

Baggrund for Medicinrådets anbefaling vedrørende atezolizumab i kombination med nab- paclitaxel som mulig standardbehandling til 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 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 anbefalingen

Anbefalingen er Medicinrådets vurdering af, om lægemidlets samlede pris er rimelig, når man sammenligner den med lægemidlets værdi for patienterne.

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

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	12. januar 2024
Ikrafttrædelsesdato	12. januar 2024
Dokumentnummer	184149
Versionsnummer	2.0

© Medicinrådet, 2024. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 21-23, 3., 2100 København Ø

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 15.01.2024

Indhold

1	Lægemiddelinformationer	3
2	Medicinrådets anbefaling.....	3
3	Formål.....	4
4	Baggrund.....	4
4.1	Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering.....	4
5	Medicinrådets vurdering af samlet værdi	4
6	Høring.....	5
7	Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag	5
8	Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed.....	5
9	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	6
10	Versionslog.....	7
11	Bilag.....	8

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 ≥ 1 %, og som ikke har modtaget forudgående kemoterapi for metastatisk sygdom.
Accelerated assessment	Nej
Orhan drug	Nej
Conditional approval	Nej
Øvrige indikationer	Lokalt fremskredent eller metastatisk urotelialt karcinom. Lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungekræft Småcellet lungekræft

2. Medicinrådets anbefaling

Medicinrådet anbefaler atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel som mulig standardbehandling til lokalt fremskreden eller metastatisk triple-negativ brystkræft.

Anbefalingen gælder for patienter, hvor der enten er gået minimum 12 måneder siden endt (neo)adjuverende kemoterapi, eller som har nydiagnosticeret metastatisk sygdom.

Medicinrådet konkluderer, at der er et rimeligt forhold mellem lægemidlets kliniske merværdi (lille merværdi) og omkostningerne ved behandling atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel.

Medicinrådet fremhæver, at der ikke bør genbehandles med immunterapi indenfor 24 måneder efter endt (neo)adjuverende behandling med pembrolizumab, og at der skal have været acceptabel toksicitet ved denne behandling.

Det kliniske spørgsmål, som ligger til grund for anbefalingen, er som følger:

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

3. Formål

Formålet med Baggrund for Medicinrådets anbefaling vedrørende atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel som mulig standardbehandling til lokalt fremskreden eller metastatisk triple-negativ brystkræft er at skabe gennemsigtighed om det materiale, der ligger til grund for Medicinrådets anbefaling.

4. Baggrund

Indikationerne for behandling med atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel er:

- Patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk triple-negativ brystkræft hvis tumorer har en PD-L1-ekspression ≥ 1 %
- vurderingen gælder de patienter, der enten ikke har modtaget (neo)adjuverende kemoterapi eller har modtaget denne for mere end 12 måneder siden.

Ifølge fagudvalget er cirka 110 patienter årligt kandidater til behandling med atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel.

4.1 Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering

Medicinrådet modtog den endelige ansøgning den 10. september 2019, og Medicinrådets sagsbehandlingstid er på denne sag 19 uger og 1 dag.

5. Medicinrådets vurdering af samlet værdi

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 ≥ 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 vedrørende 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 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.

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.

6. Høring

Firmaet havde ingen kommentarer til kategoriseringen.

7. Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag

Behandling med atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel er forbundet med høje meromkostninger sammenlignet med paclitaxel.

Amgros vurderer, at der ikke er et rimeligt forhold mellem den kliniske værdi af atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel sammenlignet med behandling med paclitaxel og de inkrementelle omkostninger.

Meromkostningerne drives udelukkende af prisen på lægemidlet.

Det skal bemærkes, at budgetkonsekvenserne må forventes at blive højere end beregnet i analysen. Dette skyldes, at der er regnet på et lavere antal patienter, end fagudvalget har vurderet egnet til behandlingen.

Medicinrådet vurderer, at der er et rimeligt forhold mellem den kliniske værdi af atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel og de inkrementelle omkostninger. Dette begrundes med, at atezolizumab giver en overlevelsesgevinst på 7 måneder, hvilket er en betydelig ændring i relation til populationens forventede mediane overlevelse på halvandet år.

8. Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed

Medicinrådet har ikke fundet anledning til at inddrage forhold vedrørende alvorlighed eller forsigtighed i anbefalingen.

9. 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 Lőrincz Overlæge, ph.d.	Region Nordjylland
Julia Kenholm Overlæge	Region Midtjylland
Jeanette Dupont Jensen Overlæge, 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 21-23, 3. sal 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) Kathrine Juelsgaard Kenting (fagudvalgskordinator) Anette Pultera Nielsen (fagudvalgskordinator) Tenna Bekker (teamleder)

10. Versionslog

Version	Dato	Ændring
2.0	12. januar 2024	<p>Medicinrådet anbefalede pembrolizumab i kombination med kemoterapi til patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk triple-negativ brystkræft (PD-L1 \geq 10) i november 2023, se her.</p> <p>Som følge heraf er anbefalingen af atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel blevet ensrettet med anbefalingen af pembrolizumab i kombination med kemoterapi.</p> <p>Derudover er den tidligere opfordring til DBCG om indsamling af effektdata blevet fjernet.</p>
1.1	17. november 2020	<p>Efter Medicinrådets anbefaling af atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel har et studie vist, at atezolizumab i kombination med paclitaxel ikke har tilsvarende virkning. Medicinrådet opfordrer DBCG til systematisk at indsamle relevante effektdata for patienter, der modtager atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel. De samme tilføjelser er indført i Medicinrådets anbefaling vedrørende atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel som mulig standardbehandling til lokalt fremskreden eller metastatisk triple-negativ brystkræft.</p>
1.0	22. januar 2020	Godkendt af Medicinrådet.

11. Bilag

Bilagsliste:

- Bilag 1 - Amgros' beslutningsgrundlag
- Bilag 2 - Amgros' sundhedsøkonomiske analyse
- Bilag 3 - Høringssvar fra ansøger
- Bilag 4 - Medicinrådets vurdering af atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel til behandling af brystkræft – version 1.1
- Bilag 5 - Ansøgers endelige ansøgning
- Bilag 6 - Medicinrådets protokol for atezolizumab til lokalt fremskreden eller metastatisk triple-negativ brystkræft – version 1.1

Beslutningsgrundlag til Medicinrådet

Dette dokument er Amgros' vurdering af atezolizumab (Tecentriq) i kombination med nab-paclitaxel sammenlignet med behandling med paclitaxel af patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk triple-negativ brystkræft, hvis tumorer har en PD-L1 ekspresion $\geq 1\%$. Vurderingen er baseret på lægemidlets gennemsnitlige inkrementelle omkostninger (baseret på SAIP) sammenholdt med Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi.

