



## Helppoa kuin mallinteko — lyhyt oppimäärä elinaikamallinnukseen ja ekstrapoloinnin aiheuttamaan epävarmuuteen taloudellisessa arvioinnissa

Uusien lääkehoitojen kustannuksia ja terveyshyötyä tarkastellaan korvattavuus- tai käyttöönottopäätöstä tehtäessä terveystaloudellisen mallinnuksen avulla. Uusiin hoitoihin liittyvää tutkimusdataa on usein saatavilla tarpeeseen nähden liian lyhyeltä ajalta, jolloin hoitojen terveyshyötyjä ja kustannuksia joudutaan mallintamaan seuranta-ajan jälkeiselle ajalle ekstrapoloimalla. Tämä ajallinen epäsuhta lisää mallinnusten tuloksiin ja päätöksentekoon ajallista epävarmuutta. Tässä artikkelissa esitellään lukijalle parametrissa elinaikamallinnusta ja ekstrapolointia sekä havainnollistetaan ekstrapoloinnissa käytettävän elinaikamallin valinnan ja seuranta-ajan pituuden vaikutusta keskimääräisten elinaikaennusteiden tarkkuuteen immuno-onkologisissa hoidoissa.

Tutkimusaineistona käytettiin avointa synteettistä aineistoa, joka pohjautuu myeloisien leukemian hoidon kliinisen tutkimuksen seuranta-aineistoon. Seuranta-ajan pituuden vaikutusta elinaikamallin ennusteeseen tutkittiin pilkkomalla kokonaisseuranta-aineisto lyhyempiin datajoukkoihin ja ekstrapoloimalla hoitovasteita käyttäen vaihtoehtoisia parametrisia elinaikamalleja. Elinaikamalleja verrattiin koko aineiston elinaikakäyriin ja niiden onnistumista arvioitiin selviytymisosuuksien ja rajatun keskimääräisen selviytymisajan perusteella eri aikapisteissä.

Käytetyt elinaikamallit aliarvioivat selviytymisosuutta ja rajattua keskimääräistä selviytymisaikaa verrattuna koko tutkimusaineistoon. Erot tuloksissa olivat suuria eri elinaikamallien välillä ja pidempään seuranta-aikaan sovitettujen elinaikamallien tuottivat tarkempia ennusteita. Käytetyt mallinvalintakriteerit eivät pystyneet ennustamaan parhaiten onnistuneita malleja.

Terveystaloudellisen mallinnuksen yhteydessä käytettävän elinaikamallin valinnalla ja tutkimusaineiston seuranta-ajan pituudella on merkittävä vaikutus ekstrapoloinnin luotettavuuteen. Immuno-onkologisten hoitojen erityispiirteet, kuten nopea riskinmuutos ja pitkäaikainen selviytyminen, on otettava huomioon mallia valittaessa ja epävarmuutta arvioitaessa. Mallin valintaan ja lopputuloksen arviointiin on käytettävissä erilaisia työkaluja, joiden käyttökelpoisuus rajoittuu kuitenkin seurantadatan pituudelle. Joustavat mallinnusmenetelmät voivat parantaa elinaikamallin tarkkuutta etenkin immuno-onkologisten hoitojen osalta. Elinaikamallinnuksessa on kiinnitettävä huomiota seuranta-aineiston ominaisuuksiin ja tunnuslukuihin, elinaikamallin valintaan, sekä lopputuloksen uskottavuuteen. Epävarmuutta ei voida poistaa mallista kokonaan.

**ASIASANAT:** ekstrapolointi, eloonjäämisanalyysi, epävarmuus, terveystaloudellinen arviointi

**LEENA HAIKONEN-SALO, VESA KIVINIEMI, ESSI GRÖNHOLM, KARI JALKANEN, JANNE MARTIKAINEN**

## YDINASIAAT

- Lääkehoitojen pitkänaikavälin vaikutuksia ekstrapoloidaan taloudellisessa arvioinnissa parametristen elinaikamallien avulla.
- Yleisesti käytetyt yksinkertaiset parametriset elinaikamallit tyypillisesti aliarvioivat selviytymisosaamista ja rajattua keskimääräistä selviytymisaikaa verrattuna koko tutkimusaineistoon immuno-onkologisten hoitojen osalta.
- Ekstrapoloinnin aiheuttama epävarmuutta voidaan hallita monin keinoin, mutta sitä ei voida poistaa mallista kokonaan.

## JOHDANTO

Lääkevalmisteen markkinoille pääsyn ehtona olevan myyntiluvan saamiseen on osoitettava lääkevalmisteen tehokkuus ja turvallisuus kliinisten tutkimusten perusteella. Näitä samoja tutkimuksia käytetään myös korvattavuus- ja sairaaloiden käyttöönottopäätöksien tueksi tehtävän terveystaloudellisen arvioinnin perustana. Terveystaloudellisessa arvioinnissa tehdään kuitenkin arviohoidon pitkänaikavälin vaikuttavuudesta, eli valmisteen odotetuista terveysvaikutuksista ja kustannuksista yli kliinisten tutkimusten kestoajan, jotta päätöksessä voidaan huomioida kaikki relevantit ja odotetut tosielämän terveys- ja kustannusvaikutukset. (1,2.) Terveystaloudellisen arvioinnin tukena käytetäänkin yleisesti erilaisia mallinustekniikoita hoitojen terveys- ja kustannusvaikutusten arvioimiseksi tutkimuksen seuranta-aikaa pidemmällä aikavälillä.

Nykyisin syöpähoitojen terveystaloudellisessa mallinnuksessa käytetään usein elinaikamalleja, joissa potilaiden keskimääräinen selviytymisaika arvioidaan todelliseen seuranta-aineistoon sovitettun parametrin selviytymisfunktion  $S(t)$  avulla. Parametristen elinaikamallien käyttö mahdollistaa seuranta-aineistossa havaitun selviytymisajan trendin jatkamisen (ekstrapoloinnin) seuranta-ajan jälkeiselle ajalle, mikä on usein tarpeen tutkimusten tarpeeseen nähden rajallisten seuranta-aikojen vuoksi. (3.) Elinaikamallinnuksen toteuttamiseen on käytössä runsaasti parametrisia sovitteita, jotka tekevät erilaisia oletuksia tarkasteltavan tapahtumariskin kehityksestä. Sovitteita käytetään yleisesti sellaisenaan terveystaloudellisessa mallinnuksessa.

Niitä voidaan myös yhdistää tai muokata erilaisilla menetelmillä, jolloin erilaisilla valinnoilla voidaan merkittävästi myös vaikuttaa siihen, millaisia tuloksia mallinnoista saadaan. (4,5.) Tällä hetkellä kansalliset ohjeistukset ekstrapolointiin liittyvät ovat niukkoja ja siten myyntiluvan haltijoiden toimittamien terveystaloudellisten mallien menetelmien valinta ja muu toteutus moninaista (2,5,6).

Pitkänaikavälin terveys- ja kustannusvaikutusten arvioinnin kannalta liian lyhyen seuranta-ajan aineisto ja valitun elinaikamallin tekemät oletukset tulevasta tapahtumariskin kehityksestä ovat keskeisiä epävarmuuden lähteitä terveystaloudellisessa mallinnuksessa. Mitä kauemmas todellisesta seuranta-ajasta joudutaan ekstrapoloimaan, sitä epävarmemmaksi lopputulos luonnollisesti muuttuu. Tällöin puhutaan yleisesti temporaalisesta eli ajallisesta epävarmuudesta, joka johtuu pohjimmitaan tarpeeseen nähden liian lyhyestä seurantadatasta, mutta jonka taustalla itse mallinnuksessa vaikuttavat paitsi mallin rakenteelliset seikat, myös esimerkiksi (eivät ainoastaan!) muut mallinnettaessa tehdyt ratkaisut ja mallinnettujen hoitojen sekä käytetyn datan ominaispiirteet. (esim. 7.)

Tämä artikkeli esittelee lehden lukijakunnalle parametrin elinaikamallinnusta ja ekstrapolointia terveystaloudellisen mallinnuksen tukena. Samalla sen tavoitteena on havainnollistaa ekstrapoloinnissa käytettävän elinaikamallin valinnan ja käytettävissä olevan tutkimusaineiston seuranta-ajan pituuden vaikutusta ekstrapoloinnin lopputulosmuuttujien tarkkuuteen eli mallin ennusteeseen, sekä erilaisten tilastollisten tunnuslukujen ja metodien hyödynnettävyyttä optimaalisen elinaikamallin valinnassa terveystaloudellisen mallinnuksen taustalle. Lisäksi artikkelissa esitellään niitä haasteita, joita erityisesti uusien syöpähoitojen elinaikamallinnukseen liittyy ajallisen epävarmuuden näkökulmasta, ja kuinka näitä haasteita voidaan pyrkiä hallitsemaan ja käsittelemään.

## AINEISTO JA MENETELMÄT

### AINEISTO

Tässä artikkelissa esimerkkiaineistona käytettiin avoimesti saatavilla olevaa kliinisen tutkimuksen aineistoon perustuvaa, synteettistä dataa, joka on saatavilla R-ohjelman survival-paketin osana

(myeloid-data). Synteettinen data on tässä tapauksessa luotu keinotekoisesti muistuttamaan korrelaatioiltaan kliinisen tutkimuksen aineistoa, mutta ei ole varsinaisesti tutkimuksesta saatua dataa. (8.) Syntetisoitu aineisto pohjautui kansainväliseen, satunnaistettuun ja kaksoissokkoutettuun faasi 3 monikeskustutkimuksen (CALGB 10603, NCT00651261) seurantatietoihin, jossa tutkittiin myeloisen leukemiadiagnoosin saaneita 18–59-vuotiaita FLT3-mutaatiota kantavia potilaita. Tutkimuksessa potilaat satunnaistettiin saamaan kemoterapian (daunorubiini ja sytarabiini) lisäksi midostauriinia tai plaseboa. Myös allogeeninen kantasolusiirto oli tutkimuksessa mahdollinen. (9.) Ensisijaisena päätetapahtumana oli potilaiden kokonaiselinaika (9), mikä poikkeaa tyypillisestä syöpälääketutkimuksesta siinä, että usein ensisijaisena päätepistetapahtumana syöpälääketutkimuksissa käytetään taudin etenemisvapaata aikaa tarvittavan lyhyemmän seuranta-ajan vuoksi (3). Seuranta-dataa oli synteettisessä aineistossa käytettävissä reilun kuuden ja puolen vuoden ajalta molemmista tutkimusryhmistä A (n=317) ja B (n=329). Päätepistetapahtumia aineistossa oli yhteensä 320. Myös tiedot sensoroitumisesta olivat saatavilla aineistosta. Data on luotu erityisesti ositettua mallinnusta varten eli kuvaamaan selviytymistä eri sairaustiloissa. Se ei siis kaikilta osin vastaa monimutkaisemman selviytymismallinnuksen tarpeisiin, esimerkiksi ikätiedon puuttuessa. (8.) Koska kyseessä oli täysin synteettinen aineisto, eettistä ennakoarviointilausuntoa ei tarvittu.

