

Legemiddelverket ble bedt om å gi en kommentar på de innvendingene som AstraZeneca har til metodevurdering ID2018_057, Osimertinib (Tagrisso) til behandling av ikke-småcellet lungekreft ned T790M-mutasjon.

AstraZeneca skriver det er særlig to forhold ved Legemiddelverkets analyse de er uenige i:

- Korreksjon for behandlingsbytte
- Modellering av OS

Legemiddelverket mener at rapportens kapittel 3.4.1 imøtegår og svarer ut AstraZenecas innvendinger. Legemiddelverket trekker frem noen sentrale punkter fra sin vurdering.

Korreksjon av behandlingsbytte:

Legemiddelverket anerkjenner at osimertinib representerer en ny behandlingslinje for pasienter med T790M-mutasjon, og vi mener at den statistiske metoden som er benyttet for å justere behandlingsbytte i komparatorarmen (kjemoterapi) *ikke* reduserer effekten i osimertinib-armen.

Når den statistiske metoden skal anvendes må man ta stilling til to forutsetninger, A og B. Legemiddelverket og AstraZeneca har ulike oppfatninger om hvilke antagelser som ligger til grunn når den statistiske metoden skal velges.

Legemiddelverket mener at følgende antagelser ligger til grunn:

- Metode A «treatment group» tilnærming som betyr at pasientene i intervensjonsarmen er «på» behandling og har effekt helt til død og at pasienter i kontrollarmen som bytter har effekt fra det tidspunktet de bytter og til de dør
- Metode B «on treatment» tilnærming som betyr at behandlingseffekten av det aktuelle legemiddelet (her osimertinib) stopper når behandlingen avsluttes

AstraZeneca definerer imidlertid metodene på en annen måte:

- Metode A «treatment group» tilnærming som betyr at det antas ingen videre behandlingsbytter etter bytte til osimertinib
- Metode B «on treatment» tilnærming som betyr justering for den faktiske tiden brukt på osimertinib etter behandlingsbyttet

AstraZeneca mener at metode B i praksis ignorerer effekten av etterfølgende behandling osimertinib-armen og at dette fører til at verdien av å innføre en ekstra behandlingslinje ikke blir ivaretatt. Legemiddelverket tilbakeviser dette, valg av metode A eller B påvirker ikke framskrivningen av osimertinib, det er bare framskrivningen i komparator-arm som endres som en følge av at hazard ratio endres. Effekten av osimertinib ligger samtidig «fast». Legemiddelverket har validert estimatet for median OS i osimertinib-armen av AURA3 opp mot framskrivning i modellen, og denne framskrivningen gir en overprediksjon på 1 måned med Weibull-funksjon ved både metode A og B.

Valg av metode for å justere for behandlingsmetode påvirker altså den relative effekten mellom osimertinib og kjemoterapi, og i praksis skjer dette gjennom at effektanslaget for kjemoterapi varierer med metode A og B.

Metoder for å korrigere for behandlingsbytte introduserer alltid stor usikkerhet. Metoden som er benyttet for Tagrisso (RPSFTM) er en kompleks metode og vil som oftest overestimere den estimerte

OS effekten. RPSFTM er en egnet metode for korreksjon i dette tilfellet, men det er ulikt syn på om metode A eller B skal velges. I Legemiddelverkets rapport er valg av metode drøftet i kapittel 3.4.1.

Proportional Hazard (PH) antas oppfylt mellom osimertinib- og kjemoterapi-armen av studiedataene, og det skal da videre velges en Cox modell, en Log-rank modell vil medføre feil metodikk. I en PH-modell skal videre samme funksjon for framskrivning av effekt velges.

Weibull og loglogistisk funksjon gir numerisk den minste overpredikeringen av median OS og er godt tilpasset KM data fra AURA3 for osimertinib, men gir svært ulik langtidsoverlevelse, hhv. 0,2 % og 6,3 % etter 10 år, og Legemiddelverket velger derfor Weibull funksjonen i sin analyse.