Dato for Medicinrådsbeslutning	22-01-2020
Firma	Roche (ansøger)
Lægemiddel	Atezolizumab (Tecentriq)
Indikation	Atezolizumab (Tecentriq) i kombination med nab-paclitaxel til patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk triple-negativ brystkræft, hvis tumorer har en PD-L1 ekspresion $\geq 1\%$, og som ikke har modtaget forudgående kemoterapi for metastatisk sygdom

Overordnet konklusion

Medicinrådet har vurderet, at atezolizumab (Tecentriq) i kombination med nab-paclitaxel sammenlignet med paclitaxel giver:

- **Lille klinisk merværdi, med moderat evidenskvalitet**

Behandling med atezolizumab (Tecentriq) i kombination med nab-paclitaxel er forbundet med høje meromkostninger sammenlignet med paclitaxel. Amgros vurderer, at der **ikke er** et rimeligt forhold mellem den kliniske merværdi og de inkrementelle omkostninger.

Amgros' sundhedsøkonomiske vurdering

- Amgros vurderer, at der **ikke er** et rimeligt forhold mellem de inkrementelle omkostningerne og den kliniske merværdi for atezolizumab (Tecentriq) i kombination med nab-paclitaxel sammenlignet med paclitaxel til voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk triple-negativ brystkræft, hvis tumorer har en PD-L1 ekspression $\geq 1\%$, og som ikke har modtaget forudgående kemoterapi for metastatisk sygdom

Andre overvejelser

Amgros har en kontrakt med Roche om indkøb af atezolizumab (Tecentriq) til en SAIP, som er lavere end AIP. Kontrakten er gældende indtil 31.01.2021 og den kan forlænges yderligere.

Sundhedsøkonomisk vurdering

Tabel 1 Merværdi, meromkostninger og Amgros' vurdering (baseret på SAIP)

Population	Komparator	Merværdi	Usikkerhed for klinisk merværdi	Amgros' konklusion om forholdet mellem meromkostninger og merværdi
Patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk triple-negativ brystkræft, hvis tumorer har en PD-L1 ekspression $\geq 1\%$, og som ikke har modtaget forudgående kemoterapi for metastatisk sygdom	Paclitaxel	Lille klinisk merværdi	Moderat evidens kvalitet	Ikke rimeligt

Resumé af resultaterne fra Amgros' afrapportering

Konklusion på omkostnings- og budgetkonsekvensanalyserne

Resultatet fra Amgros' afrapportering på omkostningsanalyserne er gengivet i det følgende. For uddybende gennemgang af analyse og resultater henvises til afrapporteringen på <http://www.amgros.dk>.

Inkrementelle omkostninger per patient

Amgros' hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for atezolizumab (Tecentriq) + nab-paclitaxel sammenlignet med paclitaxel på ca. [REDACTED] DKK.

Hvis analysen udføres med AIP, bliver lægemiddelomkostningerne for atezolizumab (Tecentriq) + nab-paclitaxel ca. 600.000 DKK, mens de total inkrementelle omkostninger bliver ca. 632.000 DKK per patient.

Resultaterne fra Amgros' hovedanalyse er præsenteret i Tabel 2.

Tabel 2: Resultatet af Amgros' hovedanalyse, DKK.

	Atezolizumab (Tecentriq) + nab-paclitaxel	Paclitaxel	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	██████████	████	██████████
Hospitalsomkostninger	209.192	180.733	28.459
Patientomkostninger	45.046	22.037	23.009
Totale omkostninger	██████████	██████████	██████████

Budgetkonsekvenser

Amgros vurderer, at anbefaling af atezolizumab (Tecentriq) + nab-paclitaxel vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ██████████ DKK år 1 til ca. ██████████ DKK i år 5, ved et markedsoptag på 50 % stigende til 95% i år 5, se Tabel 3.

Hvis analysen udføres med AIP bliver budgetkonsekvenserne ca. 55 mio. DKK år 5.

Tabel 3: Amgros' analyse af totale budgetkonsekvenser ved markedsoptag på 50% til 95%, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	████	████	████	████	████
Anbefales ikke	█	████	████	████	█
Totale budgetkonsekvenser	████	████	████	████	████

Der er stor usikkerhed omkring budgetkonsekvenserne, da pembrolizumab måske bliver godkendt til samme indikation som atezolizumab (Tecentriq) i den nærmeste fremtid. Der vil dog stadig forekomme en stigning i budgetkonsekvenserne, da immunterapi sammenlignet med paclitaxel har betydelige meromkostninger.

ATEZOLIZUMAB (TECENTRIQ) I KOMBINATION MED NAB- PACLITAXEL

LOKALT FREMSKREDEN ELLER METASTATISK TRIPLE-
NEGATIV BRYSTKRÆFT

OPSUMMERING

Baggrund

Atezolizumab (Tecentriq) i kombination med nab-paclitaxel er indiceret til behandling af voksne patienter med inoperabel lokalt fremskreden eller metastatisk triple-negativ brystkræft, hvis tumorer har en PD-L1 ekspression $\geq 1\%$, og som ikke har modtaget forudgående kemoterapi for metastatisk sygdom. Mellem 100-115 nye patienter kandiderer årligt til behandling af den ansøgte indikation i Danmark. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af Roche.

Analyse

I analysen estimeres de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med atezolizumab (Tecentriq) i kombination med nab-paclitaxel sammenlignet med behandling med paclitaxel af patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk triple-negativ brystkræft, hvis tumorer har en PD-L1 ekspression $\geq 1\%$.

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige meromkostninger per patient ved brug af atezolizumab (Tecentriq) i kombination med nab-paclitaxel sammenlignet med paclitaxel. De inkrementelle omkostninger er angivet i SAIP.

I scenariet Amgros mener er mest sandsynligt, er de gennemsnitlige meromkostninger for atezolizumab (Tecentriq) i kombination med nab-paclitaxel ca. [REDACTED] DKK sammenlignet med paclitaxel. Hvis analysen udføres med AIP bliver de inkrementelle omkostninger til sammenligning ca. 632.000 DKK per patient.

Amgros vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af atezolizumab (Tecentriq) i kombination med nab-paclitaxel som standardbehandling vil være ca. [REDACTED] DKK i år 5. Hvis analysen udføres med AIP, er budgetkonsekvenser ca. 55 mio. DKK i år 5.

Konklusion

Behandling med atezolizumab (Tecentriq) i kombination med nab-paclitaxel er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med behandling med paclitaxel. De inkrementelle omkostninger er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for atezolizumab (Tecentriq) i kombination med nab-paclitaxel.

Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
DKK	Danske kroner
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
ER	Østrogenreceptor
HER2	Vækstfaktorreceptor 2
OS	Overlevelsestid
PD	Progression
PD-L1	Programmed Death Ligand 1
PFS	Progressionsfri overlevelse
PH	Proportional hazards
SAIP	Sygehusapotekernes indkøbspriser
SPC	Produktresumé
TNBC	Triple-negative breast cancer

INDHOLD

Opsummering	2
Liste over forkortelser	3

1 Baggrund	5
1.1 Problemstilling	6
1.2 Patientpopulation	6
1.3 Nuværende behandling	6
1.4 Behandling med atezolizumab (Tecentriq)	7
1.4.1 Komparator	7
1.5 Medicinrådets kliniske spørgsmål	7

2 Vurdering af indsendt økonomisk analyse	8
2.1 Model, metode og forudsætninger	8
2.1.1 Modelbeskrivelse	8
2.1.2 Analyseperspektiv	9
2.1.3 Omkostninger	9
2.2 Følsomhedsanalyser	17

3 Resultater	18
3.1 Ansøgers hovedanalyse	18
3.2 Amgros' hovedanalyse	18
3.2.1 Amgros' følsomhedsanalyse	19

4 Budgetkonsekvenser	20
4.1 Ansøgers estimater	20
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	20
4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser	21
4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenser	21

5 Diskussion	23
---------------------	-----------

6 Referencer	24
---------------------	-----------

LOG

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	Roche
Handelsnavn:	Tecentriq
Generisk navn:	Atezolizumab (i kombination med nab-paclitaxel)
Indikation:	Behandling af voksne patienter med inoperabel lokalt fremskreden eller metastatisk triple-negativ brystkræft, hvis tumorer har en PD-L1 ekspresion $\geq 1\%$, og som ikke har modtaget forudgående kemoterapi for metastatisk sygdom.
ATC-kode:	L01XC32

Proces	
Ansøgning modtaget hos Amgros:	10-09-2019
Endelig rapport færdig:	20-12-2019
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	101 dage
Arbejdsgruppe:	Louise Greve Dal Emma Munk Mark Friborg

Priser
Denne rapport bygger på analyser udført på baggrund af sygehusapotekernes indkøbspriser (SAIP). Enkelte steder er analysens resultat yderligere angivet på baggrund af listepriser (AIP).

1 BAGGRUND

Atezolizumab (Tecentriq) er indiceret til voksne patienter med inoperabel lokalt fremskreden eller metastatisk triple-negativ brystkræft, hvis tumorer har en PD-L1 ekspresion $\geq 1\%$, og som ikke har modtaget forudgående kemoterapi for metastatisk sygdom. Roche (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringsstilladelsesindehaver

af atezolizumab (Tecentriq) og har den 10.09.2019 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af atezolizumab (Tecentriq) som standard behandling på de danske hospitaler af den nævnte indikation. Som et led i denne ansøgning vurderer Amgros, på vegne af Medicinrådet, de økonomiske analyser, ansøger har sendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Denne rapport er Amgros' vurdering af de fremsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analysen).

1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger per patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af atezolizumab (Tecentriq) i kombination med nab-paclitaxel som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation. I analyserne sammenlignes behandling med atezolizumab (Tecentriq) i kombination med nab-paclitaxel med behandling med paclitaxel.

1.2 Patientpopulation

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 østrogenreceptorer (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 (1,2).

I Danmark bliver omkring 700 patienter årligt diagnosticeret med triple-negativ brystkræft og fagudvalget vedr. brystkræft anslår, at cirka 30-35 % af disse patienter vil få uhelbredelig lokalt fremskreden eller metastatisk tilbagefald (2-4). Derudover vil cirka 5 % have metastatisk sygdom ved diagnosetidspunktet. Således får cirka 245-280 patienter uhelbredelig lokalt fremskreden eller metastatisk triple-negativ brystkræft årligt.

En af de måder, hvorpå kræftceller kan undgå angreb fra immunsystemet, er ved at udtrykke et protein på overfladen kaldet Programmed Death Ligand 1 (PD-L1). Dette protein 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 (5-7). 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 (8). Derfor anslår fagudvalget, at hvis man tester de cirka 245-280 triple-negative brystkræftpatienter for PD-L1-status, vil cirka 100-115 patienter være PD-L1-positive.

1.3 Nuværende behandling

Den nuværende behandling af patienter med uhelbredelig lokalt fremskreden eller metastatisk triple-negativ brystkræft afhænger blandt andet af om patienterne har modtaget (neo)adjuverende behandling med 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. Det er dog kun en meget lille andel af den samlede patientpopulation, der har metastatisk sygdom på diagnosetidspunktet og modtager anthracyclin, hvorfor denne ikke er inkluderet i analysen. I dansk klinisk praksis består den taxanbaserede kemoterapi oftest af paclitaxel.(1)

Det er ikke muligt at helbrede denne patientpopulation, og formålet med behandlingen er derfor at forbedre patientens livskvalitet ved at symptomlindre og om muligt forlænge patientens liv uden at påføre markant flere bivirkninger (1).

1.4 Behandling med atezolizumab (Tecentriq)

Indikation

Atezolizumab (Tecentriq) i kombination med nab-paclitaxel er indiceret til behandling af voksne patienter med inoperabel lokalt fremskreden eller metastatisk triple-negativ brystkræft, hvis tumorer har en PD-L1 ekspression $\geq 1\%$, og som ikke har modtaget forudgående kemoterapi for metastatisk sygdom (1).

For at blive behandlet med atezolizumab (Tecentriq) i kombination med nab-paclitaxel skal patienternes tumorer have en PD-L1-ekspression $\geq 1\%$. Patienterne må ikke have modtaget forudgående kemoterapi for metastatisk sygdom (1).

Virkningsmekanisme

Atezolizumab er en immunterapi som binder sig til PD-L1 og blokerer bindingen mellem PD-L1 og PD-1, så immuncellerne kan angribe kræftcellerne. Atezolizumab er den første immunterapibehandling til triple-negativ brystkræft (1).

Da immunterapi som enkeltstående behandling ikke har vist sig at være effektiv i en række tumorer, kombineres atezolizumab med kemoterapi til behandling af triple-negativ brystkræft. Kemoterapien påvirker tumor, hvilket fremmer et T-cellerespons rettet mod tumor, der i kombination med immunterapien kan øge immunresponsen (9). I dette tilfælde består kemoterapien af nab-paclitaxel, og patienterne skal derfor være egnede til behandling med taxanbaseret kemoterapi (1).

Dosering

Atezolizumab (Tecentriq) gives som 840 mg i.v.-infusion dag 1 og 15 a hver 28 dages regime. Det anbefales, at patienterne behandles med atezolizumab (Tecentriq) indtil progression, eller indtil der opstår toksicitet, der ikke kan behandles.

Patienterne skal samtidig have nab-paclitaxel, der gives som 100 mg/m² i.v.-infusion dag 1, 8 og 15 a hver 28 dages regime (1).

1.4.1 Komparator

Medicinerådet har defineret den taxanbaserede kemoterapi paclitaxel som komparator til atezolizumab (Tecentriq) + nab-paclitaxel.

Da fagudvalget anser nab-paclitaxel og paclitaxel som ligestillede, anvender ansøger klinisk data for nab-paclitaxel og økonomisk data for paclitaxel i sin analyse (1).

