

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
PL 55
00034 FIMEA

22.2.2022

Nivolumabi ruokatorvisyövän ja ruokatorvi-mahalaukkurajan syövän liitännäishoidossa

Kiitämme Fimeaa arviointiraportista sekä saamastamme mahdollisuudesta kommentoida raporttia. Alla esitämme huomiomme arvioinnissa mainittuihin keskeisimpiin epävarmuustekijöihin liittyen.

Hoidolle soveltuvien potilaiden määrästä Suomessa

Arviomme potilasmäärästä on pienempi kuin Fimean Varsinais-Suomen sairaanhoitopiirin rekisteritietojen perusteella arvioima potilasmäärä. Kuten arviointiraportissa todetaan, potilasmäärä voi poiketa Varsinais-Suomen sairaanhoitopiirin hoitokäytäntöihin perustuvasta arviosta. Fimean arviossa kuratiivisella hoitotavoitteella tarkoitetaan potilaan saamaa definiitivista kemosädehoitoa, neoadjuvanttia kemosädehoitoa tai perioperatiivista kemoterapiaa. Asiantuntijamme toimineen Pia Österlundin (ayl/professori) arvion perusteella Fimean potilaskaavion kuratiivisen hoitoaikkeen osuus (50 % kaikista diagnosoiduista potilaista) on Suomea ajatellen korkea, koska noin puolella syöpä on toteamisvaiheessa jo levinnyt etäpesäkkeiseksi ja osalla potilaista tauti todetaan paikallisena, jolloin hoitona voidaan käyttää pelkkää leikkausta. Lisäksi Syöpärekisterin tietojen mukaan ruokatorven syövässä histologia on levyepiteeliä n. 45 % tapauksista, joka on hieman alhaisempi osuus kuin mitä Fimea käyttää arvioissaan.

Kuten Fimean arviointiraportistakin ilmenee, myös Pia Österlundin mukaan syövän ollessa histologialtaan adenokarsinoma neoadjuvantisti kemosädehoidettujen osuus on varsin pieni. CROSS-tutkimuksessa niiden potilaiden osuus, jotka saivat neoadjuvantti kemoterapiasta täydellisen patologisen vasteen oli koko hoidetussa populaatiossa 29 % (Van Hagen ym. 2012). Tässä populaatiossa oli mukana molemmat histologiset muodot, sekä levyepiteelisyöpä että adenokarsinoma. Täydellisen patologisen vasteen saaneiden osuus CROSS-tutkimuksessa levyepiteelisyöpää sairastavien kohdalla oli kuitenkin suurempi, 49 %. Tästä syystä niillä potilailla, jotka ovat neoadjuvantti kemosädehoidon ensisijaista

kohderyhmää, todetaan harvemmin patologista jäännöstautia ja siten nivolumabi-liittännäishoidettavien potilaiden määrä on myös tässä valossa Fimean arvioimaa pienempi.

Elossaolotietojen puuttuminen

Tutkimusprotokollan mukaisesti elossaolotietoja ei ollut vielä kustannusvaikuttavuus-analyysin tekovaiheessa käytettävissä, koska primäärianalyysi ei yltänyt ennalta määriteltyyn tilastolliseen merkitsevyytasoon tai OS-tapahtumien määrään.

Elossaolotietojen puuttumisesta aiheutuvaa epävarmuutta kustannusvaikuttavuusmallissa kuitenkin pyrittiin minimoimaan seuraavilla toimilla:

1. Terveystaloudellinen malli perustuu pääosin CheckMate 577 -tutkimuksen ensisijaiseen tehon päätemuuttujaan, tautivapaaseen elossaoloaikaan (DFS), joka tutkimuksen tulosten mukaan oli nivolumabilla tilastollisesti merkitsevästi pidempi plaseboon verrattuna (DFS mediaani 22,4 kk vs 10,4 kk; HR 0,67; 95 % luottamusväli 0,55–0,81). Tulos on myös kliinisesti relevantti. (Moehler ym. 2021)
2. Mallissa käytettiin konservatiivista oletusta, että kuolleisuus molemmissa haaroissa on toisiaan vastaava, jonka vuoksi mallin perusteella havaitut terveyshyödyt ovat seurausta kliinisessä tutkimuksessa observoiduista DFS-tiedoista.
3. DFS:n katsottiin olevan hyväksyttävä päätemuuttuja kustannusvaikuttavuuden mallintamista varten, koska CheckMate 577 -tutkimuksen pidennetty seuranta-aika (maksimi n. 52,7 kk, päivitetty analyysi DBL 2/2021) on lähellä sitä aikaa (5 vuotta/60 kk), jolloin potilaiden kuolleisuuden voidaan kohtuudella olettaa vastaavaan yleistä väestön kuolleisuutta. Myös Englannin ja Walesin HTA-organisaatio (NICE) on arvioinnissaan hyväksynyt tämän lähestymistavan (NICE 2021).
4. Hiljattain julkaistun DFS-OS-korrelaatiota selvittävän meta-analyysin mukaan DFS osoittautui tarkoituksenmukaiseksi OS:n surrogaatiksi kliinisissä tutkimuksissa, joissa oli mukana aikuispotilaita, joilla oli resekoitavissa oleva ruokatorven tai ruokatorvi-mahalaukkurajan syöpä ja jotka saivat (neo)adjuvantti- tai perioperatiivista hoitoa. Analyysin tulokset osoittivat, että DFS:n raportoidun hasardisuhteen (HR) ollessa 0,82 tai alle, nähtiin tilastollisesti merkitsevä positiivinen korrelaatio hoidon OS:iin (Leung ym. 2021). Koska CheckMate 577 -tutkimuksessa DFS HR oli 0,67, voidaan tämän olettaa myös näkyvän positiivisena OS:n hasardisuhteena.

