

Medicinrådets vurdering af atezolizumab i kombination med nab- paclitaxel til behandling af lokalt fremskreden eller metastatisk triple- negativ brystkræft

Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser kan anbefales som mulig standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler og indikationsudvidelser vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Om vurderingen

Vurderingen af et nyt lægemiddel er Medicinrådets vurdering af, hvor effektiv og sikkert lægemidlet er i forhold til andre lægemidler til den samme gruppe patienter.

Vurderingen indgår, når Medicinrådet skal beslutte, om lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling.

Lægemidlet vurderes efter Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser – version 2. Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	11. december 2019
Ikrafttrædelsesdato	11. december 2019
Dokumentnummer	64638
Versionsnummer	1.1

© Medicinrådet, 2019. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 19. december 2019

Indhold

1	Lægemiddelinformationer.....	3
2	Medicinrådets konklusion.....	3
3	Forkortelser.....	5
4	Formål.....	6
5	Baggrund.....	6
6	Metode.....	8
7	Litteratursøgning.....	8
8	Databehandling.....	9
9	Lægemidlets værdi.....	9
9.1	Konklusion klinisk spørgsmål.....	9
9.1.1	Gennemgang af studier.....	11
9.1.2	Resultater og vurdering.....	13
9.1.3	Evidensens kvalitet.....	17
10	Andre overvejelser.....	17
11	Fagudvalgets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau.....	17
12	Rådets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau.....	18
13	Relation til eksisterende behandlingsvejledning.....	18
14	Referencer.....	19
15	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	20
16	Versionslog.....	21
17	Bilag 1: GRADE-evidensprofiler.....	22
17.1	Cochrane Risk of Bias.....	22
17.2	GRADE-evaluering af evidenskvaliteten.....	23

1 Lægemiddelinformationer

Lægemidlets oplysninger	
Handelsnavn	Tecentriq
Generisk navn	Atezolizumab (i kombination med nab-paclitaxel)
Firma	Roche
ATC-kode	L01XC32
Virkningsmekanisme	Atezolizumab blokerer PD-L1 og reaktiverer derved immunsystemet til at angribe tumor.
Administration/dosis	840 mg i.v.-infusion dag 1 og 15 i 28 dages regime. Det anbefales, at patienterne behandles med atezolizumab indtil progression, eller indtil der opstår uhåndterbar toksicitet. Atezolizumab gives i kombination med nab-paclitaxel, der gives som 100 mg/m ² i.v.-infusion dag 1,8 og 15 i 28 dages regime.
EMA-indikation	Atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel er indiceret til behandling af voksne patienter med inoperabel lokalt fremskreden eller metastatisk triple-negativ brystkræft, hvis tumorer har PD-L1-ekspression $\geq 1\%$, og som ikke har modtaget forudgående kemoterapi for metastatisk sygdom.

2 Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel til patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk triple-negativ brystkræft, hvis tumorer har en PD-L1-ekspression $\geq 1\%$, giver en lille merværdi sammenlignet med paclitaxel. Evidensens kvalitet vurderes at være moderat.

Medicinrådet kategoriserer lægemidlers værdi i en af følgende kategorier:

- **Stor merværdi:** Der er påvist en stor forbedring i effektforhold i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis markant forbedret overlevelse, markant reduktion i forekomsten af alvorlige symptomer og/eller alvorlige bivirkninger.
- **Moderat merværdi:** Der er påvist en moderat forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis moderat forbedret overlevelse, moderat reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Lille merværdi:** Der er påvist en lille forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis en dokumenteret forbedret overlevelse, en reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.

- **Merværdi af ukendt størrelse:** Der er påvist en forbedring i forhold til gældende standardbehandling, men størrelsen af forbedring kan ikke bestemmes. Lægemidlets merværdi er som minimum lille, men kunne også være moderat eller stor.
- **Ingen dokumenteret merværdi:** Der er ikke påvist en merværdi i forhold til gældende standardbehandling. Omvendt tyder den tilgængelige evidens heller ikke på, at der er en negativ værdi.
- **Negativ værdi:** Der er påvist en negativ værdi i forhold til gældende standardbehandling.
- **Samlet værdi kan ikke kategoriseres:** På grund af usikkerheder omkring effektforhold, er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi.

3 Forkortelser

CI:	Konfidensinterval
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EORTC-QLQ-BR23:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Breast 23 module</i>
EORTC-QLQ-C30:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30</i>
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
EQ-5D:	<i>EuroQol-5D</i>
ER:	Østrogenreceptor (<i>estrogen receptor</i>)
GRADE:	System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
HER2:	Human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (<i>human epidermal growth factor receptor 2</i>)
HR:	<i>Hazard ratio</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
OS:	Samlet overlevelse (<i>overall survival</i>)
PD-1:	Programmed Cell Death Protein 1
PD-L1:	Programmed Death Ligand 1
PFS:	Progressionsfri overlevelse (<i>progression free survival</i>)
RR:	Relativ risiko

4 Formål

Formålet med Medicinrådets vurdering af atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel til lokalt fremskreden eller metastatisk triple-negativ brystkræft er at vurdere den værdi, lægemidlet har i forhold til et eller flere lægemidler til samme patientgruppe.

Med udgangspunkt i vurderingen og en omkostningsanalyse udarbejdet af Amgros beslutter Medicinrådet, om atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel kan anbefales som mulig standardbehandling.

5 Baggrund

Brystkræft er den hyppigste kræftform hos kvinder verden over og forekommer oftest hos kvinder over 50 år. Sygdommen kan opdeles i fire undertyper afhængigt af, om kræftcellerne er hormonfølsomme, dvs. om de udtrykker østrogenreceptor (ER) og/eller human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (HER2). Udtrykker kræftcellerne ingen af disse receptorer, er sygdommen betegnet triple-negativ. Patienter med triple-negativ brystkræft er typisk lidt yngre end gennemsnittet og har en dårligere prognose end patienter med andre typer brystkræft. Dette skyldes, at sygdommen er aggressiv, at der er kortere behandlingsrespons, og at der er færre effektive behandlingsmuligheder end til de andre typer brystkræft [1].