Dosering

Paclitaxel gives som 90 mg/m² i.v.-infusion dag 1, 8 og 15 a hver 28 dages regime (1).

1.5 Medicinerådets kliniske spørgsmål

Medicinerådet har vurderet den kliniske merværdi af atezolizumab (Tecentriq) i kombination med nab-paclitaxel for den følgende population(1):

- Hvilken værdi tilbyder atezolizumab (Tecentriq) i kombination med nab-paclitaxel sammenlignet med paclitaxel til patienter med inoperabel lokalt fremskreden eller metastatisk triple-negativ brystkræft, hvis tumorer har en PD-L1 ekspression $\geq 1\%$?

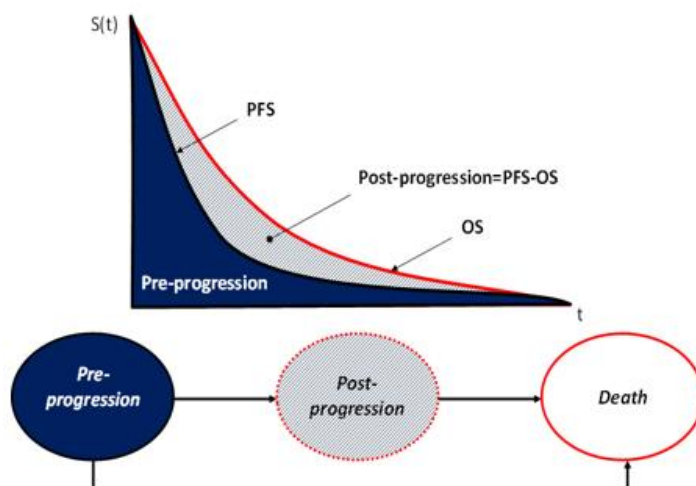
2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af inkrementelle omkostninger per patient sammenlignes behandling med atezolizumab (Tecentriq) i kombination med nab-paclitaxel med behandling med paclitaxel. Den økonomiske analyse er lavet på baggrund af IMpassion130-studiet(8).

2.1 Model, metode og forudsætninger

2.1.1 Modelbeskrivelse

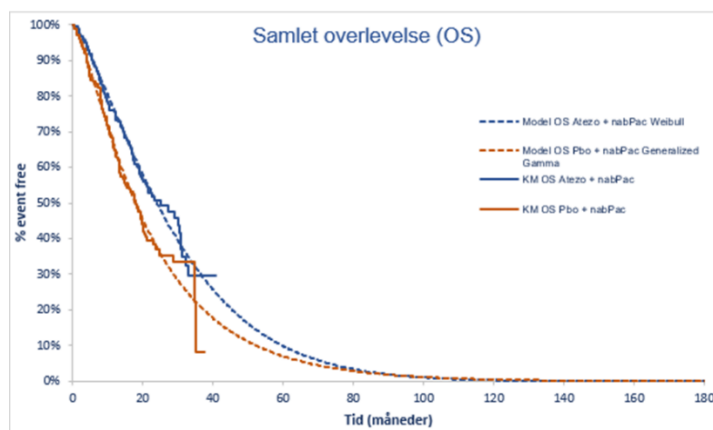
Ansøger har indsendt en omkostningsmodel med det formål at estimere den inkrementelle omkostning per patient ved behandling med atezolizumab (Tecentriq) + nab-paclitaxel sammenlignet med paclitaxel. Studiet, som modellen er baseret på, sammenligner atezolizumab (Tecentriq) + nab-paclitaxel med nab-paclitaxel. Ansøger har på baggrund af kliniske eksperter, antaget at nab-paclitaxel har samme kliniske effekt som paclitaxel, og anvender derfor studiets data til besvarelse af protokollen, der vil sammenligne den ansøgte behandling med paclitaxel. Modellen er en partitioned survival model, hvor tiden patienten er i behandling defineres ud fra Kaplan-Meier (KM)-kurve fra det kliniske studie (8). Modellen benytter tre sundhedsstadier: Død (baseret på KM-kurven for overlevelse (OS)), Progressionsfri overlevelse (også kaldet præ-progression) (PFS) og progression (PD) også kaldet post-progression. Patienten starter i stadiet PFS. Behandlingstiden for patienten er baseret på KM-kurven for tid i behandling (TTOT). Ansøger har desuden korrigeret for at overlevelsen af kohorten ikke kan overstige den generelle overlevelse i Danmark. Se Figur 1.



Figur 1: Overblik over modelstrukturen i ansøgers omkostningsanalyse.

Ansøger har undersøgt antagelsen om proportionelle hazards (PH) ved KM-kurverne for OS og PFS i IMpassion 130-studiet ved et log-kumulativ hazards (H-H) plot. De to H-H plots viser validiteten bag PH antagelsen for PFS og OS, da denne har et lineær-plot virker det rimeligt. Ansøger har ekstrapolerede KM-kurverne i studiet for at finde den bedste fittede parametriske distribution til de observerede data. På baggrund Akaike Information Criterion (AIC) og Bayesian Information Criterion (BIC) kriterier er der for PFS KM-kurven valg Log-normal som parametriske distribution for atezolizumab (Tecentriq) + nab-paclitaxel og Log-logistisk distribution for placebo + nab-paclitaxel. Ansøger har valgt Weibull distribution for OS-kurven for atezolizumab (Tecentriq) + nab-paclitaxel og Generalized Gamma for komparator. Se figur 2.

Ansøger har antaget en behandlingstid på maks. 12 måneder, og dermed lagt et behandlingsstop ind, med begrundelse for at dette anvendes i dansk klinisk praksis.



Figur 2: OS ekstrapolering for de to behandlingsarme

Amgros' vurdering

Amgros vurderer den parametriske distribution for OS for placebo + nab-paclitaxel-armen bør være Weibull, på baggrund af den kliniske plausibilitet diskuteret med klinikere. Weibull kurven har andet bedste statistiske fit efter log-logistisk. Dette har betydning for andelen af patienter der stadig er live efter 10 år, som ændres fra 0,5% til 0%. Den er sammenlignet med atezolizumab (Tecentriq) + nab-paclitaxel-armen 0,3% efter 10 år. Amgros har på baggrund af klinikere valgt ikke at antage et behandlingsstop på 12 måneder, da klinikere mener at patienter stadig vil behandles efter 12 måneder, hvis de ikke er progredieret. Der er desuden ikke antaget behandlingsstop efter 12 måneder i SPC'et (10). Patienterne behandles gennemsnitlig 10,1 måneder. Denne er baseret på KM-kurven for TTOT. Den gennemsnitlige tid patienten befinder sig i PFS er ca. 9 måneder, hvor man i dansk klinisk praksis ikke ville behandle efter progression.

Amgros accepterer modeltilgangen, men anvender Weibull distribution for OS-kurven for placebo + nab-paclitaxel, da denne er mere klinisk plausibel, og stadig har 2. bedste statistiske fit. Amgros anvender ikke et behandlingsstop ved 12 måneder.