Tässä tutkimuksessa käytettävissä olevasta aineistosta muodostettiin kolme datajoukkoa katkaisemalla se eri ajankohdista, jotta voitiin tutkia seuranta-ajan pituuden vaikutusta extrapolointin osuvuuteen. Katkaisukohdiksi valittiin riskikehityksen kannalta erilaisia kohtia koko aineiston seuranta-aikojen ja päätetapahtumatietojen perusteella luodun selviytymistä kuvaavan Kaplan-Meier-käyrän (KM) sekä kumulatiivisen ja log-kumulatiivisen riskikäyrän visuaalisen tarkastelun perusteella (lisätietoja esim. 10,11).

#### PARAMETRINEN ELINAIKAMALLINNUS

Parametrisessa elinaikamallissa seuranta-aineistoon sovitetaan aineistosta estimoitujen parametrien perusteella luotu selviytymisfunktio  $S(t)$ . Erotuksena KM-käyrään, jossa selviytyminen estimoidaan epäparametrisesti, parametrisen elin-

aikamallin selviytymisfunktiolle voidaan laskea arvo myös seuranta-ajan jälkeiselle ajalle. Tätä kutsutaan ekstrapoloinniksi. Parametrisen elinaikamallin etuihin kuuluu myös se, että siitä voidaan nähdä suoraan ilman päätetapahtumaa selvinneiden osuus missä tahansa tarkasteltavassa aikapisteessä. Selviytymisfunktio voidaan rakentaa useilla eri menetelmillä, joita jatkossa kutsutaan sovitteiksi. (3.)

Sovitteet eroavat käytettävien parametrien määrän sekä selviytymis- ja riskifunktioiden määritelmien osalta (liite 1). Näin ollen sovitteet tekevät erilaisia oletuksia riskin käyttäytymisestä ajassa. Esimerkiksi tavallisimmin käytetyistä jakaumista, eksponentiaalisessa sovitteessa tapahtumariskin oletetaan olevan vakio, kun taas Weibullissa ja Gompertzissa sen oletetaan kasvavan tai pienenevän ajan funktiona. Sovitista log-normaalin ja log-logistinen mahdollistavat muutoksen tapahtumariskin kehityssuunnassa (aluksi riski kasvaa, minkä jälkeen pienenee), kun yleistetty gammajakauma sallii useamman suunnan muutoksen. Eksponentiaalinen ja Gompertz sovitteet olettavat riskitiheyssuhteen tutkimusryhmien välillä olevan verrannollinen (proportional hazard, PH). Log-alkuisten ja yleistetty gamma-sovitteiden riskisuhteet muuttuvat ajassa (accelerated failure time, AFT). Weibull mahdollistaa kummankin oletuksen. (10,12.) Näitä oletuksia voidaan käyttää apuna mallin valinnassa (6,10).

Yksinkertaisten parametrisen menetelmien lisäksi elinaikamalleissa käytetään monimutkaisempia, joustavia menetelmiä. Tällaisia ovat esimerkiksi niin kutsutut palamallit (piecewise model), joissa eri aikavälejä mallinnetaan eri sovitteilla, splinimallit (esim. rajoitettu kuutio-splinimalli, restricted cubic splines), joissa selviytymisfunktion suuntaa muutetaan ja kulkua pehmenetään valituissa solmukohdissa, sekä cure-mallit, joissa huomioidaan pitkään selvinneiden (parantuneiden) ja parantumattomien erilaiset tapahtumariskit. Joustavien mallinnustekniikoiden uskottava käyttö vaatii lisätietoa sairauden kulusta ja potilaiden selviytymisestä. (6,13,14.) Esimerkiksi mixture cure -malleissa arvioidaan ensin sairaudesta parantuneiden osuus ( $p_c$ ) ja oletetaan parantuneiden kuolleisuuden vastaavan väestön taustakuolleisuutta, mikä rajoittaa vasteen saaneiden selviytymistä. Parantumattomien kuolleisuus koostuu mallissa taus-

takuolleisuuden lisäksi sairauden aiheuttamasta lisäkuolleisuudesta. Potilaspopulaation kokonaiselvytyminen aikapisteessä  $t$  eli  $S(t)$  määritellään mixture cure -mallissa kaavalla

$$S(t) = S_b(t) \times [p_c + (1 - p_c) \times S_d(t)],$$

jossa  $S_b$  kuvaa koko potilaspopulaatiota koskevaa taustaselvytymistä,  $p_c$  tarkoittaa parantuneiden osuutta ja  $S_d$  sairauteen liittyvää selvytymistä niillä, jotka eivät siitä parane. Näin hakasuluissa oleva sairauteen liittyvä painotettu selvytyminen koko potilaspopulaatiossa kerrotaan vaaran kumuloitumisen vuoksi koko potilaspopulaatiota koskevat taustaselvytymisellä. Näistä  $p_c$  voidaan estimoida erilaisilla metodeilla tutkimusdatasta tai lisätä malliin ulkoisesta lähteestä.  $S_d$  estimoidaan parametrisellä selvytymismallilla tutkimusaineistosta ja taustaselvytymistä mallinetaan kuolleisuustilastoilla. (13–15.)

Parametrisen elinaikamallin valinnan vaikutusta ekstrapolaatioiden osuvuuteen tarkasteltiin tässä tutkimuksessa mallintamalla koko aineisto sekä katkaistut aineistot neljällä parametrisella mallinussovitteella (eksponentiaalinen, Weibull, log-normaalinen ja log-logistinen). Analyysit toteutettiin R-studion survival-paketin survreg-funktiolla (lisätietoja, ks. 8,16). Kaikille malleille laskettiin myös 95 % luottamusväli käyttäen kaavaa:

$$95\% \text{ luottamusväli} = \widehat{S}(t) \pm 1,96 \times SE,$$

jossa  $\widehat{S}(t)$  tarkoittaa ennusteen piste-estimaattia ja SE tarkoittaa keskivirhettä. Keskivirheet on laskettu automaattisesti R-ohjelman predict-funktiolla, joka käyttää mallin parametriarvojen ja niiden varianssin perusteella saatavia tuloksia ennusteen keskivirheen arvioinnissa (8). Selvytymismalleille voidaan laskea luottamusväli myös muilla menetelmillä, kuten useiden ennusteiden simuloinnilla tai luomalla uusia otoksia olemassa olevan datan perusteella (bootstrapping) (esim. 13,17). Tässä tutkimuksessa valittuun menetelmään päädyttiin sen yksinkertaisuuden vuoksi.

Esimerkin vuoksi tutkimuksessa käytetty aineisto mallinnettiin myös joustavalla mixture cure -menetelmällä R-studion flexsurvcure-paketilla (18). Paketti estimoi automaattisesti parantuneiden osuuden lineaarisen mallin avulla. Parantuneiden selvytymisen määrittelyä väestön taustakuolleisuuden perusteella ei voitu toteuttaa ikätiedon puuttumisen vuoksi.

## PARAMETRISTEN ELINAIKAMALLIEN VALINNASSA KÄYTETTÄVÄT MENETELMÄT

Sovitteiden valinnan tueksi on kehitetty erilaisia menetelmiä, joiden avulla sovitteen sopivuutta mallinnettavaan aineistoon voidaan arvioida. Yhteistä näille menetelmille on se, että ne arvioivat mallin onnistumista suhteessa käytettävissä olevaan dataan. On kuitenkin syytä huomioida, että terveystaloudellisessa mallinnuksessa joudutaan arvioimaan ekstrapolaatioiden kliinistä kokonaisuskottavuutta esimerkiksi ulkopuolista dataa hyödyntäen. Ekstrapoloinnilla pyritään siis aineiston replikoinnin sijaan kuvaamaan mahdollisimman todenmukaisesti myös seuranta-ajan jälkeistä aikaa, mikä luo erityisiä haasteita ja lisää lopputuloksen epävarmuutta.

Tässä artikkelissa käytettyjen sovitteiden sopivuutta katkaistujen aineistojen mallinnukseen arvioitiin aineiston kumulatiivisen riskikehityksen ja mallien aineistoon istuvuutta arvioivien informaatiokriteereiden avulla sekä vertaamalla malleja visuaalisesti alkuperäisen aineiston KM-käyriin. Valittuja menetelmiä käytetään yleisesti terveystaloudellisen arvioinnin elinaikamallin valinnassa. Kun käytettävissä oleva aineisto on ns. epätäydellinen, eli edelleen tapahtumariskissä olevien määrä seuranta-ajan lopulla on suuri, ekstrapoloinnin onnistumisen arviointi suhteessa käytettävissä olevaan dataan ei ole kuitenkaan riittävää. Tällöin mallin valinnassa korostuu kliinisen oikeellisuuden arviointi sekä ulkopuoliseen dataan vertaaminen, kun sellaista on käytettävissä. (esim. 6.)

KM-käyristä tehtyjen kumulatiivisten riskikuvaajien ( $H(t) = -\ln(S(t))$ ) avulla voidaan tarkastella riskin kehittymistä aineistossa. Vakiotapahumariski näyttäytyy kumulatiivisella riskikuvaajalla lineaarisena, origon kautta kulkevana suorana. Log-kumulatiivinen riskikuvaaja ( $-\ln(H(t))$ ) on puolestaan suora, mikäli Weibull-sovitteen oletukset sopivat aineistoon. PH-oletusta voidaan pitää oikeana, mikäli tutkimusryhmien käyrät kulkevat riskikuvaajissa suunnilleen yhteneväisesti ilman risteämistä. Kumulatiivinen riskikuvaaja näyttää riskikehityksen trendin seuranta-aineiston lopulla, mikä luo perustan ekstrapoloinnille. (6,10,12.)