I Danmark bliver omkring 700 patienter årligt diagnosticeret med tidlig triple-negativ brystkræft [2,3]. Fagudvalget anslår, at cirka 30 % af disse patienter vil få uheldelig lokalt fremskreden eller metastatisk tilbagefald på trods af efterbehandling med kemoterapi [1]. Derudover vil cirka 5 % have primær metastatisk sygdom på diagnosetidspunktet. Således får cirka 245 patienter årligt konstateret uheldelig lokalt fremskreden eller metastatisk triple-negativ brystkræft.

En af de måder, hvorpå kræftceller undgår angreb fra immunsystemet, er ved at udtrykke et protein på overfladen kaldet Programmed Death Ligand 1 (PD-L1). PD-L1 udtrykkes også på overfladen af visse immunceller, som kan infiltrere tumoren. PD-L1 proteinet binder sig til en receptor på immunforsvarets celler, kaldet Programmed Cell Death Protein 1 (PD-1). En binding mellem PD-L1 og PD-1 forhindrer immunceller i at angribe kræftcellerne [4,5]. Ophæves denne binding, kan immunforsvaret angribe kræftcellerne.

I dansk klinisk praksis tester man ikke rutinemæssigt patienter med triple-negativ brystkræft for PD-L1-status, men ifølge ansøger er cirka 41 % PD-L1-positive [6]. Baseret på erfaringer fra DBCGs patologiudvalg vurderer fagudvalget imidlertid, at det er cirka 50 % af de danske patienter, der er PD-L1-positive. Fagudvalget vurderer, at cirka 10 % af de 245 patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk triple-negativ brystkræft ikke er egnede til behandling med immunterapi grundet komorbiditet og dårlig performancestatus. Derfor anslår fagudvalget, at hvis man tester de cirka 220 triple-negative brystkræftpatienter for PD-L1-status, der er egnede til behandling med immunterapi, vil cirka 110 patienter være PD-L1-positive.

Patienter med uheldelig lokalt fremskreden eller metastatisk triple-negativ brystkræft er en heterogen gruppe, der dels består af yngre patienter, uden komorbiditet, og ældre patienter med væsentlig komorbiditet. Herudover kan brystkræftsygdommens udbredelse og lokalisering af metastaser medføre forskellige symptombilleder, der kan have indflydelse på behandlingsvalg. De hyppigste symptomer på metastatisk brystkræft er smerter, hoste samt åndenød, vægttab og træthed og kun sjældent vil sygdommens udbredelse og patientens almentilstand forhindre opstart af pallierende behandling. Prognosen for patienter med triple-negativ brystkræft er dårlig, med en median overlevelse på ca. halvandet år [1]. Fagudvalget vurderer derfor, at det er afgørende for patienterne, om behandlingen forlænger deres liv. Da det ikke er muligt at helbrede

denne patientpopulation, er et andet vigtigt formål med behandlingen at forbedre patientens livskvalitet ved at symptomlindre uden at påføre markant flere bivirkninger.

Nuværende behandling

Den nuværende behandling af patienter med uhelbredelig lokalt fremskreden eller metastatisk triple-negativ brystkræft afhænger blandt andet af, om patienterne har modtaget neoadjuverende behandling (dvs. har modtaget kemoterapi før kirurgi) eller adjuverende kemoterapi, og hvor længe det er, siden denne behandling ophørte. Hvis der er gået mere end 12 måneder siden (neo)adjuverende behandling, vil taxanbaseret kemoterapi være 1. valgs behandling. De patienter, der har metastatisk sygdom på diagnosetidspunktet (og som aldrig tidligere har modtaget (neo)adjuverende kemoterapi), vil blive behandlet med taxanbaseret kemoterapi eller anthracyclin som 1. valgs behandling. Da det kun er en meget lille andel af den samlede patientpopulation, der har metastatisk sygdom på diagnosetidspunktet og vil på dette tidspunkt blive tilbudt anthracyclin, vil protokollen ikke omhandle disse patienter. I dansk klinisk praksis består den taxanbaserede kemoterapi oftest af paclitaxel.

Anvendelse af det nye lægemiddel

Atezolizumab er en immunterapi, der binder sig til PD-L1. Herved blokerer atezolizumab bindingen mellem PD-L1 og PD-1, så immuncellerne igen kan angribe kræftcellerne (se beskrivelse af PD-L1 og PD-1 i afsnit 4). Atezolizumab er den første immunterapibehandling til triple-negativ brystkræft. Atezolizumab er desuden indiceret til behandling af blærekræft og lungekræft.

Immunterapi som enkeltstående behandling er primært undersøgt i enkeltarms studier, hvilket betyder, at en direkte sammenligning med kemoterapi ikke er foretaget. Studierne indikerer, at monoterapi med immunterapi resulterer i en median overlevelse i samme størrelsesorden som kemoterapi, hvorfor man i Impassion 130 har valgt at kombinere kemoterapi og immunterapi [7,8]. Kemoterapien påvirker tumorvævet, hvilket fremmer et T-cellerespons rettet mod tumor, der i kombination med immunterapien kan øge immunresponset [9]. I dette tilfælde består kemoterapien af nab-paclitaxel, og patienter, som tages i betragtning til behandling med atezolizumab, skal derfor også være egnede til behandling med taxanbaseret kemoterapi, dvs. er vurderet at være i en almen fysisk tilstand, som tillader kemoterapi behandling.

Indikationen for at blive behandlet med atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel forudsætter en positiv test for PD-L1. I IMpassion130 studiet, som EMA-indikationen for atezolizumab bygger på, er PD-L1-positivitet defineret som værende tumorbiopsier, hvor PD-L1-positive immunceller udgør > 1 % af tumorarealet. For at blive behandlet med atezolizumab må patienterne ikke have modtaget forudgående kemoterapi for metastatisk sygdom, men (neo)adjuverende kemoterapi er tilladt såfremt det er mere end 12 måneder siden sidste behandling. Atezolizumab gives som 840 mg i.v.-infusion dag 1 og 15 i 28 dages regime. Patienterne skal samtidig have nab-paclitaxel, der gives som 100 mg/m² i.v.-infusion dag 1, 8 og 15 i 28 dages regime. Det anbefales, at patienterne behandles med atezolizumab indtil progression, eller indtil der opstår uhåndterbar toksicitet.