Amgros udarbejder ny hovedanalyse hvor dette fremgår.

2.1.2 Analyseperspektiv

Ansøger har indsendt en omkostningsmodel med et begrænset samfundsperspektiv og inkluderer omkostninger til de respektive lægemidler, monitorering, administration, patienttid og transport, samt behandlingsrelaterede bivirkninger. Ansøgers analyse har en tidshorisont på 35 år og ansøger argumenterer for, at dette virker rimeligt, da den gennemsnitlige patientalder i modellen er 54 år. Ansøger har valgt en cyklus længde på 1 uge (inklusive half-cycle correction), da ansøger anser det for rimeligt, eftersom behandlinger administreres med ugentlige intervaller. Omkostninger der ligger efter det første år, er diskonteret med en rate på 4 %.

Amgros' vurdering

Analysens begrænsede samfundsperspektiv og diskonteringsrate er i tråd med Amgros' metodevejledning og accepteres. Amgros accepterer antagelserne omkring tidshorisont og cykluslængde.

2.1.3 Omkostninger

I det følgende afsnit redegøres for de omkostninger ansøger har inkluderet i sin omkostningsanalyse.

Lægemiddelomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger til de respektive lægemidler, se Tabel 1. Den anvendte administrationsdosis for atezolizumab (Tecentriq) er hentet fra SPC'et til behandling triple-negativ brystkræft (10), mens dosis for paclitaxel følger et 100 mg/m² regime og er baseret på patient karakteristika i IMPassion130 studiet. Det gennemsnitlige kropsoverfladeareal i IMPassion130 studiet er 1,74 m² (8). Ansøger har inkluderet dexamethason,

clemastin og ranitidin som præmedicin til paclitaxel. Capecitabin og pembrolizumab inkluderes i budgetkonsekvenserne.

Tabel 1: Anvendte lægemiddelpriser, SAIP.

Lægemiddel	Dosis	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Atezolizumab (Tecentriq)	840 mg	1 stk. (840 mg)	██████	Amgros
Nab-paclitaxel	100 mg/m ²	20 ml (5 mg/ml)	██████	Amgros
Paclitaxel	90 mg/m ²	50 ml (6 mg/ml)	██████	Amgros
Dexamethason	20 mg	20 stk. (4 mg)	██████	Amgros
Clemastin	2 mg	10 ml (1 mg/ml)	██████	Amgros
Ranitidin	50 mg	10 ml (25 mg/ml)	█	Amgros
Capecitabin	1250 mg/m ²	120 stk. (500 mg)	██████	Amgros
Pembrolizumab	200 mg	4 ml(25mg/ml)	██████	Amgros

Amgros' vurdering

Lægemidlernes dosering følger protokollen. Amgros accepterer ansøgers omkostninger til lægemidler (1). Da ranitidin er udgået, ekskluderer Amgros dette lægemiddel fra analysen.

Ansøgers analyse er baseret på AIP. Amgros ændrer AIP til SAIP i analysen. Amgros ændre desuden til det præparat der har den billigste SAIP.

Amgros ekskluderer lægemidlet ranitidin i hovedanalysen.

Ansøger har antaget en årlig reduktion i AIP pga. prisloftaftalen. Dette er ikke en del af Amgros' metodevejledning, og vil ikke blive inkluderet.

Hospitalsomkostninger

Administrationsomkostninger

Da alle lægemidler inkluderet i analysen administreres ved i.v-infusion, har ansøger inkluderet administrationsomkostninger. Lægemidlernes administrationstid er estimeret på baggrund af lægemidlernes SPC'er. Ansøger antager på baggrund af kliniker udsagn, at der skal 0,5 sygeplejerske per patient til administration af alle lægemidler. Enhedsprisen for en sygeplejerske er fundet i Amgros' katalog for enhedsomkostninger (11).

- Atezolizumab (Tecentriq) gives som en i.v-infusion ved dag 1 og dag 15. Ansøger har estimeret, at administrationstiden er 30 minutter per infusion
- Nab-paclitaxel gives som i.v-infusion ved dag 1, 8 og dag 15. Ansøger har estimeret, at administrationstiden er 30 minutter per infusion
- Paclitaxel gives som i.v-infusion ved dag 1, 8 og dag 15. Ansøger har estimeret, at administrationstiden er 4 timer per infusion

Tabel 2: Ansøgers estimering af hospitalsomkostningerne i forbindelse med administration af lægemidlerne.

	Ressource	Administrations- tid	Enhedspris per time	Administratio- ner per måned	Administrations- omkostning per måned
Atezolizumab	Sygeplejerske	30 min	554,19 DKK	2,17	306,04 DKK
Nab-paclitaxel	Sygeplejerske	30 min	554,19 DKK	3,26	459,05 DKK
Paclitaxel	Sygeplejerske	240 min	554,19 DKK	1,45	1632,20 DKK

Monitoreringsomkostninger

Ansøger har inkluderet en engangsomkostning til forskellige test baseret på lægemidernes SPC'er og har estimeret de anvendte test og tidsforbrug af lægefagligt personale baseret på danske kliniske eksperter.

Ansøger har antaget, at tidsforbruget for en læge og en sygeplejerske, i forbindelse med at teste for PD-L1, er henholdsvis 0,3 og 0,5 timer. Ansøger anvender Amgros' katalog for enhedsomkostninger til estimering læge og sygeplejerske omkostninger. Se Tabel 3. Ansøger har inkluderet omkostninger til monitorering af lægemidlerne, og de inkluderede omkostninger er relateret til forskellige tests, som ses i Tabel 4.

Tabel 3: Omkostninger forbundet med PD-L1 testning.

	Tidsforbrug [timer]	Enhedsomkostning [per time]	Total	Kilde
PD-L1 test	-	700 DKK	700 DKK	Intern Roche infor- mation
Læge	0.3	1.184,66 DKK	582,43 DKK	Amgros
Sygeplejerske	0.5	554,19 DKK	554,19 DKK	Amgros
Enhedsomkostning i alt				1.282,43 DKK

Tabel 4: Inputs til estimering af monitoreringsomkostninger i ansøgers omkostningsmodel.

	Enhedsomkostninger [DKK]	Atezolizumab (Tecentriq) + nab-paclitaxel Antal per måned	Paclitaxel Antal per måned	Kilde
Nyrefunktion	23 DKK	1.5	1.5	Rigshospitalets metodeliste
Leverfunktion	69 DKK	1.5	1.5	Rigshospitalets metodeliste
Leukocytter	15 DKK	1.5	1.5	Rigshospitalets metodeliste
Thyroideafunktion	390 DKK	1.5	0	Rigshospitalets metodeliste
Trombocytter	208 DKK	1.5	1.5	Rigshospitalets metodeliste
Pancreasfunktion	135 DKK	1.5	0	Rigshospitalets metodeliste
EKG	1.137 DKK	1.5	1.5	Rigshospitalets metodeliste
Monitoreringsomkostninger per måned	-	2.912,52 DKK	2.139,09 DKK	

Ansøger har ekskluderet omkostninger forbundet med gennemgang af testresultater og udskrivning af de korrekte doser af en læge, da ansøger antager, at det vil have en minimal økonomisk påvirkning og være det samme for intervention og komparator.