Erilaiset informaatiokriteerit kuvaavat eri mallien istuvuutta käytettävissä olevaan aineistoon. Terveystaloudellisessa arvioinnissa käytettävien parametrisen elinaikamallien valinnassa

hyödynnetään tyypillisesti bayesilaista (BIC) ja Akaiken (AIC) informaatiokriteeriä. Molempien informaatiokriteerien arvot ovat suhteellisia ja parhaiten aineistoon istuva malli saa pienimmän kriteeripistemäärän. Kumpikin kriteeri rankaisee mallin monimutkaisuudesta, antaen pisteitä lisäparametreista. (5,6.) Tämä perustuu siihen, että lisäparametrien käyttö lisää mallin varianssia eli ennustevaihtelua ja huonontaa mallin yleistettävyyttä (19).

#### ENNUSTEIDEN OSUVUUDEN TUNNUSLUVUT

Hoitoryhmien kokonaisselviytymisosuutta KM-käyrällä ja malleissa tarkasteltiin piste-estimaateina kolmen ja kuuden vuoden aikapisteissä. Ennusteiden ja KM-käyrän kokonaisselviytymis-osuuksien väliset erot laskettiin hoitoryhmittäin vähentämällä mallien ennusteista KM-käyrän kokonaisselviytymisosuus. Lisäksi tarkasteltiin, kuinka hyvin mallit ennustivat hoitoryhmien välistä eroa selviytymisessä KM-käyrään verrattuna (malli(B-A)-KM(B-A)). Piste-estimaatit estimoitiin R-ohjelman locator-toiminnon avulla.

Syöpähoitojen kliinisissä tutkimuksissa tunnuslukuna käytetään usein suhteellisen nopeasti selvitettävissä olevaa tutkimusryhmien mediaaniselviytymisaikojen suhdetta. Sen on kuitenkin osoitettu usein aliarvioivan selviytymistä etenkin IO-hoitojen osalta. Viive hoitovasteen alkamisessa voi johtaa myös tutkimusryhmien mediaanien eron katoamiseen, mikäli mediaani saavutetaan jo ennen hoitovasteen alkamista. Siksi keskimääräinen selviytymisaika on parempi vertailun kohde. (20,21.)

Keskimääräisen selviytymisaajan, eli selviytymiskäyrän alaisen pinta-alan (area under curve), laskemiseen tarvitaan niin sanottu täydellinen seuranta tai malli, jossa selviytymisosuus saavuttaa nollan. Etenkin uusien syöpähoitojen mallinnuksessa nollakohtaa voidaan harvoin estimoida, koska pitkään selviävät yksilöt ja valitun mallinussovitteen mahdollinen oletus koko ajan pienenevästä tapahtumariskistä estävät selviytymiskäyrää saavuttamasta nollaa. (6.) Tässä tutkimuksessa toisena tunnuslukuna elinaikamallien tarkkuuden arvioinnissa käytettiin selviytymisaajan rajattua keskiarvoa (restricted mean survival time, RMST). RMST:n avulla voidaan selvittää selviytymiskäyrän alainen pinta-

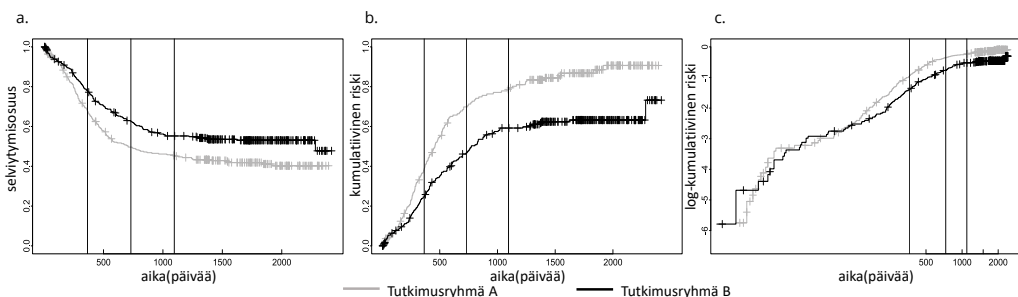
ala tiettyyn aikapisteeseen saakka, jolloin rajatun ajan keskiarvoa voidaan käyttää esimerkiksi tutkimusryhmien erojen mittarina (22). Myös RMST-arvojen osalta tarkastelun kohteena tässä tutkimuksessa olivat mallien antamien estimaattien ja KM-käyrien arvojen erotukset tutkimusryhmittäin (malli-KM) sekä tutkimusryhmien välisten erojen osalta (malli(B-A)-KM(B-A)).

#### TULOKSET

##### AINEISTO JA DATAJOUKKOJEN KATKAISUKOHTIEN VALINTA

Synteettisen aineiston KM-käyrillä (Kuvio 1a) havaittiin kolmannen seurantavuoden jälkeen tasanne, joka jatkui käytettävissä olevan seuranta-aineiston loppuun saakka. Ilmiö johtui päätetapahtumien vähäisestä määrästä ja sensuroitumisen yleistymisestä seuranta-ajan loppua kohden (Kuvio 1, taulukko) ja on usein tyypillinen esimerkiksi uusille, syövän hoidossa käytettäville ja immuunipuolustukseen vaikuttaville immuno-onkologisille (IO) hoidoille (21). Seuranta-ajan loppuosa perustuu vain pienen joukon seuranta-aineistoon, jolloin päätetapahtumat aiheuttavat KM-käyrällä suuria porraspudotuksia (Kuvio 1a, B-ryhmä).

KM-käyrien ja kumulatiivisten riskikäyrien tarkastelun perusteella aineistosta tunnistettiin kolme erilaista tapahtumariskikehitystä; suuri riski seurannan alussa, pienenevä riski noin 1,5–2,5 vuoden kohdalla ja hyvin pieni tai jopa olematon riski siitä eteenpäin (Kuvio 1). Niinpä seuranta-aineistosta päätettiin muodostaa kolme eri pituista aineistoa, jotka sisälsivät seuranta-dataa aineiston alusta katkaisupisteeseen yhden, kahden tai kolmen vuoden kohdalla. Täten yhden vuoden seuranta-aineisto (t1) välitti ainoastaan seuranta-ajan alun suuren tapahtumariskin. Kahden vuoden seurannan kattavaan aineistoon (t2) sisältyi alun suuren riskin jälkeen vaihe, jossa hoitojen vaikutukset alkoivat näkyä pienentyvänä tapahtumariskinä. Katkaistuista aineistoista pisin (t3) katkaistiin tasannevaiheen alussa, jolloin seuranta-aineisto sisälsi kaikki kolme riskinkehitysvaihetta ja sen lopussa mukana oli ainoastaan pitkään selvinneitä, hoidosta vasteen saaneita potilaita, joiden tapahtumariski oli enää hyvin pieni.



	Yhteensä	1. vuosi	2. vuosi	3. vuosi	4. vuosi	5. vuosi	6. vuosi
<b>NAR</b>	646	447	337	298	225	133	38
A	317	198	142	129	95	58	15
B	329	249	195	169	130	75	23
<b>Tapahtumat</b>	320	166	101	35	12	3	2
A	171	96	52	12	7	2	2
B	149	70	49	23	5	1	0
<b>Sensuroidut</b>	326	33	9	4	61	89	94
A	146	23	4	1	27	35	41
B	180	10	5	3	34	54	53

NAR = number at risk, riskissä olevien määrä

Kuvio 1. Synteettisen aineiston tutkimusryhmien (harmaa = A, musta = B, sensuroinnit esitetty +-merkillä) a. Kaplan-Meier-käyrät, b. kumulatiiviset riskikäyrät sekä c. log-kumulatiiviset riskikäyrät. Tutkimuksessa käytetyt aineiston katkaisukohtat (1, 2 ja 3 vuotta) on merkitty kuvaajiin pystyviivoilla. Taulukossa vuosittaiset riskissä olevien (NAR), päätapahtumien ja sensuroitujen yksilöiden määrät.

### SOPIVIMMAT ELINAIKAMALLIT VALINTAMENETELMIEN PERUSTEELLA

Kaareutuvan kumulatiivisen riskikuvaajan (Kuvio 1b) perusteella tapahtumariski koko aineistossa ei ollut vakio. Kun tarkasteltiin riskin kehitystä seurannan alusta ensimmäiseen katkaisukohtaan, kumulatiivinen riskikuvaaja oli lineaarinen, jolloin tapahtumariskin voitiin lyhyimmän aineiston ( $t_1$ ) osalta tulkita olevan vakio. Niinpä eksponentiaalisen tai Weibull-sovitteen odotettiin sopivan parhaiten tähän aineistoon. Log-kumulatiivinen riskikuvaaja tuki myös näihin sovitteisiin liittyvää PH-oletusta noin seurantapäivästä 200 alkaen tutkimusryhmien käyrien ollessa kuvaajassa yhdensuuntaisia. Kahden pidemmän seuranta-aineiston ( $t_2$  ja  $t_3$ ) osalta kumulatiivinen riskikäyrä kaareutui eli riski selvästi muuttui suhteessa aikaan (Kuvio 1b ja c), mikä viittasi muuttuvan riskikehityksen mahdollistavien sovitteiden (log-normaalin ja log-logistinen) parempaan istuvuuteen.

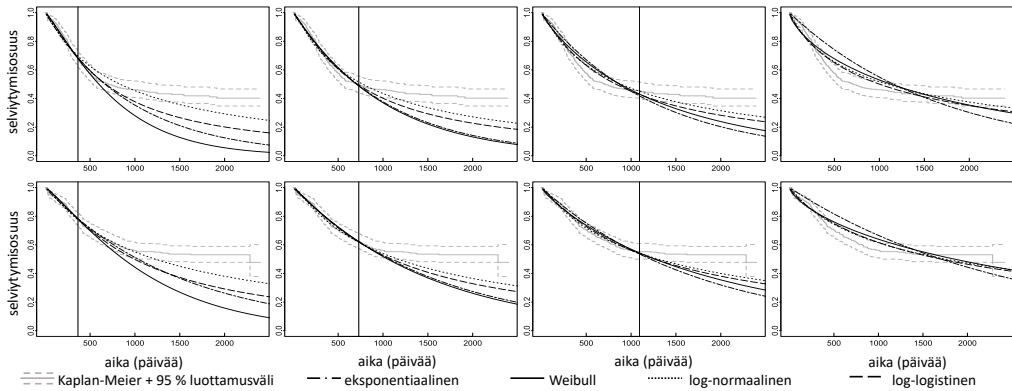
AIC- ja BIC-arvojen perusteella  $t_1$ :ä kuvasivat sovitteista parhaiten eksponentiaalinen ja Weibull (Kuvio 2, taulukko). Erot kriteeriarvoissa sovitteiden välillä olivat kuitenkin pieniä, jolloin suurta eroa mallien istuvuudessa aineistoon ei ollut. Sovitteet olivat  $t_2$ :n osalta AIC- ja BIC-arvoissa hyvin tasaväkisiä ja toisaalta ristiriidassa

keskenään. Tasannevaiheen alussa katkaistua  $t_3$ :a mallinsivat kriteeriarvojen perusteella parhaiten log-normaalin ja log-logistinen sovite selvällä erolla kahteen muuhun sovitteeseen. Samoin koko aineistoon sopi kriteerien perusteella parhaiten log-normaalin ja log-logistinen elin-aikamalli.