6 Metode

De præspecificerede metoder i protokollen er udarbejdet af Medicinrådet. Ansøgningen er valideret af Medicinrådet.

Ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode jf. protokollen, som blev godkendt i Medicinrådet den 10. juli 2019.

I protokollen opstillede fagudvalget det følgende kliniske spørgsmål, som vil blive besvaret i denne rapport:

- *Hvilken værdi tilbyder atezolizumab, i kombination med nab-paclitaxel, sammenlignet med paclitaxel til patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk triple-negativ brystkræft?*

Vurderingen omhandler patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk triple-negativ brystkræft, hvis tumorer har en PD-L1-ekspression $\geq 1\%$.

Fra evidens til kategori. Medicinrådet vurderer værdien af et lægemiddel ud fra den indsendte endelige ansøgning, evt. suppleret med andet materiale. I protokollen blev effektmålene angivet som ”kritiske”, ”vigtige” og ”mindre vigtige”. I vurderingen vægter de kritiske højest, de vigtige næsthøjest og de mindre vigtige indgår ikke.

Både den relative og absolutte effekt indgår i kategoriseringen af et lægemiddel. Dette foregår i en trinvis proces. Fagudvalget kategoriserer først den relative foreløbige kategori på baggrund af væsentlighedskriterierne og den absolutte foreløbige kategori på baggrund af de præspecificerede mindste klinisk relevante forskelle. Her er der tale om en ren kvantitativ proces. Herefter fastlægger fagudvalget den aggregerede kategori for hvert effektmål ved at sammenholde de foreløbige kategorier. Her kan fagudvalget inddrage deres kliniske indsigt. Når den samlede kategori for lægemidlets værdi skal fastlægges, sammenevejer fagudvalget alle effektmål. Effektmålenes kategorier kombineres med effektmålenes vægt, og eventuelle kliniske overvejelser inddrages. Den samlede kategorisering af lægemidlets værdi er således delvis en kvantitativ og delvis en kvalitativ proces, hvor der foretages en klinisk vurdering af det foreliggende datagrundlag. Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og udtrykker tiltroen til evidensgrundlaget for de enkelte effektstørrelser og den endelige kategori for klinisk værdi. Evidensens kvalitet inddeles i fire niveauer: høj, moderat, lav og meget lav. GRADE-metoden er et internationalt anerkendt redskab til systematisk vurdering af evidens og udarbejdelse af anbefalinger. I denne vurdering er metoden anvendt til at vurdere evidensens kvalitet.

7 Litteratursøgning

Ansøger har foretaget en systematisk søgning efter kliniske studier på atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel, jf. protokollen. Søgningen resulterede i identifikationen af én publikation (IMpassion130) og to abstracts.

IMpassion130-studiet er et randomiseret, dobbeltblindet, fase III studie af atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel sammenlignet med placebo i kombination med nab-paclitaxel. Fagudvalget har i protokollen valgt paclitaxel som komparator, fordi det er standardbehandling i dansk klinisk praksis. Fagudvalget kan dog godt acceptere brugen af IMpassion130-studiet til besvarelse af det kliniske spørgsmål, da fagudvalget effektmæssigt vurderer, at nab-paclitaxel og paclitaxel er klinisk ligestillede. Fagudvalget har blandt andet baseret denne vurdering på en metaanalyse, som viser, at nab-paclitaxel og paclitaxel har samme effekt og samme bivirkningsprofil, bortset fra at der er hyppigere neuropati ved behandling med nab-paclitaxel [10]. Det øgede antal neuropatier vil fagudvalget diskutere under effektmålet *bivirkninger*. Studiet opfylder dermed Medicinrådets præspecificerede kriterier og kan derfor bidrage til besvarelsen af det kliniske spørgsmål i protokollen. De to abstracts, som blev identificeret i søgningen, er ikke inddraget i besvarelsen af det kliniske spørgsmål, da conferenceabstract ikke medtages i Medicinrådets vurderinger jf. Medicinrådets metoder.

Datagrundlaget for besvarelsen af det kliniske spørgsmål er derfor baseret på det kliniske studie og Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA)s European Public Assessment Report (EPAR) for lægemidlet.

Tabel 1: Oversigt over publikationer anvendt i vurderingen af atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel

Lægemiddel	Publikationer	Klinisk forsøg	NCT-nummer
Atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel	Schmid P. et al., Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer, N Engl J Med 2018;379 (22): 2108-21 [11] EPAR [12]	IMpassion130	NCT02425891

8 Databehandling

Medicinrådet har ikke fundet anledning til at foretage ændringer af beregninger foretaget af ansøger eller supplere med yderligere beregninger.

Firmaet har leveret overlevelseshdata efter 2 år i stedet for de 3-årsdata, fagudvalget efterspurgt i protokollen. Fagudvalget mener ikke, at data kan bruges til at belyse langtidsoverlevelse, og det vil derfor ikke indgå i den samlede vurdering af effektmålet.

9 Lægemidlets værdi

9.1 Konklusion klinisk spørgsmål

Hvilken værdi tilbyder atezolizumab, i kombination med nab-paclitaxel, sammenlignet med paclitaxel til patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk triple-negativ brystkræft?

Fagudvalget vurderer, at atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel til patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk triple-negativ brystkræft giver en lille merværdi sammenlignet med paclitaxel. Evidensens kvalitet vurderes at være moderat.

I tabellen herunder fremgår den samlede kategori for lægemidlet og kvaliteten af den samlede evidens. Af tabellen kan man også se både absolutte og relative effektforskelle samt foreløbige og aggregerede værdier.