Omkostninger til rutinemæssig pleje

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med rutinemæssig pleje i sin omkostningsanalyse. Ansøger har estimeret omkostningerne til rutinemæssig pleje baseret på udsagn fra 2 forskellige klinikere og estimeret et gennemsnit. Ansøger har opdelt omkostninger for rutinemæssig pleje fordelt på stadierne før progression (PFS) og efter progression (PD). Ansøger antager besøg hos en onkolog tager 1 time, CT-scanning tager 1,5 time og MR-scanning tager 2 timer.

Tabel 5: Opsummering af omkostninger til rutinemæssig pleje i præ-progressions- og post-progressionsstadiet i ansøgers omkostningsmodel.

	Andel af patienter	Frekvens per måned	Enhedsomkostning [DKK]	Omkostning per måned [DKK]
Opfølgingsomkostninger for præ-progression (PFS)				
Besøg hos onkolog	100%	1	1.361,00	1.361,00
CT-scanning	100%	1	1.076,00	1.076,00
I alt 2.478,14 DKK				
Opfølgingsomkostninger for post-progression (PD)				
Besøg hos onkolog	100%	0.72	1.361,00	995,60
CT-scanning	100%	0.48	1.076,00	525,78
MR-scanning	5%	0.48	2.323,00	56,76
I alt				1.578,13 DKK
Engangsomkostninger for post-progressionsstadiet (PD)				
Terminalpleje	100%	1.00	66.735,00	
I alt				66.735,00

Amgros' vurdering

Amgros har efter kommunikation med klinikere fået estimeret at infusionstiden med atezolizumab (Tecentriq) er 60 min., 30 min. for nab-paclitaxel og 2 timer for paclitaxel.

Amgros har fået estimeret at patienter i behandling med atezolizumab (Tecentriq) + nab-paclitaxel skal ses hos en onkolog hver måned, og CT-scanning hver 3. måned. Patienter der befinder sig i PD-stadiet skal til onkolog, have CT-scanning og MR-scanning hver 3. måned. Amgros ændrer dette i hovedanalysen.

Amgros vurderer at omkostninger til terminalpleje er estimeret ekstremt høje. Engangsomkostningen er desuden baseret på et engelsk studie, der behandler anderledes end i dansk klinisk praksis. I vurderingen af omkostningerne er der ligeledes inkluderet tabt arbejdsfortjeneste, hvilket ikke er i overensstemmelse med Amgros' metodevejledning. Amgros vurderer dog at der er terminale omkostninger forbundet med sygdommen, og vælger at acceptere ansøgers estimering i mangel på bedre. Dette har dog lille betydning for analysens resultat.

Amgros ændrer infusionstiden for lægemidlerne til klinikerestimererne i Amgros' hovedanalyse.

Amgros ændrer derudover monitoreringsfrekvenserne for behandlingsstadiet og PD-stadiet så de er svarende kliniker-estimerne.

Omkostninger til bivirkninger

Omkostninger til behandlingsrelaterede bivirkninger er inkluderet i ansøgers analyse. Ansøger har inkluderet omkostninger til bivirkninger af sværhedsgrad 3 eller højere og med en incidens $\geq 2\%$. Ansøger har anvendt bivirkningsfrekvenser fra IMpassion130 studiet(8) og antaget samme bivirkningsfrekvens for paclitaxel som for

nab-paclitaxel. Ressourcerne brugt i forbindelse med de forskellige bivirkninger har ansøger baseret på DRG/DAGS-takster. Se Tabel 6 og 7.

Tabel 6: Rapporterede bivirkningsfrekvenser ved behandling med atezolizumab + nab-paclitaxel og paclitaxel

	Atezolizumab (Tecentriq)+ nab-paclitaxel [%]	Paclitaxel [%]
Alanin aminotransferase	3.8%	2.7%
Anæmi	4.3%	3.8%
Aspartat aminotransferase	3.8%	3.2%
Diarré	3.2%	3.2%
Dyspnø	2.7%	0.5%
Træthed	8.6%	8.1%
Febril neutropæni	3.2%	1.6%
Leukopæni	4.3%	2.7%
Fald i lymfocytal	2.7%	0.5%
Lymfopæni	2.2%	1.1%
Mucosal inflammation	2.2%	1.1%
Kvalme	2.2%	2.7%
Periperal neuropati	13.5%	6.5%
Neutropenia	20%	18.9%
Fald i neutrofile celler	11.4%	8.1%
Peripale ødemer	0.5%	2.7%
Peripal sensorisk neuropati	4.9%	4.3%
Pneumoni	2.7%	1.1%
Polyneuropati	3.2%	1.6%
Fald i hvide blodceller	4.3%	2.7%

Tabel 1: Omkostninger forbundet med bivirkninger

	Omkostning [DKK]
Alanin aminotransferase	1.361,00
Anæmi	34.913,00
Aspartat aminotransferase	1.361,00
Diarré	1.361,00
Dyspnø	11.868,00
Træthed	9.613,00
Febril neutropæni	42.916,00
Leukopæni	16.711,00
Fald i lymfocytal	1.361,00
Lymfopæni	16.711,00
Mucosal inflammation	2.295,00
Kvalme	1.361,00
Periperal neuropati	20.749,00
Neutropenia	21.794,00
Fald i neutrofile celler	1.361,00
Peripale ødemer	9.613,00
Peripal sensorisk neuropati	20.749,00
Pneumoni	23.365,00
Polyneuropati	20.749,00
Fald i hvide blodceller	1.361,00

Amgros' vurdering

Amgros finder ansøgers tilgang acceptabel.

Patientomkostninger

Ansøger har valgt at inkludere omkostninger til patienttid. Dette er gjort på baggrund af administration og lægemiddelmonitorerings besøg på hospitalet og inkluderer den effektive tid på hospitalet, ventetid og transporttid. Ansøger anvender en enhedsomkostning på 162 kr. per time for tabt patienttid, og transportomkostninger på 3,56 kr. per km og 28 km per besøg. Estimerer for tid samt omkostninger per måned ses i Tabel 8 og Tabel 9. Transportomkostninger ses i Tabel 10.

Ansøger antager derudover at tiden for en PD-L1 test tager 1 time, og 0,5 times transport, og der bliver tilknyttet en engangsomkostning på 243 DKK.

Ansøger antager at der er patientomkostninger for monitorering af begge behandlinger på 352,35 DKK per måned.

