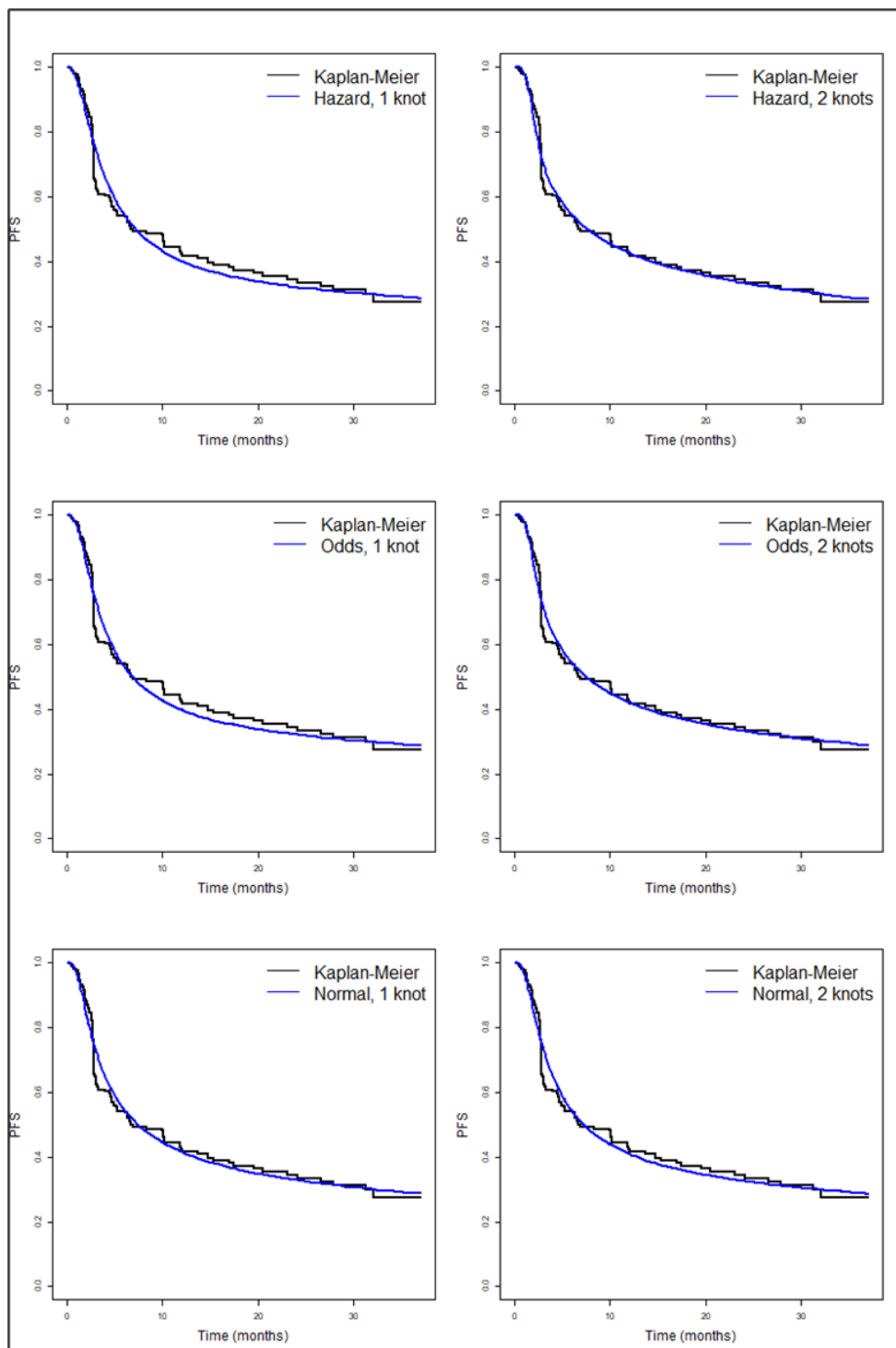
Kuva b. Parametriset jakaumasovitteet etenemisvapaalle elinajalle nivolumabin ja relatlimabin yhdistelmähoito-
haarassa.