Table 2: Kategorier og resultater

Effekt mål*	Måleenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi pr. effekt mål
			Forskel (95% CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95% CI)	Foreløbig værdi	
Samlet overlevelse (OS)	Median overlevelse i antal måneder (≥ 3 måneder)	Kritisk	7,0 måneder	Kan ikke kategoriseres	HR: 0,71 (0,54 – 0,93)	Moderat merværdi	Moderat merværdi
	Andel patienter, der overlever i 3 år (≥ 10 procentpoint)	Kritisk	Ingen data	Kan ikke kategoriseres			
Bivirkninger	Andel patienter, der oplever en eller flere grad 3-4 bivirkninger (≥ 5 procentpoint)	Kritisk	9,5 procentpoint (3,24 – 15,65)	Negativ værdi	RR: 1,31 (1,09 – 1,58)	Negativ værdi	Negativ værdi
	Gennemgang af bivirkningsprofil		Se side 15				
Livskvalitet	Gennemsnitlig ændring over tid (forskel i ændring svarende til de validerede MKRF)	Vigtig	Ingen data	Kan ikke kategoriseres	Ingen data	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
Samlet kategori for lægemidlets værdi		Lille merværdi					
Kvalitet af den samlede evidens		Moderat evidenskvalitet					

CI: konfidensinterval

HR: Hazard ratio

RR: Relativ risiko

* For alle effekt mål er der ønsket data med længst mulig opfølgningstid.

9.1.1 Gennemgang af studier

Ansøger identificerede ét studie med atezolizumab, i kombination med nab-paclitaxel, sammenlignet med nab-paclitaxel. Studiets karakteristika og population er beskrevet nedenfor

Karakteristika

IMpassion130 er et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase III studie af sikkerhed og effekt ved behandling med atezolizumab, i kombination med nab-paclitaxel, hos patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk triple-negativ brystkræft. Patienterne var randomiseret 1:1 til atezolizumab, i kombination med nab-paclitaxel (n = 451), eller placebo i kombination med nab-paclitaxel (n = 451).

Randomiseringen var stratificeret efter forekomsten af metastaser i leveren, brug af neoadjuverende eller adjuverende taxanbaseret behandling og PD-L1 udtryk.

PD-L1 ekspresion på tumor-infiltrerende immunceller defineres som procentandel af tumorens areal vurderet ud fra en immunhistokemisk undersøgelse. Ved PD-L1 < 1 % er tumoren således betegnet PD-L1 negativ, mens den er PD-L1-positiv ved PD-L1 ≥ 1 %.

Effektanalyser er i studiet opgjort for intention-to-treat (ITT)-populationen samt PD-L1 subgrupperne, men i denne vurderingsrapport vil der kun blive fokuseret på subgruppen af patienter, som var PD-L1-positive. Denne subgruppeanalyse var prædefineret i studiet, der ligger til grund for vurderingen. Da der var stratificeret for PD-L1-udtryk i randomiseringen, blev PD-L1 positive patienter randomiseret 1:1 til atezolizumab, i kombination med nab-paclitaxel (n = 185), eller placebo i kombination med nab-paclitaxel (n = 184).

Studiets primære effektmål er progressionsfri overlevelse (PFS) og samlet overlevelse (OS). Studiets sekundære effektmål af relevans for denne vurdering er sikkerhed og livskvalitet.

Population

Tabel 3. Baselinekarakteristika

	ITT-populationen		PD-L1-positive population	
	Atezolizumab + nab-paclitaxel (n = 451)	Placebo + nab-paclitaxel (n = 451)	Atezolizumab + nab-paclitaxel (n = 185)	Placebo + nab-paclitaxel (n = 184)
Alder, median	55 (20 - 82)	56 (26 - 86)	53 (26 - 82)	53 (28-85)
Antal (%)				
18-40 år	63 (14,0)	51 (11,3)	31 (16,8)	24 (13,0)
41-64 år	284 (63,0)	285 (63,2)	111 (60,0)	117 (63,6)
≥ 65 år	104 (23,1)	115 (25,5)	43 (23,2)	43 (23,4)
Kvinder (%)	99,3	99,8	99,5	100
Etnicitet, n (%)				
Kaukasisk	308 (68,3)	301 (66,7)	125 (67,6)	129 (70,1)
Asiatisk	85 (18,8)	76 (16,9)	38 (20,5)	28 (15,2)
Andet	58 (12,8)	74 (16,4)	22 (11,9)	27 (14,7)
ECOG performance status score, n / N (%)				
0	256/450 (56,9)	270/450 (60,0)	107/185 (57,8)	112/184 (60,9)
1	193/450 (42,9)	179/450 (39,8)	77/185 (41,6)	72/184 (39,1)
2	1/450 (0,2)	1/450 (0,2)	1/185 (0,5)	0
Metastatisk sygdom, n / N (%)	404/450 (89,8)	408/450 (90,7)	162/185 (87,6)	159/183 (86,9)
Antal steder med metastatisk sygdom, n / N (%)				
0-3	332/450 (73,8)	341/449 (75,9)	149/185 (80,5)	140/183 (76,5)
≥ 4	118/450 (26,2)	108/449 (24,1)	36/185 (19,5)	43/183 (23,5)
Steder med metastatisk sygdom				
Lever - n (%)	126 (27,9)	118 (26,2)	44 (23,8)	39 (21,2)
Knogler – n (%)	145 (32,2)	141 (31,3)	54 (29,2)	49 (26,6)
Hjerne – n (%)	30 (6,7)	31 (6,9)	15 (8,1)	11 (6,0)
Lunger – n (%)	226 (50,1)	242 (53,7)	86 (46,5)	98 (53,3)
Lymfeknuder alene – n (%)	33/450 (7,3)	23/449 (5,1)	18/185 (9,7)	13/183 (7,1)
Tidligere behandling – n (%)				
Neoadjuvant / adjuvant behandling	284 (63,0)	286 (63,4)	125 (67,6)	117 (63,6)
Taxanbaseret	231 (51,2)	230 (51,0)	96 (51,9)	94 (51,1)
Anthracyclin	243 (53,9)	242 (53,7)	109 (58,9)	101 (54,9)

N: antal patienter i hele populationen

n: antal patienter med pågældende baseline karakteristika

Som tabel 3 viser, er der ingen betydende forskelle mellem patientpopulationerne baseret på baselinekarakteristika. Der er ligeledes ingen forskelle i baselinekarakteristika mellem den samlede population og patientgruppen, der er PD-L1-positive.

Fagudvalget fremhæver, at i dansk klinisk praksis vil ca. 90 % af patienterne have modtaget (neo)adjuverende kemoterapi, inden de er kandidater til behandling med immunterapi. Der er således færre patienter i studiet end i en dansk patientpopulation, der har modtaget tidligere kemoterapi. Derfor formoder fagudvalget, at patienterne i studiet har bedre respons på behandling end en dansk patientpopulation.