### MALLIEN VISUAALINEN TARKASTELU

Visuaalisen tarkastelun perusteella log-normaalin sovite pystyi tarkimmin ennustamaan selviytymistä tutkimusaineistossa kaikissa datajoukoissa (Kuvio 2). Kolmen vuoden kohdalla kaikki sovitteet onnistuivat kohtalaisesti, mutta kuuden vuoden kohdalla erot KM-käyrään olivat suuria. Parametristen sovitteiden ennusteet eivät yltäneet yhdessäkään katkaistusta aineistosta tehdystä mallissa KM-käyrän 95 % luottamusväliin kuuden vuoden kohdalla. Katkaistusta datajoukoista  $t_3$  antoi tarkimmat ennusteet. Siinä myös ennusteiden vaihteluväli oli pienin eri sovitteiden välillä. Tämä oli ennako-odotusten mukaista, koska  $t_3$  sisälsi dataa tasannevaiheen alkamisesta, sen ajankohdasta ja siitä, kuinka suuri osa selviytyi tasannevaiheeseen saakka.

Kun malleja tarkasteltiin pidemmällä aikavälillä, kaikki eksponentiaalisen ja Weibullin käy-



	t1		t2		t3		Koko aineisto	
	AIC	BIC	AIC	BIC	AIC	BIC	AIC	BIC
exponentiaalinen	2678	2687 <sup>1</sup>	4337	4346 <sup>1</sup>	5012	5021	5509	5518
Weibull	2675 <sup>1</sup>	2689	4339	4352	5008	5021	5454	5468
log-normaalinen	2686	2700	4340	4354	4987 <sup>1</sup>	5001 <sup>1</sup>	5405 <sup>1</sup>	5418 <sup>1</sup>
log-logistinen	2678	2691	4334 <sup>1</sup>	4348	4990	5003	5419	5432

<sup>1</sup> paras arvo, AIC = Akaiken informaatiokriteeri, BIC = Bayesilainen informaatiokriteeri

Kuvio 2. Katkaistuista datajoukoista (t1, t2, t3) ja koko seuranta-aineistosta tehdyt mallit (musta) ja Kaplan-Meier-käyrät 95 % luottamusväleineen (harmaa). Ylärivillä tutkimusryhmä A, alarivillä tutkimusryhmä B. Aineiston katkaisukohtat on merkitty kuvaajiin pystyviivoilla. Mallien AIC- ja BIC-arvot ovat esillä taulukossa.

rät saavuttivat nollan 8–20 vuoden kuluessa. Ensimmäiset log-normaaliset ja log-logistiset käyrät saavuttivat nollan vasta 70 vuoden kohdalla. Osa jatkoi nollan yläpuolella yli 100 vuotta satunnaistamisen jälkeen.

Useassa mallissa 95 %:n luottamusväli pieneäni, mitä kauemmas katkaisukohtasta ajallisesti siirryttiin (liite 2). Trendiä esiintyi kaikissa datajoukoissa ja soviteissa. Malleissa luottamusvälit olivat paikoin kapeammat kuin KM-käyrällä. Luottamusvälit kaventuivat, kun mallin pohjalla oli pidemmän seuranta-ajan aineisto.

#### SELVIYTYMISOSA JA SELVIYTYMISAJAN RAJATTU KESKIARVO

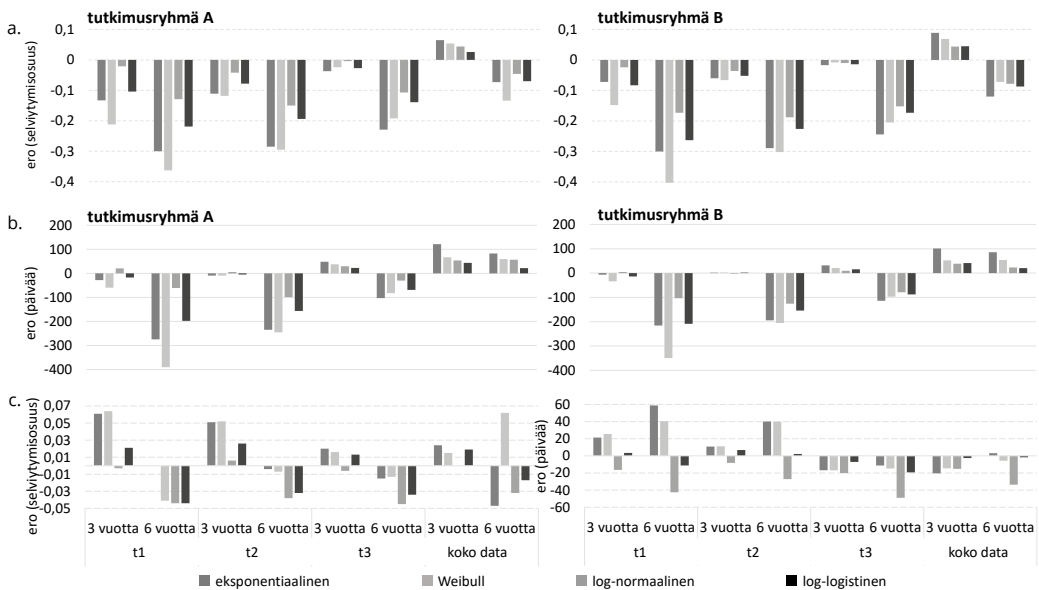
Selviytymisosausten piste-estimaattien perusteella kaikki elinaikamallit aliarvioivat selviytymistä kaikissa katkaistuissa datajoukoissa (Kuvio 3a, absoluuttiset arvot: liite 2). Sama ilmiö oli havaittavissa kuuden vuoden kohdalla malleissa, joissa käytettiin koko aineistoa. Kolmen vuoden aikapiste t3-datajoukossa oli tarkin, koska dataa oli käytettävissä kolmen vuoden aikapisteseen saakka. Parhaiten mallinnuksessa onnistui log-normaalinen malli. Siinä t3:n kuuden vuoden selviytymisosa erosi A-ryhmässä KM-käyrän tuloksesta absoluuttisesti yli 10 %. Huonoiten onnistuneessa eksponentiaalisessa mallissa ero oli lähes 23 %. Eksponentiaalisen mallin mukaan,

kuuden vuoden kohdalla hengissä olisi alle puolet KM-käyrän perusteella hengissä olevista.

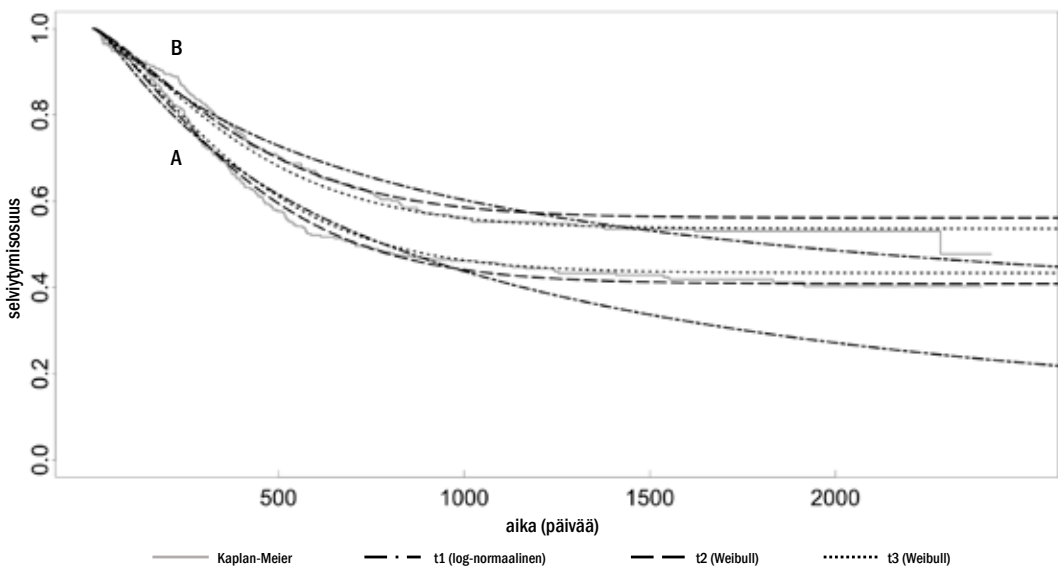
Selviytymisosausten piste-estimaattien tapaan mallien selviytymisajan rajatut keskiarvot (RMST) pääsääntöisesti aliarvioivat selviytymistä (Kuvio 3b, absoluuttiset arvot liitetaulukossa). Koko aineistosta tehdyt mallit yliarvioivat selviytymistä hieman, koska alkuvaiheen selviytymisen yliarviointi kompensoi myöhempää aliarviointia. Selviytymisosausten tuloksista poiketen, RMST arvot olivat tarkimmat t2-datajoukossa kolmen vuoden kohdalla kummassakin tutkimusryhmässä. Kuuden vuoden aikapisteessä t3 antoi tarkimmat ennusteet. Log-normaalinen ja log-logistinen onnistuivat soviteista parhaiten.

KM-käyrän ja mallien RMST-arvot erosivat toisistaan huomattavasti (Kuvio 3b). Erot olivat suuria myös eri soviteiden välillä. Esimerkiksi t1:n A-ryhmässä log-normaalinen sovite aliarvioi kuuden vuoden keskimääräistä elinaikaa 61 päivää, kun vastaava luku Weibull-soviteella oli 390 päivää. Jopa koko aineiston ollessa mallin pohjana ero soviteiden RMST-arvossa oli kuuden vuoden kohdalla kuukausia (B-ryhmän eksponentiaalinen: 86 päivää vs. log-logistinen: 20 päivää).