Table 8: Ansøgers estimerede patientomkostninger per måned for lægemiddeladministration

Lægemiddel	Atezolizumab (Tecentriq) + nab-paclitaxel	Paclitaxel
Antal timer per administration	3	9
Transport [timer]	0,5	0,5
Frekvens per måned	3,3	1,4
Omkostning per måned [DKK]	1.849,08 DKK	2.230,63 DKK

Table 9: Ansøgers estimerede patientomkostninger per måned for monitorering fordelt per stadie

Lægemiddel		Præ-progression	PD
Besøg hos onkolog	[timer]	1	1
	[frekvens]	1	0,72
CT-scanning	[timer]	1,5	1,5
	[frekvens]	1	0,48
MR-scanning	[timer]	1	1
	[frekvens]	0	0,48
Transporttid per besøg [timer]		0,5	0,5
Omkostning per måned [DKK]		567,00 DKK	340,20 DKK

Table 10: Ansøgers estimerede transportomkostninger per måned

Lægemiddel	Administration	Monitorering	Monitorering præ-progression	Monitorering PD
Atezolizumab (Tecentriq) + nab-paclitaxel	74,76 DKK	33,24 DKK	22,92 DKK	16,51 DKK
Paclitaxel	33,23 DKK	33,24 DKK	22,92 DKK	16,51 DKK

Amgros' vurdering

Amgros ændrer tiden for administration så de passer tidligere nævnt.

Ansøger anvender ikke Amgros' estimat for patienttid. Ansøger har argumenteret for deres anvendte omkostninger for patienttid, men Amgros ændrer beløbet til 182,72 baseret på Amgros' katalog for enhedsomkostninger(11).

Amgros ændrer tiden for administration og anvender beløb for tabt patienttid til 182,72 kr.

2.2 Følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet en række følsomhedsanalyser, hvor effekten af variation i forskellige parametre undersøges. Følgende sensitivitetsanalyser er udført:

- Diskonteringsrate 0 % og 8 %
- Anvendt alternative parametriske distributioner for PFS og OS for atezolizumab-armen baseret på laveste AIC
- Anvendt alternative parametriske distributioner for paclitaxel med PFS som Log-normal og OS med Weibull
- Anvendt ITT populationen
- 6 måneders behandlingstop
- 24 måneders behandlingstop
- Ubegrænset effekt
- Vægtbaserede dosering af atezolizumab (Tecentriq) uden spild
- Vægtbaserede dosering af atezolizumab (Tecentriq) inkl. spild
- Inkludering af spild
- Anvendt nab-paclitaxel som komparator

Amgros' vurdering

Amgros vurderer at ansøgers følsomhedsanalyser er relevante, men har lille betydning for analysens resultat, bortset fra 12 måneders behandlingstop, vægtbaseret atezolizumab (Tecentriq) og spild, der påvirker lægemiddelmkostningerne væsentlig. Amgros vælger at præsentere følsomhedsanalyserne med 12 måneders behandlingstop, vægtbaseret atezolizumab (Tecentriq) og inkludering af spild, baseret på Amgros' hovedanalyse. Vægtbaseret atezolizumab (Tecentriq) er dog ikke godkendt eller anvendt i dansk klinisk praksis.

3 RESULTATER

3.1 Ansøgers hovedanalyse

Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse præsenteres i Tabel 11.

Ansøger estimerer i analysen de inkrementelle omkostninger per patient for atezolizumab (Tecentriq) + nab-paclitaxel sammenlignet med paclitaxel til at være ca. [REDACTED].

Tabel 11: Resultatet af ansøgers hovedanalyse, SAIP, DKK.

	Atezolizumab (Tecentriq) + nab-paclitaxel	Paclitaxel	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	215.940	200.690	15.250
Patientomkostninger	31.922	28.197	3.749
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Amgros' vurdering

Amgros har jf. tidligere valgt at udarbejde egen hovedanalyse, med ændringer for valg af parametriske distribution for OS af paclitaxel-armen, uden behandlingsstop, ekskludering af lægemidler og ændringer i administrationstid og monitoreringsomkostninger. Amgros viser desuden ansøger følsomhedsanalyser som Amgros' følsomhedsanalyser, så de er baseret på Amgros hovedanalyse.

Amgros udarbejder egen hovedanalyse.

3.2 Amgros' hovedanalyse

Amgros hovedanalyse bygger på samme antagelser som ansøgers hovedanalyse, med undtagelse af følgende:

- Ændring af parametriske funktion for OS i paclitaxel-armen fra Generalized Gamma til Log-logistisk
- Ingen behandlingsstop, men følger behandlingstiden i studiet
- Ekskludering af lægemidlet ranitidin
- Ændring af administrationstiden
- Ændring af monitoringsfrekvensen

Amgros' hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for atezolizumab (Tecentriq) + nab-paclitaxel sammenlignet med paclitaxel på ca. [REDACTED] DKK.

Hvis analysen udføres med AIP, bliver lægemiddelomkostningerne for atezolizumab (Tecentriq) + nab-paclitaxel ca. 600.000 DKK, mens de total inkrementelle omkostninger bliver ca. 632.000 DKK per patient.

Resultaterne fra Amgros' hovedanalyse er præsenteret i Tabel 12.

Tabel 12: Resultatet af Amgros' hovedanalyse, DKK.

	Atezolizumab (Tecentriq) + nab-paclitaxel	Paclitaxel	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	██████	██	██████
Hospitalsomkostninger	209.192	180.733	28.459
Patientomkostninger	45.046	22.037	23.009
Totale omkostninger	██████	██████	██████

3.2.1 Amgros' følsomhedsanalyse

Amgros' følsomhedsanalyser bygger på ansøgers, men er baseret på Amgros' hovedanalyse.

Tabel 13 viser følsomhedsanalysen hvor behandling med atezolizumab (Tecentriq) + nab-paclitaxel stoppes ved 12 måneder.

Tabel 13: Resultatet af Amgros' følsomhedsanalyse med behandlingsstop ved 12 måneder, DKK.

	Atezolizumab (Tecentriq) + nab-paclitaxel	Paclitaxel	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	██████	██	██████
Hospitalsomkostninger	196.849	180.733	16.116
Patientomkostninger	33.738	22.037	11.702
Totale omkostninger	██████	██████	██████

Tabel 14 viser følsomhedsanalysen hvor atezolizumab (Tecentriq) doseres baseret på vægt, og hvor spild er inkluderet i analysen.

Tabel 14: Resultatet af Amgros' følsomhedsanalyse med vægtbaseret atezolizumab (Tecentriq) og spild, DKK.