Elossaolotietojen puuttumisen vuoksi kirjallisuuteen perustuvien tietolähteiden käyttäminen oli osittain välttämätöntä kuolleisuuden mallintamiseksi. Koska tapahtumat (kuolemat) ennen uusiutumista olivat saatavilla osana CheckMate 577 -tutkimuksen ensisijaista päätetapahtumaa (DFS määriteltiin ajaksi satunnaistamispäivästä siihen päivään, kumpi tapahtui ensin: päivä, kun syöpä uusiutui tai päivä, jolloin potilas kuoli mistä tahansa syystä), näitä kuolleisuustietoja kyettiin käyttämään ennen uusiutumista tapahtuvan kohonneen kuolleisuuden arvioimiseksi ensimmäisen kolmen vuoden aikana. Tietoja ei kuitenkaan ollut vielä käytettävissä uusiutumisen jälkeisen kuolleisuuden osalta, joten sen mallintamisessa käytettiin IKNL-rekisteriin perustuvia RWD-tietoja

(perusanalyysi) ja tutkimustietoja ruokatorvi- ja ruokatorvi-mahalaukkurajan syövän ensilinjan hoidossa käytetyistä kemoterapioista (skenaarioanalyysi).

Terveystaloudellisissa analyyseissä kliinistä tutkimusta pidetään robusteimpana tietolähteenä ja ensisijaisesti näiden tietojen hyödyntäminen on standardinmukaista toimintaa. Tästä syystä myös tässä analyysissä käytettiin lähteenä kliinistä tutkimusta (CheckMate 577) aina sen ollessa mahdollista. Analyysistä on myös huomioitava, että käytetyillä eri kuolleisuuden tietolähteillä on ainoastaan rajallinen vaikutus tuloksiin, sillä oletuksena oli toisiaan vastaava kuolleisuus molemmissa hoitohaaroissa. Mallissa nähty elinaikahyöty johtuu siten merkittävästä saadusta hyödystä siinä, ettei tauti uusiudu.

Taudin uusiutumisen riskin rajoittaminen

Taudin uusiutumisen riskin tiedetään olevan suurimmillaan kolmen ensimmäisen vuoden aikana resektion jälkeen. Ajan myötä riski uusiutumiselle muuttuu enenevässä määrin epätodennäköisemmäksi. Terveystaloudellisen analyysin tekemisessä konsultoitujen kliinisten asiantuntijoiden mukaan riski uusiutumiselle on pieni viiden vuoden kohdalla niillä potilailla, jotka ovat olleet tautivapaita kahden vuoden ajan. Tämän huomioimiseksi mallissa mahdollistettiin uusiutumisen riskin pienentyminen 0 %:iin, jolloin taudin ei enää katsota uusiutuvan. Perusanalyysissä oletuksena aikapisteestä, jonka jälkeen uusiutumista ei enää tapahdu, oli viisi vuotta. Tällöin potilaan, jolla tauti ei ollut uusiutunut, katsottiin olevan kliininen käytäntö huomioiden ”parantunut”, eikä rutiiniseurantaa enää tarvita. Analyysissä käytetty oletus, ettei riskiä taudin uusiutumiselle viiden vuoden aikapisteen jälkeen enää ole, on validoitu globaalien kliinisten asiantuntijoiden toimesta ja sen on hyväksynyt HTA-organisaatiot Englannissa ja Walesissa (NICE) ja Kanadassa (CADTH) (NICE 2021; CADTH 2022).

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

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

Lähteet:

CADTH 2022: CADTH Reimbursement Recommendation, Nivolumab (Opdivo). Canadian Journal of Health Technologies. Vol 2, Issue 2. February 2022.
<https://cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0253%20Opdivo%20-%20CADTH%20Final%20Rec%20Final.pdf>

Leung L, Kurt M, Singh P, ym. AI3 Disease-Free Survival (DFS) As a Surrogate Endpoint for Overall Survival (OS) in Adults with Resectable Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer – A Correlation Meta-Analysis. ISPOR 2021.

Moehler M, Ajani JA, Kuzdzal J, ym. 1381P Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer (EC/GEJC) following neoadjuvant chemoradiotherapy (CRT): 14-month follow-up of CheckMate 577. ESMO Virtual Congress 2021, September 16-21.

NICE 2021: Nivolumab for adjuvant treatment of resected oesophageal or gastro-oesophageal junction cancer. Final appraisal document.
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta746/documents/final-appraisal-determination-document>

Van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB, ym. Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer. N Engl J Med. 2012;366(22):2074-84.