Ifølge fagudvalget vil en del af de danske patienter, der kan få tilbudt immunterapi, formentligt være i en dårligere performance status end patienterne i studiet. Disse patienter vil formentligt have behov for indlæggelse og være længere tid om at restituere fra bivirkninger end patienterne i performance status 0 og 1, som indgår i studiet af atezolizumab.

Fagudvalget vil tage højde for ovenstående i vurderingen af effektmålene samlet overlevelse (OS) og bivirkninger.

9.1.2 Resultater og vurdering

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor.

Samlet overlevelse (OS) (kritisk)

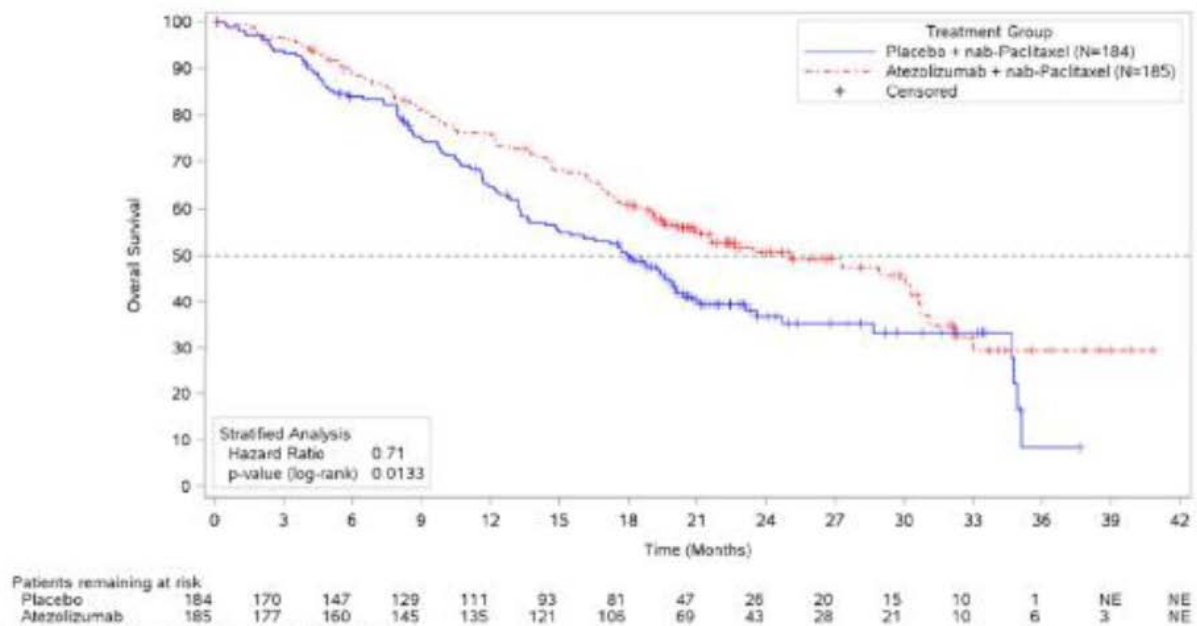
Median overlevelse

Samlet overlevelse er defineret som tiden fra randomisering til død uanset årsag. Det er afgørende for patienterne, om behandlingen forlænger deres liv, og fagudvalget vurderer derfor, at OS er et kritisk effektmål.

I EPAR'en indgår OS data fra den anden planlagte interimanalyse med en median opfølgningstid på 18 måneder [12]. Da dette repræsenterer data med den længst mulige opfølgningstid, er det benyttet som datagrundlag i denne vurdering. Fagudvalget bemærker, at censureringerne på overlevelseskurven, for komparator-armen ligger efter medianen, og at denne derfor ikke vil ændre sig ved fremtidige analyser. For interventions-armen er der en del censureringer før medianen, men da disse ligger tæt på medianen, forventes det at kurven vil rykke mod højre i fremtidige data-cuts (se figur 1). For den PD-L1-positive population er den mediane OS 25,0 måneder for de patienter, der fik atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel, og 18,0 måneder for de patienter, der fik placebo i kombination med nab-paclitaxel. Den absolutte forskel er dermed 7 måneder, hvilket overstiger den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel på 3 måneder. Da der imidlertid ikke kan udregnes et konfidensinterval for den absolutte effektforskel, kan den foreløbige værdi **ikke kategoriseres**.

Tre-års overlevelse

Fagudvalget har kendskab til, at behandling med immunterapi til andre indikationer kan medføre en langtidseffekt hos en mindre del af patienterne. Derfor ønsker fagudvalget ligeledes at få belyst, om der er forskel i andelen af patienter med langtidsoverlevelse og ønsker derfor effektmålet opgjort som andel patienter i live efter 3 år. Det indsendte data er dog med to års opfølgning og fagudvalget mener derfor ikke, at det kan bruges til at belyse langtidsoverlevelse, og det er derfor ikke muligt at kategorisere for dette effektmål. Fagudvalget understreger, at der er så få patienter tilbage "at risk" efter 27 måneder, at det ikke er muligt at vurdere, om overlevelseskurven skulle flade ud, som det ses ved behandling med immunterapi til andre indikationer.



Figur 1: Overlevelseskurve for den PD-L1 positive subpopulation [12]

Den relative effektforskel er opgjort som en hazard ratio (HR) på 0,71 [95% CI: 0,54 – 0,93]. Baseret på den relative effektforskel har atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel dermed foreløbigt en **moderat merværdi**.

På aggregeret niveau har atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel en **moderat merværdi** (moderat evidenskvalitet) på effektmålet OS. Fagudvalget lægger i vurderingen særligt vægt på den relative effektforskel vedr. medianen, der medfører en moderat merværdi. Da den absolutte effektforskel (7 måneder) er betydeligt større end den mindste klinisk relevante forskel (≥ 3 måneder), finder fagudvalget, at atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel har en merværdi sammenlignet med nab-paclitaxel alene, selvom den foreløbige værdi, for den absolutte effektforskel for median OS, ikke kan kategoriseres i henhold til metodehåndbogen. Fagudvalget fremhæver dog, at hovedparten af de danske patienter har fået (neo)adjuverende kemoterapi, og at det ikke er klart, hvilken betydning det har for den absolutte effekt af behandlingen. Fagudvalget vurderer derfor, at der kan være en lidt mindre absolut effektforskel i den danske patientpopulation.