Liite 1. (jatkuu)



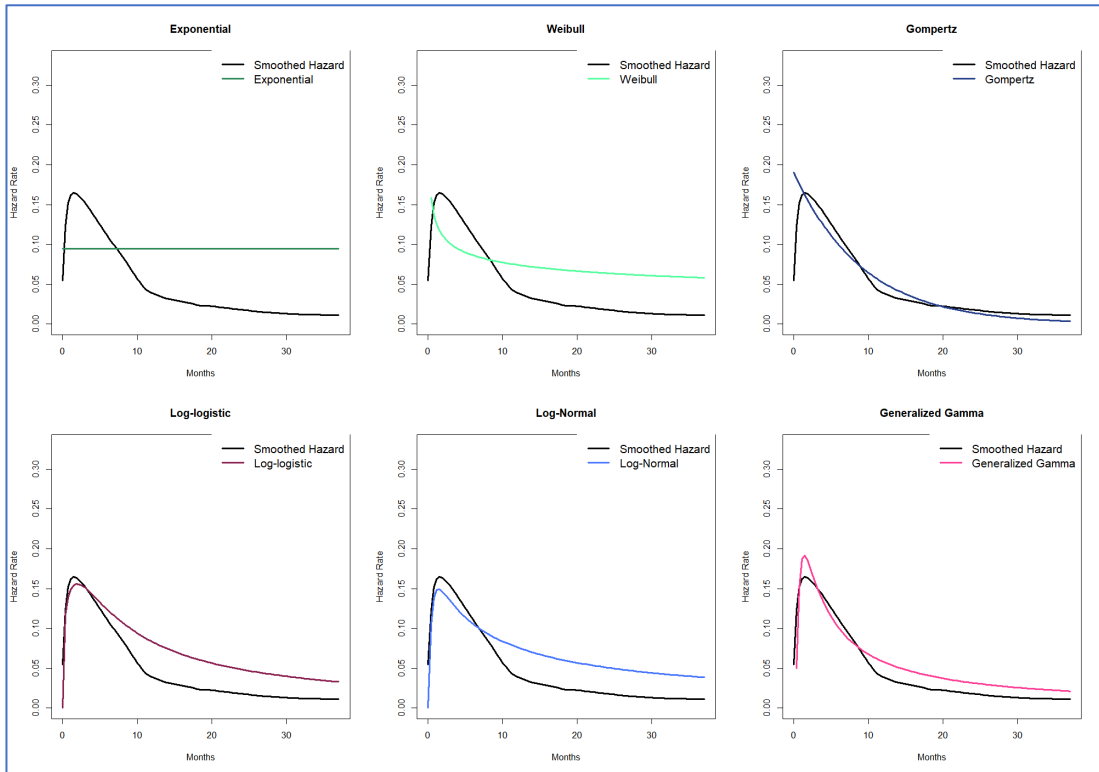
Kuva c. Spline-jakumasovitteet etenemisvapaalle elinajalle nivolumabi-monoterapiahaarassa.

Liite 1. (jatkuu)