AstraZeneca viste til dokumentasjon for real-world data for NSCLC-pasienter behandlet med EGFR-terapi og kjemoterapi i Sverige og Canada; en presentasjon og et abstract presentert på International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) World Conference i september 2018. Basert på disse dataene kan det visuelt synes som om log-logistic funksjon sammenfaller best med EGFR-kurven hos de canadiske pasientene. Imidlertid er framskrivningen her kun vist frem til år 7, og vi har ingen informasjon om hva kurven predikerer etter dette tidspunktet. I tillegg mangler det også informasjon om hvor mange pasienter som informerer KM-kurven per tid. Generelt gir log-logistic kurvens natur en overpredikasjon av effekt ettersom kurven flater ut og gir svært lang langtidsoverlevelse for enkelte pasienter. Log-logistic kurve kan heller ikke benyttes i en PH-modell.

Legemiddelverket mener at det er gode statistiske argumenter mot å velge en Log-rank modell og Log-logistic funksjon. Når AstraZeneca påstår at Legemiddelverkets analyse leder til at OS for kjemoterapi fremstår som bedre enn for førstegenerasjons EGFR-TKI behandlede pasienter som vist i de to registerstudiene, så inngår sammenligning mellom en weibull og en Log-logistic funksjon hvor sistnevnte kommer best ut. AstraZeneca benytter blant annet denne antagelsen for å argumentere for metode A, men Legemiddelverket er uenig i resonnetet.

Legemiddelverket er som sagt likevel enig i at det basert på disse registrene visuelt kan synes som at metode A i større grad overlapper dataene. Registerdataene viser imidlertid også noe endring over tid, og de to metodene (A vs B) nærmer seg også hverandre med tiden. Begge kurvene (metode A og B) for kjemoterapiarmen krysser med tiden kurvene fra de kanadiske og svenske real world dataene. I tillegg vil som regel studiedata vise bedre effekt enn registerdata pga. forhold ved både studiene og registrene.

Utover registerdataene, så viser AstraZeneca også til KM kurver for OS fra en populasjonsjustert indirekte sammenlikning basert på AURA1ext/2 og kjemoterapiarmen fra IMPRESS. Legemiddelverket har i de to tidligere metodevurderingene hatt store innvendinger mot denne analysens validitet. Det ble her generert en propensity score (PS) analyse som ble trimmet, slik at observasjoner med PS utenfor det området hvor begge behandlinger overlappet hverandre, ble ekskludert. Produsenten beskriver dette som et mer eller mindre metodologisk valg fordi «vanlig» individuell matching av pasienter med like PS mellom de to behandlingsarmene ville gitt et uakseptabelt lavt antall pasienter i osimertinib armen. Metoden for trimming av data er beskrevet i litteraturen som en metode for å kontrollere for umålte konfunderende faktorer. En simuleringsstudie, som bruker denne metoden konkluderer med at asymmetrisk trimming bør brukes med forsiktighet, og fortrinnsvis som en sensitivitetsanalyse, siden det ikke kan utelukkes at asymmetrien skyldes reelle forskjeller i behandlingseffekt. Trimmingen av PS gjorde at resultatene ble vanskelige å tolke og validiteten vanskelig å vurdere. AstraZeneca har oppdatert den indirekte sammenligningen med modne OS data (61%) for AURAext/2 pooled datasettet, men metoden er tilsynelatende ikke endret. Legemiddelverket har derfor fremdeles store innvendinger mot denne analysens validitet og legger derfor mindre vekt på denne.

Oppsummert mener Legemiddelverket det er plausibelt at forskjellen i predikert langtidsoverlevelse mellom osimertinib og kjemoterapiarmen fra AURA3 ligger et sted mellom det metode A (median OS 9,0 md.) og metode B (median OS 7,2 md.) estimerer, og bruker derfor begge metoder (scenario averaging) i framskrivningen. Legemiddelverket mener også at det er riktig å bruke Cox modell og Weibull funksjon til framskrivning av effekt.