Bivirkninger (kritisk)

Som nævnt er behandlingsmålet primært at forlænge patienternes liv uden at påføre dem markant flere bivirkninger. På den baggrund finder fagudvalget, at bivirkninger er et kritisk effektmål, da det belyser, hvor godt patienterne tolererer atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel sammenlignet med placebo i kombination med nab-paclitaxel.

Bivirkninger grad 3-4

Effektmålet bivirkninger er opgjort for safety populationen, som inkluderer patienter uafhængigt af PD-L1 status. Fagudvalget finder dette fornuftigt, da det ikke forventer, at der er forskel i bivirkningshyppighed eller -type afhængig af PD-L1-status.

Da der er tale om et negativt effektmål, indikerer den positive absolutte forskel i tabel 2, at der er flere bivirkninger forbundet med behandling med atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel sammenlignet med placebo i kombination med nab-paclitaxel. Af de patienter, der fik atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel (n = 452), fik 179 patienter en eller flere grad 3-4 bivirkninger, hvilket svarer til 39,6 %. For de patienter, der fik placebo i kombination med nab-paclitaxel (n = 438), fik 132 patienter en eller flere grad 3-4 bivirkninger, hvilket svarer til 30,1 %. Den absolutte forskel er derfor på 9,5 procentpoint [95% CI: 3,24 – 15,65], hvilket overstiger den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel på 5 procentpoint til fordel for placebo i kombination med nab-paclitaxel. Den foreløbige værdi er **dermed negativ**.

Den relative effektforskel er opgjort som en relativ risiko på 1,31 [95% CI: 1,09 – 1,58]. Baseret på den relative effektforskel har atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel dermed foreløbigt en **negativ værdi**.

Kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofil

Fagudvalget har kvalitativt gennemgået bivirkningsprofilerne for atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel sammenlignet med placebo i kombination med nab-paclitaxel med henblik på at vurdere bivirkningernes type, håndterbarhed og reversibilitet som supplement til de kvantitative vurderinger af bivirkninger. Den kvalitative gennemgang stammer fra studierne safety population og er baseret på oplysninger fra IMpassion130-studiet.

Tabel 5. Oversigt og frekvens over de hyppigste bivirkninger

Antal (%)	Atezolizumab + nab-paclitaxel (n = 452)		Placebo + nab-paclitaxel (n = 438)	
	Alle grader	Grad 3-4	Alle grader	Grad 3-4
Alle	436 (96,5)	179 (39,6)	410 (93,6)	132 (30,1)
Hårtab	253 (56,0)	3 (0,7)	251 (57,3)	1 (0,2)
Kvalme	186 (41,2)	4 (0,9)	148 (33,8)	5 (1,1)
Udmattelse	181 (40,0)	16 (3,5)	167 (38,1)	15 (3,4)
Anæmi	112 (24,8)	7 (1,5)	99 (22,6)	7 (1,6)
Diarré	106 (23,5)	6 (1,3)	108 (24,7)	6 (1,4)
Perifer neuropati	98 (21,7)	25 (5,5)	94 (21,5)	12 (2,7)
Neutropeni	93 (20,6)	37 (8,2)	66 (15,1)	35 (8,0)
Perifer sensorisk neuropati	71 (15,7)	9 (2,0)	52 (11,9)	8 (1,8)
Nedsat appetit	70 (15,5)	2 (0,4)	58 (13,2)	2 (0,5)
Udslet	59 (13,1)	2 (0,4)	54 (12,3)	2 (0,5)
Forstoppelse	59 (13,1)	2 (0,4)	52 (11,9)	1 (0,2)
Nedsat neutrofil-tal	57 (12,6)	21 (4,6)	47 (10,7)	15 (3,4)
Nedsat stofskifte	57 (12,6)	0	12 (2,7)	0
Smagsforstyrrelser	56 (12,4)	0	57 (13,0)	0
Opkast	53 (11,7)	2 (0,4)	49 (11,2)	3 (0,7)
Ledsmerter	51 (11,3)	1 (0,2)	42 (9,6)	0
Muskelsmerter	49 (10,8)	1 (0,2)	50 (11,4)	2 (0,5)
Feber	48 (10,6)	1 (0,2)	23 (5,3)	0
Hovedpine	47 (10,4)	1 (0,2)	42 (9,6)	1 (0,2)
Kløe	46 (10,2)	0	36 (8,2)	0
Fatigue (asthenia)	45 (10,0)	2 (0,4)	39 (8,9)	2 (0,5)
Perifert ødem	41 (9,1)	1 (0,2)	44 (10,0)	5 (1,1)

Fagudvalget finder, at de hyppigste bivirkninger er forventelige, og generelt er håndterbare og reversible.

Fagudvalget fremhæver, at der er flere patienter, der får perifer neuropati (grad 3-4), nedsat stofskifte (alle grader), feber (alle grader) og kvalme (alle grader) blandt de patienter, der blev behandlet med atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel sammenlignet med placebo i kombination med nab-paclitaxel.

Fagudvalget bemærker, at der er flere patienter, der oplever perifer neuropati ved behandling med atezolizumab + nab-paclitaxel-armen end i kontrolarmen. Da der er færre tilfælde af neuropati ved behandling med paclitaxel end med nab-paclitaxel, må denne forskel forventes at blive større ved sammenligning med standardbehandlingen i dansk klinisk praksis.

Der er desuden nogle sjældne alvorlige bivirkninger forbundet med behandling med atezolizumab, såsom lungebetændelse, betændelse i tyktarmen og leverbetændelse (se tabel 6). Fagudvalget vurderer, at det er vigtigt at have skærpet opmærksomhed omkring disse bivirkninger, da behandlingen heraf skal iværksættes tidligt.