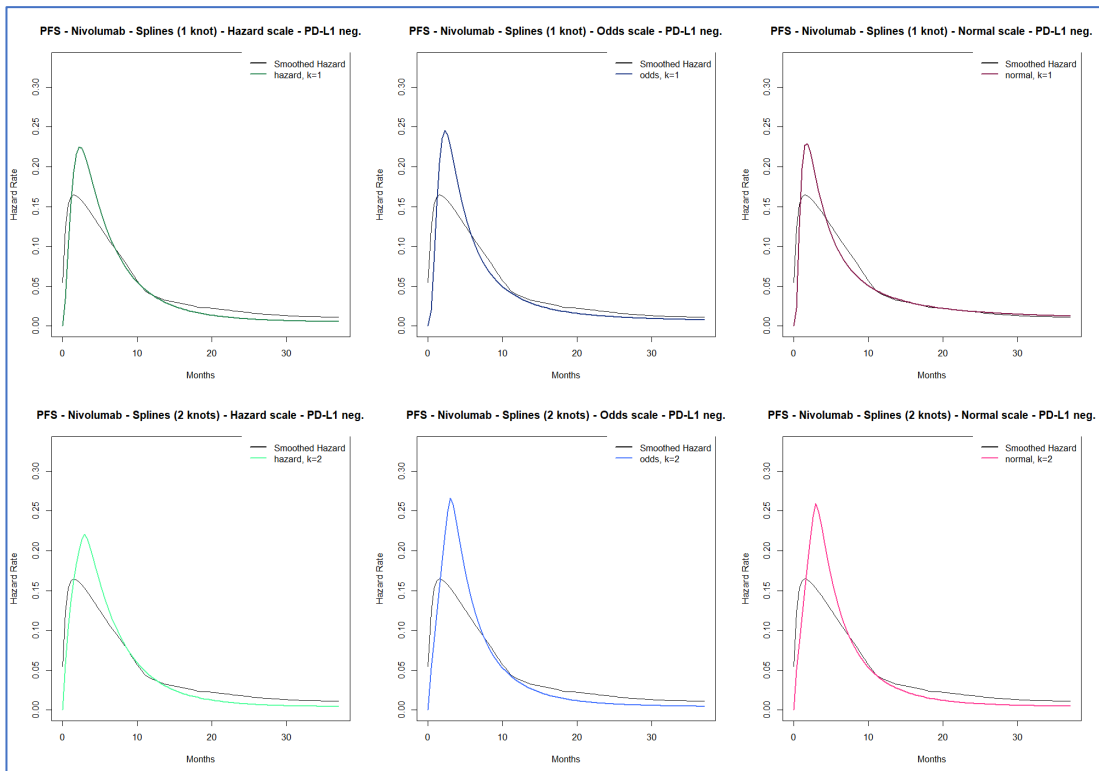


Kuva d. Spline-jakaumasovitteet etenemisvapaalle elinajalle nivolumabin ja relatlimabin yhdistelmähoito-haarassa.

Liite 2. Etenemivapaan elinajan (PFS) estimoidut riskitiheyskuviot (hazard plots)