Tutkimusryhmien välisten erojen ennusteissa elinaikamallit olivat tarkempia kuin ryhmäkoh-



Kuvio 3. Ero koko aineistosta ja katkaistuista datajoukoista (t1, t2, t3) tehtyjen mallien ja KM-käyrän a. selviytymisosuuksien ja b. RMST-arvojen välillä (malli-KM) kolmen ja kuuden vuoden aikapisteissä hoitoryhmittäin, sekä c. hoitoryhmien välisissä selviytymisosuus- ja RMST-eroissa (malli(B-A)-KM(B-A)). Mallista saadusta arvosta on vähennetty KM-arvo, jolloin selviytymistä aliarvioivat estimaatit ovat negatiivisia.



Kuvio 4. Visuaalisen tarkastelun perusteella parhaiten onnistuneet mixture cure -mallit (musta) kaikista datajoukoista (t1, t2, t3) Kaplan-Meier-käyrään (harmaa) verrattuna hoitoryhmille A ja B.

taisissa lopputulosmuuttujissa (Kuvio 3c). Selviytymisosuuden osalta log-normaalinen (kolmen vuoden aikapiste) sekä eksponentiaalinen ja Weibull (kuuden vuoden aikapiste) olivat tarkimmat. RMST:n osalta log-logistinen sovite tavoitti ryh-

mien välisen eron parhaiten t3:n kuuden vuoden aikapistettä lukuun ottamatta. Ryhmien välisiä eroja tarkasteltaessa seuranta-ajan piteneminen ei vaikuttanut mallinnukseen tarkentavasti kaikkien sovitteiden kohdalla.



## MIXTURE CURE-MALLIT

Visuaalisen tarkastelun perusteella parhaiten onnistunut mixture cure-malli kustakin katkaistusta datajoukosta on esitetty kuviossa 4. Lyhimmän seuranta-ajan (t1) mixture cure-mallinnuksessa parhaiten onnistui log-normaalin sovite. Sen istuvuus seurantadataan erosi selvästi pidempiin aineistoihin pohjautuneista malleista. Tämä johtuu siitä, ettei riskin muutoksesta ollut vielä juurikaan merkkejä aineistossa yhden vuoden katkaisukohtaan mennessä ja täten parantuneiden osuuden ja sairauteen liittyvän selviytymisen arviointi oli epävarmempaa.

Pisimpien datajoukkojen (t2 ja t3) mixture cure -mallinnuksessa parhaiten onnistuivat Weibull-sovitteet. Visuaalisen tarkastelun perusteella ne pystyivät reagoimaan yksinkertaisia sovitteita paremmin aineistossa tapahtuvaan jyrkkään riskin muutokseen. Tämä näkyi malleissa parempana istuvuutena riskin muutoksen aikana ja sen jälkeen. Riskin muutoksen jälkeen Weibull-mallien selviytymiskäyrät eivät enää laskeutuneet, mikä aiheutti tälläkin menetelmällä toteutettujen mallien osalta maksimiselviytymisajan venymisen luonnottoman pitkäksi.

## POHDINTA

Esimerkkianalyysin tulokset havainnollistivat niitä haasteita, joita parametristen elinaikamallien käyttöön ekstrapoloinnissa osana lääkehoitojen taloudellista arviointia usein liittyy. Kaikki esimerkkianalyysissä käytetyt sovitteet aliarvioivat selviytymistä ja erot sovitteiden välillä olivat suuria. Sovitteen valintaan käytettävät apuvälineet kertoivat vain sovitteen istuvuudesta olemassa olevaan seurantadataan. Lisäksi selviytymistä parhaiten mallintaneet, riskin pienenemisen mahdollistaneet sovitteet muodostivat elinaikamallin loppuun pitkän tasanteen, joka pidensi keskimääräistä selviytymisaikaa huomattavasti. Vaikka tulokset pohjautuvat ainoastaan yksittäiseen aineistoon, nämä haasteet ovat tyypillisiä piirteitä erityisesti immuno-onkologisten (IO) hoitojen elinaikamallinnukselle niiden samanlaisen riskikehityksen vuoksi, ja siten tulokset ovat yhteneväisiä aiempien tutkimusten tulosten kanssa (13,14,23–28).

Esimerkkianalyysissä sovitteiden väliset erot selviytymisennusteissa olivat suuria. Erot johtuvat sovitteiden tekemistä erilaisista taustaoletuksista. Oletukset ovatkin keskeinen epävarmuutta

elinaikamallin ennusteessa lisäävä tekijä, mutta niiden tekeminen on tutkimustiedon puuttuessa kuitenkin välttämätöntä (7). Syöpähoitojen terveystaloudellinen mallinnus on aiemmin ollut tyypillisesti suhteellisen lyhyen aikavälin mallinnusta, mutta IO-hoitojen parantuneet hoitotulokset ovat muuttaneet mallinnuksen aikaväliä pidemmäksi (29). Siksi maksimiselviytymisaika on elinaikamallissa kauempana seuranta-ajan lopusta kuin aiemmin ja eri oletusten aiheuttamat erot ennättävät kasvaa suuriksi. Suuret erot selviytymisennusteissa eri sovitteiden välillä ovat siis tyypillisiä syöpähoitojen parametrisessa elinaikamallinnuksessa (esim. (14,23).

Käytettävä sovite ja sen tekemät oletukset on taloudellisten arviointien yhteydessä perusteltava tarkoin hoitoon liittyvään todennäköiseen riskikehityksen perusteella. Riskikehitystä voidaan pyrkiä arvioimaan ja perustelemaan asiantuntijoiden ja rekisteritiedon avulla. Tapahtumariskistä tehtävillä oletuksilla on kaksi eri puolta. Potilaiden taustalla oleva tapahtumariski voi pienentyä, pysyä samana tai kasvaa esimerkiksi taudin kehityksen, potilaiden ominaisuuksien tai ikääntymisen seurauksena. Hoidon teho voi puolestaan jatkua samanlaisena, kadota kokonaan tai parantua ajan myötä. Lisäksi kimmo-vaste-ilmiö (rebound), jolla tarkoitetaan hoidosta saadun hyödyn katoamista tai sairauden nopeaa etenemistä hoidon lopettamisen jälkeen, on mahdollinen. Mallia valittaessa on arvioitava sitä, mitä odotettavasti tapahtuu taustariskille ja hoidon teholle seuranta-ajan jälkeen, ekstrapoloitavalla ajanjaksolla. (6,30.)

Esimerkkianalyysissä käytetyt mallinvalintatyökalut eivät ole ainoita vastaavan käyttöön tarkoitettuja työkaluja. Niiden lisäksi käytetään esimerkiksi residuaalidiagnostiikkaa tai ristiinvalidointia, jossa mallin istuvuutta varmistetaan käyttämällä mallinnuksessa vain osaa seuranta-aineistosta kerrallaan (6). Kaikille valintatyökaluille on kuitenkin yhteistä se, että niillä voidaan verrata ennustetun mallin sopivuutta ainoastaan olemassa olevaan seurantadataan. Niinpä on luonnollista, että esimerkkianalyysissä mallinvalintatyökalujen ennusteet parhaiten onnistuvasta mallista tarkentuivat pidentyvän seuranta-ajan myötä. Sama ilmiö on havaittu myös aiemmissa tutkimuksissa (25,26). Pidemmän seurantadatan ansiosta oletuksia ei tarvitse tehdä niin pitkälle ajalle kuin lyhyemmän seurantadatan kohdalla.

Jos tutkimusaineistoa on käytössä pitkältä ajalta ja ekstrapoloitava aika jää lyhyeksi, on aineiston istuvuutta arvioivien mallinvalintatyökalujen käyttö perustellumpaa kuin lyhyen seurannan ja pitkän ekstrapoloinnin malleissa (6).

IO-hoitoihin liittyy usein hoitovasteen alkaminen viiveellä hoidon aloitukseen nähden ja hoitoon reagoimattomuus sekä toisaalta pitkäaikainen selviytyminen osalla vasteen saavista potilaista (6). Päätetapahtumat tutkimusaineistossa ennen hoitovasteen alkamista näkyvät jyrkkänä laskuna KM-käyrän alkupuolella ja eri sovitteet onnistuvat kuvaamaan tämän vaiheen hyvin. Hoitovasteen alkaminen ja joidenkin yksilöiden saavuttama pysyvä vaste (tai paraneminen) ja siitä aiheutuva pitkäaikainen selviytyminen luovat puolestaan kuvaajan loppuun pitkän, hitaasti laskevan tasanteen. (21.) Tämän nopean tapahtumariskin muutoksen tavoittaminen parametrissa elinaikamallinnuksessa on osoittautunut hankalaksi ja se on johtanut selviytymisosuuden aliarviointiin lyhyemmällä, ja toisaalta keskimääräisen selviytymisajan yliarviointiin pidemmällä aikavälillä myös muissa tutkimuksissa (13,14,24, 26). Esimerkkianalysimme perusteella mallin antama ennuste parantuu, jos seuranta-aineisto sisältää dataa tasannevaiheen alkuun saakka.

Esimerkkianalysissa tapahtumariskin muuttamisen mahdollistavat mallit (log-normaali ja log-logistinen) sopivat parhaiten ennustamaan tutkimusryhmien selviytymistä. Riskin muutoksen seurauksena sovitteet tekevät oletuksen koko ajan pienenevästä tapahtumariskistä, jolloin selviytymisfunktion hyvin hitaasti laskeva tasanne pidentää mallinnettua keskimääräistä ja maksimiselviytymisaikaa paljon, usein yli normaalin väestön elinaikaennusteen (6). Näin tapahtui tässäkin esimerkkianalysissa, mikä tarkoittaa käytännössä sitä, että joidenkin elinaikamallien perusteella tutkimusväestössä on yksilöitä, jotka elävät yli 100 vuotta leukemiadiagnoosin saamisen jälkeen. Todellisuudessa kuolemanriski ei voi pienentyä loputtomiin, vaan viimeistään ikääntyminen aiheuttaa riskin kasvun. Tätä lyhytaikaiseen tutkimustietoon perustava elinaikamalli ei voi tavoittaa ilman terveystaloustalouden syöttävää lisätietoa.