Tabel 6: Sjældne alvorlige immunrelaterede bivirkninger

Antal (%)	Atezolizumab + nab-paclitaxel (n = 452)		Placebo + nab-paclitaxel (n = 438)	
	Alle grader	Grad 3-4	Alle grader	Grad 3-4
Leverbetændelse	69 (15.3)	23 (5.1)	62 (14.2)	13 (3.0)
Lungebetændelse	14 (3.1)	1 (0.2)	1 (0.2)	0
Hjernehindebetændelse (meningoencephalitis)	5 (1.1)	0	2 (0.5)	0
Tyktarmsbetændelse	5 (1.1)	1 (0.2)	3 (0.7)	1 (0.2)
Binyrebarkinsufficiens (Adrenal insufficiency)	4 (0.9)	1 (0.2)	0	0
Betændelse i bugspytkirtlen (pancreatitis)	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
Type 2 diabetes	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.5)	1 (0.2)
Nyrebetændelse (nephritis)	1 (0.2)	0	0	0

Udover disse forskelle, vurderer fagudvalget, at bivirkningsprofilerne for atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel og placebo i kombination med nab-paclitaxel ikke adskiller sig væsentligt.

Baseret på ovenstående gennemgang af de to delmål vurderer fagudvalget, at atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel på aggregeret niveau har en **negativ merværdi** vedr. effektmålet bivirkninger (moderat evidenskvalitet). Fagudvalget fremhæver, at hverken patientens performance status eller hvorvidt de har fået (neo)adjuverende kemoterapi forventes at have afgørende betydning for den relative forskel mellem patienterne, der henholdsvis modtager atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel og nab-paclitaxel.

Livskvalitet (vigtig)

Livskvalitet er et patientrelevant effektmål, som udover at give indblik i sygdomsbyrden kan indikere, om bivirkningerne ved lægemidlet påvirker patienternes livskvalitet. På baggrund af dette betragter fagudvalget livskvalitet som et vigtigt effektmål.

Livskvalitet kan for brystkræftpatienter måles med flere forskellige instrumenter (spørgeskemaer). Fagudvalget vurderer, at nedenstående validerede spørgeskemaer, der er nævnt i prioriteret rækkefølge, er relevante. Fagudvalget lægger i prioriteringen af rækkefølgen vægt på, at man benytter de to førstnævnte i dansk klinisk praksis:

- EORTC-QLQ-C30
- EORTC-QLQ-BR23
- EQ-5D

Der er ikke tilgængeligt data til at belyse effektmålet livskvalitet, da dette ikke er publiceret i fagfællebedømte tidsskrifter. Atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel har en **værdi, der ikke kan kategoriseres** vedr. effektmålet livskvalitet (evidensens kvalitet kan ikke vurderes). Fagudvalget har ikke kliniske erfaring med behandling med atezolizumab, men forventer ikke, at patienternes livskvalitet ændres markant ved behandlingen.

9.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for det kliniske spørgsmål er samlet set vurderet som værende **moderat**. Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 1.

10 Andre overvejelser

Vurdering af PD-L1-ekspression

Fagudvalget bemærker, at der er mange usikkerheder forbundet med at vurdere PD-L1-status. Særligt er det meget vanskeligt at vurdere PD-L1-positivitet omkring et cut-off på 1%. Desuden er der forskelle mellem de assays, der er tilgængelige og kan benyttes.

DBCGs patologiudvalg er ved at udarbejde en vejledning for anvendelse af de validerede tests, der kan benyttes til at påvise PD-L1 positivitet ifm. behandlingen med atezolizumab. Fagudvalget henviser derfor til DBCG's vejledning, der forventes publiceret primo 2020.

Paclitaxel i dansk klinisk praksis

Fagudvalget gør opmærksom på, at kombinationen af atezolizumab + paclitaxel bliver undersøgt i igangværende kliniske studier men ikke er godkendt af EMA.

Fagudvalget har viderefrem et ønske om at følge en evt. udmelding fra DBCG, om nab-paclitaxel sikkert kan udskiftes med paclitaxel for bl.a. at nedsætte antallet af neuropatier.

11 Fagudvalgets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget vurderer, at atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel til lokalt fremskreden og metastatisk triple-negativ brystkræft giver en:

- Lille merværdi

Fagudvalget har i den samlede vurdering lagt vægt på, at den aggregerede værdi for effektmålet *samlet overlevelse* er moderat. Patienterne har som udgangspunkt en dårlig prognose, og begrænsede behandlingsmuligheder, og derfor vægter fagudvalget den øgede overlevelsesgevinst højt. Fagudvalget vurderer dog, at der er usikkerhed ved OS data, da populationen i studiet er forskellig fra den danske population vedr. patienter, som tidligere har modtaget (neo)adjuverende behandling, og som derfor kan have mindre effekt af behandlingen. Den aggregerede værdi for effektmålet *bivirkninger* er negativ, og fagudvalget lægger i den samlede vurdering vægt på, at de bivirkninger, der ses i studiet, er forventelige og håndterbare. Fagudvalget er dog også opmærksom på, at erfaringer med immunterapi til andre indikationer

viser, at bivirkningerne i klinisk praksis kan være hyppigere og værre end i kliniske studier. Den samlede vurdering bliver derfor, at atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel giver en lille merværdi sammenlignet med paclitaxel.

Fagudvalget bemærker desuden, at vurderingen gælder de patienter, der enten ikke har modtaget (neo)adjuverende kemoterapi eller har modtaget denne for mere end 12 måneder siden.

12 Rådets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau

Medicinrådet vurderer, at atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel til patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk triple-negativ brystkræft, hvis tumorer har en PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ giver en lille merværdi sammenlignet med paclitaxel. Evidensens kvalitet vurderes at være moderat.

Rådet har i den samlede vurdering lagt vægt på, at den aggregerede værdi for effektmålet *samlet overlevelse* er moderat. Patienterne har som udgangspunkt en dårlig prognose og begrænsede behandlingsmuligheder, og derfor vægter den øgede overlevelsesgevinst højt. Rådet vurderer dog, at der er usikkerhed ved OS data, da populationen i studiet er forskellig fra den danske population vedr. patienter som tidligere har modtaget (neo)adjuverende behandling, og som derfor kan have mindre effekt af behandlingen. Den aggregerede værdi for effektmålet *bivirkninger* er negativ, og Rådet lægger i den samlede vurdering vægt på, at de bivirkninger der ses i studiet er forventelige og håndterbare. Rådet er dog også opmærksomt på, at erfaringer med immunterapi til andre indikationer viser, at bivirkningerne i klinisk praksis kan være hyppigere og værre end i kliniske studier. Den samlede vurdering bliver derfor, at atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel giver en lille merværdi sammenlignet med paclitaxel.