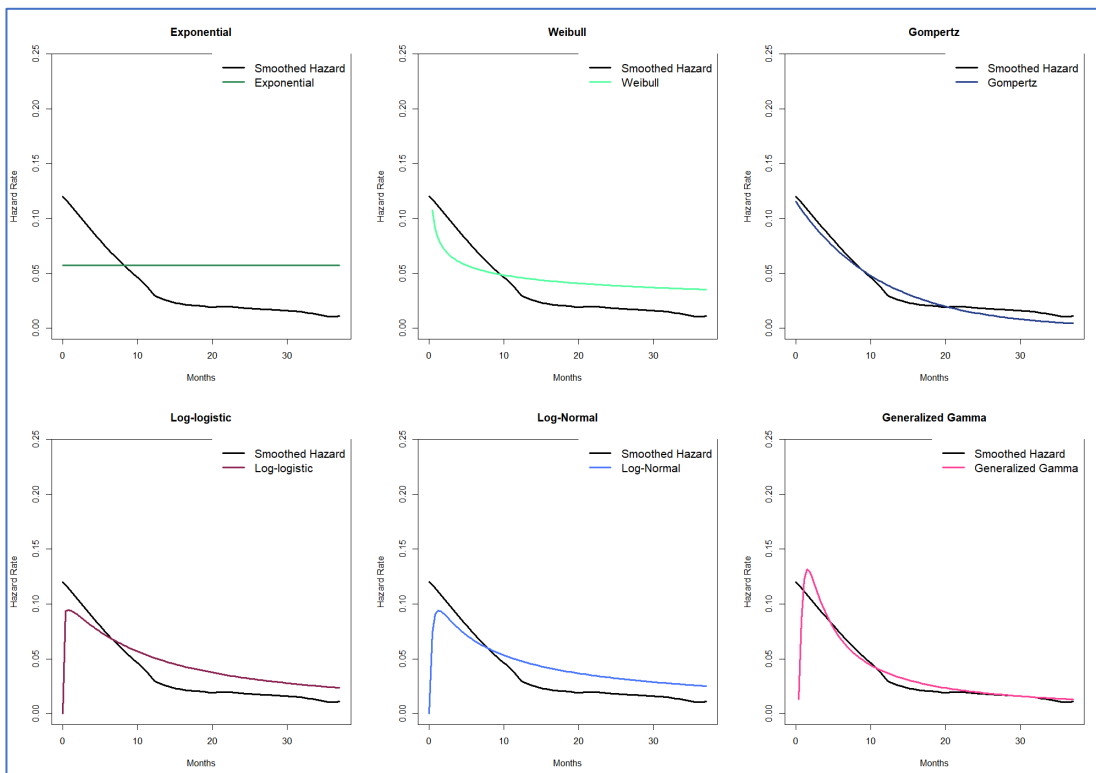


Kuva a. Parametristen mallien estimoidut riskitiheyskuviot nivolumabi-monoterapiahaarassa.

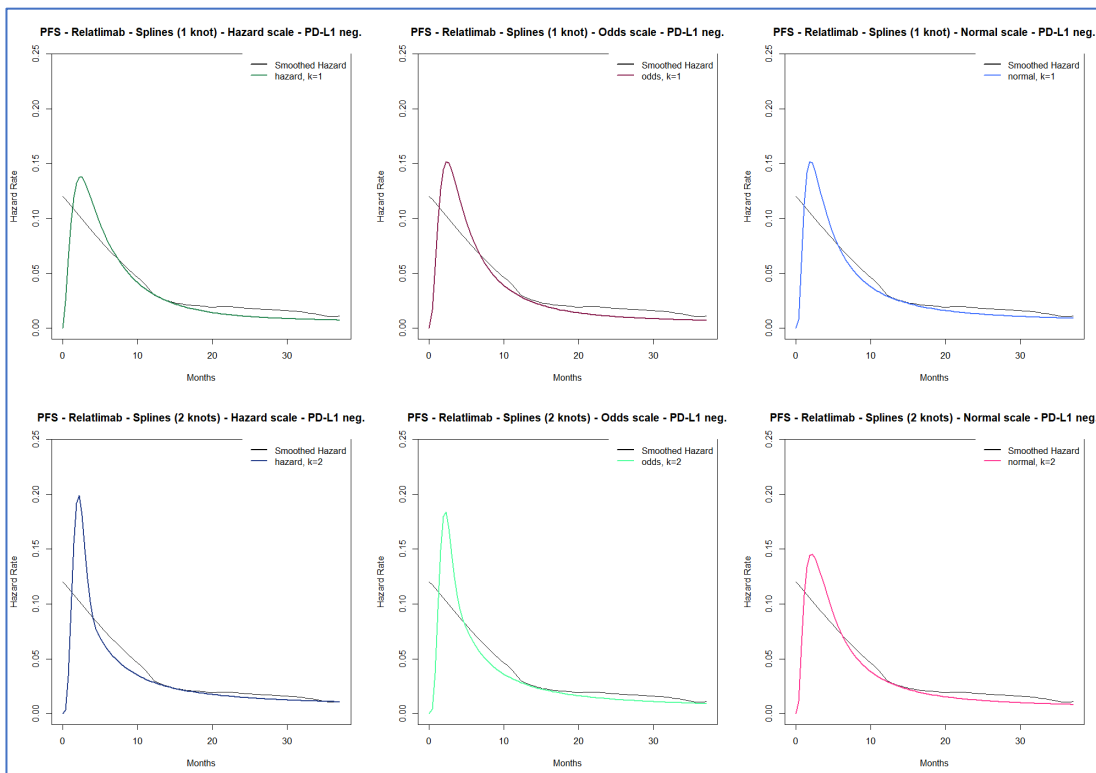


Kuva b. Spline-mallien estimoidut riskitiheyskuviot nivolumabi-monoterapiahaarassa.

Liite 2. (jatkuu)



Kuva c. Parametristen mallien estimoidut riskitiheyskuviot nivolumabin ja relatlimabin yhdistelmähoitohaarassa.



Kuva d. Spline-mallien estimoidut riskitiheyskuviot nivolumabin ja relatlimabin yhdistelmähoitohaarassa.