Selviytymisen yli- tai aliarviointi on ongelmallista, sillä kalliiden syöpähoitojen osalta kuu-kaudenkin virhe elinajanarvioinnissa voi johtaa merkittäviin muutoksiin terveystaloudellisen ar-

vionnin lopputuloksessa eli inkrementaalissa kustannusvaikuttavuussuhteessa (ICER) ja sen perusteella tehtävissä päätelmissä (26). Yhtenä mallinusteknisenä ratkaisukeinona riskinmuutoksen aiheuttamiin ongelmiin on kirjallisuudessa esitetty joustavien mallien käyttöä. Tässä artikkelissa käytetty mixture cure-malli paransi esimerkkiaineistossa sovitteen istuvuutta jyrkän riskin muutoksen kohdassa ja näin sen jälkeisen selviytymisenusteen oikeellisuutta. Käytetystä cure-mallista puuttuu ulkopuolisena informaationa väestön taustakuolleisuus, mikä määrittäisi parantuneiden kuolleisuusriskin ja tekisi saaduista elinaikaennusteista realistisempia. Myös aiemmassa kirjallisuudessa joustavien, ja ulkopuolista informaatiota hyödyntävien elinaikamallien on havaittu tuottavan yksinkertaisia sovitteita tarkempia ennusteita (14,24,26–28).

Parametristen elinaikamallien valintaan liittyy epävarmuutta voidaan arvioida tekemällä herkkyysanalyyseja. Herkkyysanalyysejen tarkoituksena on osoittaa, miten terveystaloustalouden tuottama lopputulos (esim. ICER) muuttuu, kun elinaikamallinnuksessa tehtyjä valintoja muutetaan (2). Elinaikamallin valinta vaikuttaa ennusteiden osuvuuden lisäksi luottamusvälien suuruuteen. Esimerkkianalysissa havaittu sovitteiden luottamusvälien kaventuminen ajan funktiona tuo esille sen, ettei luottamusvälien esittäminen aina anna todenmukaista kuvaa ennusteseen liittyvästä epävarmuudesta. Tämä on todettu myös aiemmassa tutkimuksessa (17). Tästä johtuen elinaikamallien luottamusvälien käyttö herkkyysanalyyseihin ääriarvoina ei ole suositeltavaa. Kun elinaikamallin ennusteen epävarmuutta arvioidaan herkkyysanalyyseilla, on suositeltavampaa käyttää esimerkiksi eri riskikehitysskenaarioita ja aikahorisontteja (7).

Yksi herkkyysanalyyseihin muoto on niin kutsuttu elinaikamallien keskiarvoistaminen (model averaging). Keskiarvoistamisessa useasta eri elinaikamallivaihtoehdosta luodaan yksi painotetun keskiarvon elinaikamalli, jossa eri elinaikamalleille määritetään uskottavuustodennäköisyydet, joita käytetään painoina mallien yhdistämisessä. Vaihtoehtoisesti kaikille elinaikamalleille voidaan antaa myös yhtä suuri painoarvo. (7,19,31.) Ekstrapolointia sisältävien elinaikamallien painojen määrittämisessä voidaan käyttää apuna asiantuntija-arvioita tai ulkopuolista dataa (19). Keskiarvoistuksen avulla voidaan myös tunnis-

taa elinaikamallien rakenteellisia eroja ja arvioida niiden syitä (30). On kuitenkin huomioitava, ettei myöskään keskiarvoistus automaattisesti pienennä epävarmuutta mallin ennusteessa. Elinaikamallien ennusteiden hajonnan ollessa suurta on kuitenkin todennäköistä, että havaittu keskimääräinen elin aika on ennustevälillä.

Tutkimuskirjallisuus ja ohjeistukset painottavat kaiken mallin pohjalla olevasta tutkimuksesta ja sen ulkopuolelta saatavilla olevan relevantin informaation huomioimista elinaikamallin ennusteeseen vaikuttavien mallinnusvalintojen perustana. Lisäinformaatiota voidaan tuoda elinaikamalliin itsessään tai sitä voidaan käyttää, kun tehdään oletuksia riskinkehitymisestä tai arvioidaan mallin uskottavuutta. (3,17.) Esimerkiksi syöpään liittyvää rekisteridataa on tarjolla runsaasti pitkältä ajalta eri väestöissä. Vaikka uusien hoitojen vaikutuksia ei rekistereissä voi nähdä, voidaan tietoa käyttää vertailuryhmän kautta, esimerkiksi uuden hoidon aikaansaaman selviytymisen alarajana (32).

Asiantuntija-arvioiden käyttö elinaikamallin syötearvojen luomisessa vaatii läpinäkyvän menetelmän, mutta koska tällä hetkellä on käytössä useita eri menetelmiä voi haasteeksi tulla menetelmien luotettavuuden arviointi (33,34). Yksi käytetyistä menetelmistä on Sheffield Elicitation Framework (SHELF), joka tarjoaa pätevän työkalun useiden asiantuntija-arvioiden yhdistämiseen esimerkiksi vuosittaisten selviytymisosa-arvioiden osalta (35). Menetelmällä on saatu lupaavia tuloksia esimerkiksi lasten leukemian CAR-T-hoitojen tehon mallintamisessa (36). Asiantuntija-arvioiden lisääminen elinaikamalliin voi myös lisätä ennusteen epävarmuutta tilanteissa, joissa ennuste muuttuu reilusti (32). Menetelmä tutkimukselle on siis tarvetta myös tulevaisuudessa.

Muita huomioitavia asioita elinaikamallinnuksessa on muun muassa käytettävien tunnuslukujen valinta. Käytettyjen sovitteiden luotettavuudesta voidaan saada hyvin erilaisia signaaleja riippuen siitä, mitä tunnuslukua käytetään. Esimerkkianalyyseissa tarkin elinaikamalli riippui arvioinnissa käytettävästä tunnusluvusta (selviytymisosa tai RMST-arvo). Aiemmassa syöpähoitojen tutkimuksessa tutkimusryhmien seuranta-ajan RMST-arvojen suhteen on todettu korreloivan selviytymisosauden suhdetta paremmin riskisuhteen kanssa (37).

Myös mallinnettavan aineiston ominaisuudet vaikuttavat elinaikamallinnukseen. Esimerkkinä analyyseissa mallinnuksen kohteena oli kokonais selviytymisaika (overall survival, OS). Tyypillisesti kliinisten tutkimusten ensisijaisena päätepistepahtumana on kuitenkin taudin etenemisvapaa-aika (progression-free survival, PFS), jolloin päätetapahtumana on ennalta määritellyin perustein todettu sairauden eteneminen (3). OS on yksiselitteinen ja yleisesti hyväksytty mittari, mutta se on altis syöpähoidoille tyypillisten useiden hoitolinjojen aiheuttamalle harhalle, jos vertailtavien hoitojen myöhemmät hoitolinjat eroavat merkittävästi toisistaan (20,24). PFS on kokonais selviytymistä nopeampi mittari hoidon vaikutuksen toteamisessa ja toimiva myös pienemmissä potilasjoukoissa (20). Selviytymisajan ja laatu painotettujen lisäelin vuosien arviointiin PFS:n perusteella liittyy kuitenkin merkittäviä epävarmuustekijöitä (3,38). Tämän vuoksi terveystaloudsmallinnuksiin liittyvissä elinaikamallinnuksessa käytetään tyypillisesti molempia keskeisiä päätepistepahtumia (OS ja PFS), jolloin arviointien tukena käytetään kolmen terveystilan (sairaus ennen etenemistä, edennyt sairaus, kuolema) osoitettuja malleja. Edistyneempien hoitojen, kuten IO-hoitojen osalta, on kuitenkin käyty keskustelua siitä, riittävätkö kolme tilaa esittämään hoidon vaikutuksia riittävästi, kun hoidosta saatava vaste voi vaihdella olemattomasta pysyvään. Tämän vuoksi malleihin on suositeltu lisättäväksi vasteen mukaisia terveystiloja. Tällöin ongelmaksi voi kuitenkin nousta se, että elinaikamallin ekstrapoloitavalla ajanjaksolla terveystilojen välinen yhteys katkeaa ja täten tietoa menetetään. (39,40.) Terveystilojen lisäämisen vaikutus mallinnukseen vaatii näin ollen vielä lisätutkimusta.

Taloudellisen arvioinnin näkökulmasta riittämättömän seurantadatan aiheuttamaa epävarmuutta ei voida poistaa terveystaloudellisesta arvioinnista kokonaan ja toisaalta seurantatiedon odottaminen ei ole mahdollista syöpäsairauksien luonteen ja hoitojen saavutettavuuden vuoksi. Siksi päätökseen liittyvää epävarmuutta on kasvavissa määrin alettu hallita erilaisilla riskinjako sopimuksilla valmistajan ja maksajan välillä (esim. 41). Hoitojen vaikuttavuuteen perustuva pay-for-performance-sopimus, jossa lääkkeen maksaja saa hyvitystä, jos lääke ei vaikuttavuudellaan yllä sovitulle tasolle, voisi poistaa

ennusteeseen liittyvän epävarmuuden ongelman. Tällaisten sopimusten laatiminen ja niiden vaatimusten, esimerkiksi tarvittavan seurannan ja vaikuttavuuden arvioinnin, toteuttaminen voi kuitenkin olla resurssieja vievää. (42.) Vaikuttavuusperustaisten sopimuksien toimintaedellytysten parantamiseksi tarvitaan siis vielä kaikilta osapuolilta yhteistä halua kehittää nykyisiä käytänteitä.

Elinaikamallin valinnalla ja tutkimusaineiston seuranta-ajan pituudella on siis merkittävä vaikutus ekstrapoloinnin luotettavuuteen. Tärkeimmät lähtökohdat tuloksen epävarmuuden hallintaan ovat tutkimusaineiston ja sen rajoitusten tunteminen, sovellettavien elinaikamallien erojen tunteminen ja valintojen perusteleva mallinvalintatyökalujen ja tulevan tapahtumariskikiehkityksen avulla. Joustavat mallinnusmenetelmät voivat oikein käytettyinä parantaa IO-hoitosten elinaikamallien istuvuutta ja ennusteen tarkkuutta. Työkaluja käytettäessä on muistettava, että ne arvioivat mallin onnistumista vain seurantadataan verraten. Asiantuntijoiden ja muun ulkopuolisen informaation käyttäminen sekä epävarmuuden tunnistaminen herkkyy- ja skenaarioanalyysien avulla ovat tärkeä osa epävarmuuden arviointia. Lisäksi elinaikamallin onnistumista arvioitaessa tulee pitää mielessä käytettyjen tunnuslukujen ja mallin pohjalla olevan datan

ominaispiirteiden vaikutukset elinaikamallin lopputulemaan. Onnistunut elinaikamallinnus osana terveystaloudellista mallinnusta vaatii siis useiden asioiden huomioimista mallinnusprosessissa. Mikään esitetystä hallintakeinoista ei kuitenkaan tarjoa kattavaa ratkaisua ongelman varsinaiseen juurisyyhyyn, eli epävarmuuteen siitä, mitä tulevaisuudessa todellisuudessa tapahtuu.