Rådet bemærker desuden, at vurderingen gælder de patienter, der enten ikke har modtaget (neo)adjuverende kemoterapi eller har modtaget denne for mere end 12 måneder siden.

13 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Der findes ingen behandlingsvejledning på området.

14 Referencer

1. Sharma P. Biology and Management of Patients With Triple-Negative Breast Cancer. *Oncologist*. 2016;21(9):1050–62.
2. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer Registries. Kræftstatistik: Nøgetal og figurer [internet]. 2016. Tilgængelig fra: <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/DK/StatsFact.asp?cancer=180&country=208>
3. Kohler BA, Sherman RL, Howlader N, Jemal A, Ryerson AB, Henry KA, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2011, Featuring Incidence of Breast Cancer Subtypes by Race/Ethnicity, Poverty, and State. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2015;107(6):djv048–djv048.
4. Escors D, Gato-Cañas M, Zuazo M, Arasanz H, García-Granda MJ, Vera R, et al. The intracellular signalosome of PD-L1 in cancer cells. *Signal Transduct Target Ther*. 2018;3(1):1–9.
5. Seidel JA, Otsuka A, Kabashima K. Anti-PD-1 and Anti-CTLA-4 Therapies in Cancer: Mechanisms of Action, Efficacy, and Limitations. *Front Oncol*. 2018;8(March):1–14.
6. Schmid P, Adams S, Rugo H, Schneeweiss A, Barrios C, Iwata H, et al. Atezolizumab and Nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(22):2108–21.
7. Adams S, Loi S, Toppmeyer D, Cescon DW, De Laurentiis M, Nanda R, et al. Pembrolizumab monotherapy for previously untreated, PD-L1-positive, metastatic triple-negative breast cancer: Cohort B of the phase II KEYNOTE-086 study. *Ann Oncol*. 2019;30(3):405–11.
8. Emens LA, Cruz C, Eder JP, Braiteh F, Chung C, Tolaney SM, et al. Long-term Clinical Outcomes and Biomarker Analyses of Atezolizumab Therapy for Patients with Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: A Phase 1 Study. *JAMA Oncol*. 2019;5(1):74–82.
9. H.H. S. Nab-Paclitaxel As a Potential Partner With Checkpoint Inhibitors in Solid Tumors. *Onco Targets Ther*. 2017;10:101–12.
10. Liu Y, Ye G, Yan D, Zhang L, Fan F, Feng J. Role of nab-paclitaxel in metastatic breast cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Oncotarget*. 2017;8(42):72950–8.
11. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(22):2108–21.
12. EMA. Atezolizumab extension_triple negative breast cancer. 2011;31(January):1–6.

15 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende brystkræft

Formand	Indstillet af
Hanne Melgaard Nielsen Overlæge, ph.d.	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
Tamás Lörincz Overlæge, ph.d.	Region Nordjylland
Julia Kenholm Overlæge	Region Midtjylland
Jeanette Dupont Jensen Afdelingslæge, ph.d.	Region Syddanmark
Vesna Glavicic Overlæge	Region Sjælland
<i>Kan ikke opfylde Medicinrådets habilitetskrav</i>	Region Hovedstaden
Iben Kümler Afdelingslæge, ph.d.	Danish Breast Cancer Cooperative Group
Eva Balslev Overlæge	Inviteret af formanden
Henrik Horwitz Afdelingslæge, ph.d.	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Philip Højrizi Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Susanne Geneser Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Marianne Johansson Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
Sekretariatets arbejdsgruppe: Signe Goul Svendsen (projekt- og metodeansvarlig) Nicoline Kerzel Duel (projektdeltager) Vibe Nylander (projektdeltager) Charlotte Wulff Johansen (fagudvalgskoordinator) Anette Pultera Nielsen (fagudvalgskoordinator) Tenna Bekker (teamleder)

16 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.1	19. december 2019	<p>Høringssvar fra Roche har givet anledning til at følgende sætning er ændret: ”Disse patienter vil formentligt oftere blive reduceret i dosis, have behov for indlæggelse og være længere tid om at restituere fra bivirkninger end patienterne i performance status 0 og 1, som indgår i studiet af atezolizumab.”</p> <p>I denne version er ”oftere blive reduceret i dosis” fjernet fra sætningen. Det er ikke muligt at dosisreducere immunterapien.</p>
1.0	11. december 2019	Godkendt af Medicinrådet.

17 Bilag 1: GRADE-evidensprofiler

17.1 Cochrane Risk of Bias

Vurdering af risiko for bias ved Cochranes RoB 2.0 assessment tool

	Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Risiko for bias grundet afvigelser fra tilsigtet intervention (effekt af tildeling til intervention)	Manglende data for effektmål	Risiko for bias ved indsamlingen af data	Risiko for bias ved udvælgelse af resultater der rapporteres	Overordnet risiko for bias
IMpassion130 studiet	Lav risiko	Lav risiko	Lav risiko	Lav risiko	Lav risiko	Lav risiko

17.2 GRADE-evaluering af evidenskvaliteten

Kvalitetsvurdering							Antal patienter		Effekt		Kvalitet (GRADE)	Kritisk / vigtigt
Antal studier	Studiedesign	Risk of bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel	Nab-paclitaxel i kombination med placebo	Relativ [95 % CI]	Absolut		
Overlevelse (median opfølgningstid: 18 måneder)												
1	Randomiseret forsøg	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	94/185 (50.8%)	110/184 (59.8%)	HR 0.71 (0.54 to 0.93)		⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
Bivirkninger - grad 3-4 (median opfølgningstid: 12,9 måneder)												
1	Randomiseret forsøg	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	179/452 (39.6%)	132/438 (30.1%)	RR 1.31 (1.09 to 1.58)		⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
Livskvalitet (median opfølgningstid: 12,9 måneder)												
1	Randomiseret forsøg								Kan ikke vurderes			
<i>CI: Confidence interval; HR: Hazard ration; RR: Risk ratio</i> a. Der foreligger kun et studie for vurderingen.												