#### **RAHOITTAJAT:**

Tutkimusta ei ole rahoittanut mikään tahon.

#### **KIRJOITTAJIEN KONTRIBUUTIOT:**

Haikonen-Salo toteutti tutkimuksen tiedonhaun ja sen yhteen kokoamisen, sekä tutkimusaineiston käsittelyn ja sen analyysit. Lisäksi hän toimi käsikirjoituksen pääkirjoittajana sekä loi ja muokkasi tutkimuksen tuloksia esittelevät kuvat. Martikainen ja Kiviniemi toimivat asiantuntijoina erityisesti tutkimuksen sisällön tarkastuksessa ja kommentoinnissa. Lisäksi Martikainen osallistui tulosten esittelyn muotoilemiseen ja tulkintaan. Grönholm rakensi tutkimusaineiston käsittelyssä käytetyn koodin. Jalkanen ja Haikonen-Salo osallistuivat koodin muokkaamiseen ja kehittämiseen analyysitulosten saamiseksi. Kaikki kirjoittajat osallistuivat käsikirjoituksen työstämiseen ja ovat hyväksyneet käsikirjoituksen viimeisen version

**Haikonen-Salo, L., Kiviniemi, V., Grönholm, E., Jalkanen, K., Martikainen, J. *It's not rocket science – or is it? A short introduction to survival modelling and uncertainties in extrapolation in economic evaluation.* Sosiaalilääketieteellinen aikakauslehti – Journal of Social Medicine 2023; 60: 289–304.**

To support decision-making on the reimbursement or implementation of new pharmaceuticals, the additional value and costs of new treatments are appraised through health economic modelling. Research data related to the effects of new treatments are often from too short period compared to the need; thus, the effects must be extrapolated for a longer period. This disparity in timespans increases the uncertainty associated with modelling results and decision-making. This study demonstrates simple parametric survival modelling, extrapolation and the effects of model selection and the duration of the follow-up time available on the accuracy of the extrapolations of survival models of an immuno-oncological therapy.

The material used was open-label synthetic data based on follow-up data from a clinical trial surveying a treatment of myeloid leukaemia. The

effect of the follow-up duration on the success of the survival model was examined by cutting the follow-up data at one, two, and three years and then modelling the cut-off data using commonly employed parametric distributions. The resulting survival models were compared to the survival curves of the entire data set, and accuracy was assessed based on survival rate and restricted mean survival time at three- and six-year time points. The most successful models were predicted using cumulative risk curves and information criteria.

All models underestimated survival based on survival rates and restricted mean survival time compared to the entire data set. There were considerable differences in outcomes between the models. Longer follow-up time improved the accuracy. The risk curves and information criteria were not able to predict the most accurate model.

The applied survival model and length of the follow-up data significantly affect the accuracy of the model when modelling health outcomes of new pharmaceuticals. The specific characteristics of immuno-oncological therapies, such as rapid risk change and long-term survival, must be considered when selecting the model and assessing uncertainty. There are tools available to support the choice of model and assessment of the result, but they can be used only to compare the model to the follow-up data. The flexible modelling techniques may add to the preciseness of the model. To succeed in survival modelling, re-

searchers must perceive and assess the properties of the employed data, the choice of the survival model, the credibility of the extrapolation and the sources of uncertainty. The uncertainty about the result of an extrapolated survival model cannot be eliminated from the model completely.

**Keywords:** health economic evaluation, extrapolation, survival analysis, uncertainty

Saapunut (19.10.2022)  
Hyväksytyt (02.08.2023)

## LÄHTEET

- (1) Hila. Terveystaloudellisen selvityksen laatiminen lääkevalmisteiden korvattavuus- ja tukkuhintahakemukseen. Hakemusohje. Terveystaloudellinen selvitys. Julkaistu 17.12.2019. <https://www.hila.fi/hakeminen-ja-ilmoitukset/korvattavuuden-ja-tukkuhinnan-hakeminen-ohjeet/>
- (2) Fimea. Fimean suositus lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arvioinnista. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 2/2012. Korjattu 2. p. 2014. <https://urn.fi/URN:ISBN:978-952-5624-39-7>
- (3) Woods B, Sideris E, Palmer S, ym. NICE DSU Technical Support Document 19: Partitioned survival analysis for decision modelling in health care: a critical review. Report by the Decision Support Unit. Julkaistu 2.6.2017. <https://www.sheffield.ac.uk/nice-dsu/tsds/partitioned-survival-analysis>
- (4) Gallacher D, Auguste P, Connock M. How do pharmaceutical companies model survival of cancer patients? A review of NICE Single Technology Appraisals in 2017. *Int J Technol Assess Health Care* 2019;35:160–167. doi: 10.1017/S0266462319000175
- (5) Bell Gorrod H, Kearns B, Stevens J, ym. A Review of survival analysis methods used in NICE Technology Appraisals of cancer treatments: consistency, limitations, and areas for improvement. *Med Decis Making* 2019;39:899–909. doi: 10.1177/0272989X19881967
- (6) Latimer N. NICE DSU Technical Support Document 14: Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data. Report by the Decision Support Unit. Päivitetty maaliskuussa 2013. <https://nicedsu.sites.sheffield.ac.uk/tsds/survival-analysis-tds>
- (7) Mahon R. Temporal uncertainty in cost-effectiveness decision models: methods to address the uncertainties that arise when the appropriate analysis time horizon exceeds the evidence time horizon in cost-effectiveness decision models as applied to healthcare interventions. University of York; 2014.
- (8) Therneau TM, Lumley T, Atkinson E, ym. Package ‘survival’. 2023. Luettu 23.4.2023. <https://cran.r-project.org/web/packages/survival/index.html>
- (9) Stone RM, Mandrekar BL, Laumann K, ym. Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation. *The N Engl J Med* 2017;377:454–64. doi: 10.1056/NEJMoa1614359
- (10) Collett D. Modelling survival data in medical research. 3. p. Boca Raton: CRC Press, Taylor & Francis Group; 2015.
- (11) Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc.* 1958;53:457–481. doi: 10.2307/2281868
- (12) Kalbfleisch JD, Prentice RL. The statistical analysis of failure time data. New York, NY: John Wiley & Sons, Ltd; 1980.
- (13) Othus M, Bansal A, Koepl L, ym. Accounting for cured patients in cost-effectiveness analysis. *Value Health.* 2017;20:705–709. doi: 10.1016/j.jval.2016.04.011
- (14) Ouwens MJNM, Mukhopadhyay P, Zhang Y, ym. Estimating lifetime benefits associated with immuno-oncology therapies: challenges and approaches for overall survival extrapolations. *Pharmacoeconomics* 2019;37:1129–1138. doi: 10.1007/s40273-019-00806-4
- (15) Felizzi F, Paracha N, Pöhlmann J, ym. Mixture Cure Models in Oncology: a tutorial and practical guidance. *Pharmacoecon open* 2021;5:143–155. doi: 10.1007/s41669-021-00260-z
- (16) RStudio Team. RStudio: Integrated development for R. Luettu 7.5.2021. [www.rstudio.com](http://www.rstudio.com)
- (17) Kearns B, Stevens J, Ren S, ym. How uncertain is the survival extrapolation? A study of the impact of different parametric survival models on extrapolated uncertainty about hazard functions, lifetime mean survival and cost effectiveness.

- Pharmacoeconomics 2020;38:193–204.  
doi: 10.1007/s40273-019-00853-x
- (18) Amdahl J. Package "flexsurvcure". Luettu 22.9.2022. <https://cran.r-project.org/web/packages/flexsurvcure/index.html>
- (19) Jackson CH, Thompson SG, Sharples LD. Accounting for uncertainty in health economic decision models by using model averaging. *J R Stat Soc Ser A Stat Soc* 2009;172:383–404. doi: 10.1111/j.1467-985X.2008.00573.x
- (20) Davies A, Briggs A, Schneider J, ym. The ends justify the mean: outcome measures for estimating the value of new cancer therapies. *Health Outcomes Res Med.* 2012;3:e25–36. doi: 10.1016/j.ehrm.2012.01.001
- (21) Ferrara R, Pilotto S, Caccese M, ym. Do immune checkpoint inhibitors need new studies methodology? *J Thorac Dis* 2018;10:s1564-s1580. doi: 10.21037/jtd.2018.01.131
- (22) Trinquart L, Jacot J, Conner SC, ym. Comparison of treatment effects measured by the hazard ratio and by the ratio of restricted mean survival times in oncology randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2016;34:1813–1819. doi: 10.1200/JCO.2015.64.2488
- (23) Klijn SL, Fenwick E, Kroep S, ym. What did time tell us? A comparison and retrospective validation of different survival extrapolation methods for immuno-oncologic therapy in advanced or metastatic renal cell carcinoma. *Pharmacoeconomics* 2021;39:345–356. doi: 10.1007/s40273-020-00989-1
- (24) Gibson E, Koblbauer I, Begum N, ym. Modelling the survival outcomes of immuno-oncology drugs in economic evaluations: a systematic approach to data analysis and extrapolation. *Pharmacoeconomics* 2017;35:1257–1270. doi: 10.1007/s40273-017-0558-5
- (25) Gallacher D, Kimani P, Stallard N. Extrapolating parametric survival models in health technology assessment: a simulation study. *Med Decis Making* 2021;41:37–50. doi: 10.1177/0272989X20973201
- (26) Bullement A, Willis A, Amin A, ym. Evaluation of survival extrapolation in immuno-oncology using multiple pre-planned data cuts: learnings to aid in model selection. *BMC Med Res Methodol* 2020;20:103. doi: 10.1186/s12874-020-00997-x
- (27) Bullement A, Latimer NR, Bell Gorrod H. Survival extrapolation in cancer immunotherapy: a validation-based case study. *Value Health.* 2019;22:276–283. doi: 10.1016/j.jval.2018.10.007
- (28) Rutherford MJ, Lambert PC, Sweeting MJ, ym. NICE DSU Technical Support Document 21: Flexible methods for survival analysis. Report by the Decision Support Unit. Julkaistu 23.1.2020. <https://www.sheffield.ac.uk/nice-dsu/tsds/flexible-methods-survival-analysis>
- (29) Bullement A, Meng Y, Cooper M, ym. A review and validation of overall survival extrapolation in health technology assessments of cancer immunotherapy by the National Institute for Health and Care Excellence: how did the initial best estimate compare to trial data subsequently made available? *J Med Econ* 2019;22:205–214. doi: 10.1080/13696998.2018.1547303
- (30) Drummond MF. Methods for the economic evaluation of health care programmes. 4. p. Oxford: Oxford University Press; 2015.
- (31) Haji Ali Afzali H, Karnon J. Exploring structural uncertainty in model-based economic evaluations. *Pharmacoeconomics* 2015;33:435–443. doi: 10.1007/s40273-015-0256-0
- (32) Guyot P, Ades AE, Beasley M, ym. Extrapolation of survival curves from cancer trials using external information. *Med Decis Making* 2017;37:353–366. doi: 10.1177/0272989X16670604
- (33) Soares MO, Sharples L, Morton A, ym. Experiences of structured elicitation for model-based cost-effectiveness analyses. *Value Health.* 2018;21:715–723. doi: 10.1016/j.jval.2018.01.019
- (34) Bojke L, Grigore B, Jankovic D, ym. Informing reimbursement decisions using cost-effectiveness modelling: a guide to the process of generating elicited priors to capture model uncertainties. *Pharmacoeconomics* 2017;35:867–877. doi: 10.1007/s40273-017-0525-1
- (35) O'Hagan T, Oakley J. The Sheffield Elicitation Framework (SHELF). Luettu 15.9.2022. <https://shelf.sites.sheffield.ac.uk/>
- (36) Cope S, Ayers D, Zhang J, ym. Integrating expert opinion with clinical trial data to extrapolate long-term survival: a case study of CAR-T therapy for children and young adults with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia. *BMC Med Res Methodol* 2019;19:182. doi: 10.1186/s12874-019-0823-8
- (37) Wang ZX, Wu HX, Xie L, ym. Correlation of milestone restricted mean survival time ratio with overall survival hazard ratio in randomized clinical trials of Immune Checkpoint Inhibitors. A systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2019;2:e193433. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.3433
- (38) Jönsson B. Technology assessment for new oncology drugs. *Clin Cancer Res* 2012;19:6–11. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1819
- (39) Gibson EJ, Begum N, Koblbauer I, ym. Cohort versus patient level simulation for the economic evaluation of single versus combination immuno-oncology therapies in metastatic melanoma. *J Med Econ* 2019;22:531–544. doi: 10.1080/13696998.2019.1569446
- (40) Gibson EJ, Begum N, Koblbauer I, ym. Economic evaluation of single versus combination immuno-oncology therapies: application of a novel modelling approach in metastatic melanoma. *Clinicoecon Outcomes Res* 2020;12:241–252. doi: 10.2147/CEOR.S238725

- (41) Efthymiadou O, Kanavos P. Determinants of Managed Entry Agreements in the context of Health Technology Assessment: a comparative analysis of oncology therapies in four countries. *Int J Technol Assess Health Care* 2021;37:e31. doi: 10.1017/S0266462321000039
- (42) Pauwels K, Huys I, Vogler S, ym. Managed Entry Agreements for Oncology Drugs: Lessons from the European Experience to Inform the Future. *Front Pharmacol* 2017;8:171. doi: 10.3389/fphar.2017.00171

ESSI GRÖNHOLM  
*prov., lääketaloustieteilijä*  
*Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea*  
*Turvallisuus ja vaikuttavuus, HTA jaosto*

KARI JALKANEN  
*FaT, tutkijatohtori*  
*Itä-Suomen yliopisto*  
*Farmasian laitos*

LEENA HAIKONEN-SALO  
*prov., projektitutkija*  
*Itä-Suomen yliopisto*  
*Farmasian laitos*

JANNE MARTIKAINEN  
*FT, dosentti, professori*  
*Itä-Suomen yliopisto*  
*Farmasian laitos*

VESA KIVINIEMI  
*FL, arviointipäällikkö*  
*Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea*  
*Turvallisuus ja vaikuttavuus, HTA jaosto*

## LIITE 1

Parametriset sovitteet ja niiden tekemät oletukset (6,7,10).

Sovitteen nimi	Selviytymisfunktio S(t)	Riskifunktio h(t)	Oletus tapahtumariskin muutoksesta ajassa	Riskitiheys
Eksponentiaalinen	$e^{-\lambda t}$	$\lambda$	vakio	PH
Weibull	$\exp(-\lambda t^\gamma)$	$\lambda \gamma t^{\gamma-1}$	kasvaa tai pienenee monotonisesti	PH tai AFT
Gompertz	$\exp\left[\frac{\lambda}{\theta}(1 - e^{\theta t})\right]$	$\lambda e^{\theta t}$	kasvaa tai pienenee monotonisesti	PH
Log-normaalinen	$1 - \Phi\left(\frac{\log t - \mu}{\sigma}\right)$	$\frac{f(t)}{S(t)}$	kasvaa, minkä jälkeen pienenee monotonisesti	AFT
Log-logistinen	$(1 + e^{\theta t^\kappa})^{-1}$	$\frac{e^{\theta \kappa t^{\kappa-1}}}{1 + e^{\theta t^\kappa}}$	pienenee tai ensin kasvaa, minkä jälkeen pienenee monotonisesti	AFT
Yleistetty gamma	$1 - \Gamma_{\lambda t}(p)$	$\frac{f(t)}{S(t)}$	vaihtelee ei-monotonisesti	AFT

AFT = ajassa muuttuva riskitiheys, f(t) = ajan tiheysfunktio, PH = verrannollinen riskitiheys,  $\Gamma_{\lambda t}(p)$  = gamma funktio,  $\gamma$  = muotoparametri,  $\theta$  = muotoparametri,  $\kappa$  = skaalaparametri,  $\lambda$  = skaalaparametri,  $\mu$  = sijaintiparametri,  $\sigma$  = skaalaparametri

## LIITE 2

Selviytymisosouden piste-estimaattien ja niiden 95 % luottamusvälien sekä RMST:n absoluuttiset arvot kolmen ja kuuden vuoden aikapisteissä.

	Selviytymisosoitus ja 95 % luottamusväli				RMST (päivää)	
	3 vuotta		6 vuotta		3 vuotta	6 vuotta
<b>A-ryhmä</b>						
<b>KM</b>	0,45	0,40–0,52	0,40	0,35–0,47	688	1149
<b>t1</b>						
eksponentiaalinen	0,32	0,24–0,39	0,10	0,06–0,15	660	875
Weibull	0,24	0,12–0,33	0,04	NA–0,09	628	759
log-normaalinen	0,43	0,34–0,49	0,27	0,18–0,34	709	1088
log-logistinen	0,35	0,26–0,42	0,18	0,11–0,24	671	952
<b>t2</b>						
eksponentiaalinen	0,34	0,28–0,40	0,12	0,08–0,16	678	915
Weibull	0,34	0,26–0,39	0,11	0,05–0,16	678	904
log-normaalinen	0,41	0,35–0,46	0,25	0,19–0,30	693	1051
log-logistinen	0,38	0,31–0,43	0,21	0,15–0,25	683	993
<b>t3</b>						
eksponentiaalinen	0,42	0,36–0,47	0,17	0,13–0,22	736	1047
Weibull	0,43	0,37–0,48	0,21	0,15–0,27	725	1067
log-normaalinen	0,45	0,39–0,50	0,30	0,23–0,34	717	1119
log-logistinen	0,43	0,37–0,48	0,26	0,21–0,31	710	1081
<b>koko aineisto</b>						
eksponentiaalinen	0,52	0,46–0,57	0,33	0,26–0,38	809	1232
Weibull	0,51	0,45–0,55	0,27	0,21–0,32	755	1209
log-normaalinen	0,50	0,44–0,54	0,36	0,30–0,40	741	1206
log-logistinen	0,48	0,42–0,53	0,33	0,27–0,38	731	1171
<b>B-ryhmä</b>						
<b>KM</b>	0,55	0,5–0,61	0,53	0,48–0,59	789	1376
<b>t1</b>						
eksponentiaalinen	0,48	0,38–0,55	0,23	0,15–0,31	782	1160
Weibull	0,40	0,25–0,50	0,13	0,03–0,22	755	1026
log-normaalinen	0,53	0,43–0,59	0,36	0,25–0,43	793	1273
log-logistinen	0,47	0,36–0,54	0,27	0,16–0,34	775	1167
<b>t2</b>						
eksponentiaalinen	0,49	0,42–0,55	0,24	0,18–0,30	790	1182
Weibull	0,49	0,41–0,54	0,23	0,14–0,30	790	1171
log-normaalinen	0,52	0,45–0,57	0,34	0,27–0,40	786	1250
log-logistinen	0,50	0,43–0,55	0,31	0,24–0,36	791	1222
<b>t3</b>						
eksponentiaalinen	0,54	0,47–0,59	0,29	0,22–0,34	820	1262
Weibull	0,54	0,48–0,59	0,33	0,25–0,39	810	1279
log-normaalinen	0,54	0,48–0,59	0,38	0,31–0,43	798	1297
log-logistinen	0,54	0,48–0,59	0,36	0,29–0,41	804	1288
<b>koko aineisto</b>						
eksponentiaalinen	0,64	0,59–0,68	0,41	0,35–0,46	890	1462
Weibull	0,62	0,56–0,66	0,46	0,39–0,51	841	1430
log-normaalinen	0,60	0,54–0,64	0,45	0,39–0,50	827	1399
log-logistinen	0,60	0,54–0,64	0,44	0,38–0,49	830	1396

KM = Kaplan-Meier-käyrä, RMST = rajattu keskimääräinen selviytymisaika, t1 = yhden vuoden kohdalta katkaistu datajoukko, t2 = kahden vuoden kohdalta katkaistu datajoukko, t3 = kolmen vuoden kohdalta katkaistu datajoukko