	Atezolizumab (Tecentriq) + nab-paclitaxel	Paclitaxel	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	██████	██████	██████
Hospitalsomkostninger	207.176	180.733	26.443
Patientomkostninger	45.046	22.037	23.009
Totale omkostninger	██████	██████	██████

4 BUDGETKONSEKVENSER

Budgetkonsekvenserne per år er baseret på antagelsen om, at atezolizumab (Tecentriq) + nab-paclitaxel vil blive anbefalet som standardbehandling. Man ser derfor på to scenarier:

- Atezolizumab (Tecentriq) + nab-paclitaxel bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler
- Atezolizumab (Tecentriq) + nab-paclitaxel bliver ikke anbefalet som standardbehandling

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

4.1 Ansøgers estimater

4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

Ansøger har lavet en budgetkonsekvensanalyse der estimerer forskellen i budgetterne hvis atezolizumab (Tecentriq) + nab-paclitaxel anbefales og ikke anbefales fra år 1 til år 5. Ansøger antager et patientantal på 100 patienter årligt, baseret på Medicinrådets protokol (1). Der er ikke en standard behandling for triple-negativ brystkræft på nuværende tidspunkt i Danmark. Ansøger antager på baggrund af kliniske eksperter, at ca. 25% ikke kan tåle nab-paclitaxel, og derfor antager at 75% af patienterne vil være indikeret til at modtaget behandling med atezolizumab (Tecentriq) + nab-paclitaxel.

De 25% er i stedet indikeret til behandling med capecitabin og epirubicin, hvor behandlingens længde er estimeret til 6 måneder.

Ansøger antager at pembrolizumab vil være anbefalet som standardbehandling til samme indikation indenfor en tidshorisont på 6-9 måneder og derfor inkluderer ansøger pembrolizumab og capecitabin i sin budgetkonsekvensanalyse. Ansøger har antaget en ens behandlingens længde for pembrolizumab som atezolizumab (Tecentriq) + nab-paclitaxel behandling og samme bivirkningsfrekvens.

Ansøger antager at immunterapi (atezolizumab og pembrolizumab) vil nå et markedsoptag på 95% indenfor den nærmeste fremtid.

Tabel 15 viser ansøgers estimat af markedsandelen årligt for en anbefaling og ikke anbefaling af atezolizumab (Tecentriq).

Tabel 15: Ansøgers estimat af fordelingen af markedsandelene, vist i procent (%)

	Anbefales som standardbehandling					Anbefales ikke som standardbehandling				
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Atezolizumab (Tecentriq)	50	50	50	50	50	5	0	0	0	0
Paclitaxel	25	0	0	0	0	70	30	5	0	0
Capecitabin	25	20	15	10	5	25	20	15	10	5
Pembrolizumab	0	30	35	40	45	0	50	80	90	95

Amgros' vurdering af estimeret antal patienter

Ansøger har anvendt estimerede patientantal baseret på Medicinrådets protokol for behandling af atezolizumab (Tecentriq) i kombination med nab-paclitaxel til triple-negativ brystkræft.

Der er stor usikkerhed for at pembrolizumab godkendes af Medicinrådet, som standardbehandling til indikationen indenfor den angivne tidshorisont. Det er dermed uklart om pembrolizumab vil optage så stor en markedsandel. Det er desuden usikkert om behandlingens længde er lig med atezolizumab (Tecentriq) + nab-paclitaxel behandlingen. Amgros vælger at ekskludere pembrolizumab i sin budgetkonsekvensanalyse.

Amgros accepterer ansøger estimat af patientantal.

Amgros ekskluderer pembrolizumab i Amgros' budgetkonsekvensanalyse.

4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser

Ansøger har inkluderet de samme omkostninger i budgetkonsekvensanalysen, som der er inkluderet i omkostningsanalysen ekskl. patientomkostninger.

Med de indlagte antagelser estimerer ansøger, at anvendelse af atezolizumab (Tecentriq) + nab-paclitaxel vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK år 1 og ca. [REDACTED] DKK i år 5.

Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af Tabel 16.

Tabel 16: Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Amgros' vurdering

Ansøgers estimerer inddrager samme omkostninger som ansøgers hovedanalyse. Amgros udarbejder egen budgetkonsekvensanalyse som er baseret på Amgros' hovedanalyse og ekskluderer pembrolizumab. Amgros antager at atezolizumab (Tecentriq) + nab-paclitaxel har pembrolizumabs markedsandel i det scenarie hvor behandlingen med atezolizumab (Tecentriq) + nab-paclitaxel anbefales. I det scenarie hvor atezolizumab (Tecentriq) + nab-paclitaxel ikke anbefales, vil behandlingen være capecitabin, dog med 5% markedsandel til atezolizumab (Tecentriq) + nab-paclitaxel.

4.2 Amgros' estimer af budgetkonsekvenser

Amgros budgetkonsekvensanalyse er baseret på Amgros hovedanalyse. Amgros har korrigeret følgende estimer i forhold til ansøgers analyse:

- Pembrolizumab ekskluderes

Med de indlagte antagelser estimerer Amgros, at anvendelse af atezolizumab (Tecentriq) + nab-paclitaxel vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK år 1 til ca. [REDACTED] DKK i år 5, ved et markedsoptag på 50 % stigende til 95% i år 5, se Tabel 17.

Hvis analysen udføres med AIP bliver budgetkonsekvenserne ca. 55 mio. DKK år 5.

Tabel 17: Amgros' analyse af totale budgetkonsekvenser ved markedsoptag på 50% til 95%, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■

5 DISKUSSION

Behandling med atezolizumab (Tecentriq) + nab-paclitaxel er forbundet med meget høje meromkostninger sammenlignet med behandling med paclitaxel. Meromkostningerne er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for atezolizumab (Tecentriq).

Det er især behandlingstid på 12 måneder og vægtbaseret dosering af atezolizumab (Tecentriq) som har stor betydning for analysens resultat, hvilket relaterer sig til lægemiddelomkostningerne for atezolizumab (Tecentriq). Ud fra dansk klinisk praksis er det Amgros vurdering at man vil behandle patienter, der ikke er progredieret efter 12 måneder, og derfor forsat vil modtage behandling med atezolizumab (Tecentriq) + nab-paclitaxel. Administration og monitoreringsomkostninger har lille betydning for analysens resultat.

Der er stor usikkerhed omkring budgetkonsekvenserne, da pembrolizumab måske bliver godkendt til samme indikation som atezolizumab (Tecentriq) i den nærmeste fremtid. Der vil dog stadig forekomme en stigning i budgetkonsekvenserne, da immunterapi sammenlignet med paclitaxel har betydelige meromkostninger.

6 REFERENCER

1. Medicinrådet. Medicinrådets protokol for vurdering af atezolizumab i kombination med nab- paclitaxel til behandling af lokalt fremskreden eller metastatisk triple-negativ brystkræft. 2019.
2. P. S. Biology and Management of Patients With Triple-Negative Breast Cancer. *Oncologist*. 2016;21(9):1050–62.
3. Kohler BA, Sherman RL, Howlader N 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 Natl Cancer Inst* [Internet]. 2015; Available from: doi: 10.1093/jnci/djv121
4. NORDCAN. NORDCAN kræftstatistik - nøgletal og figurer - Danmark.
5. Escors D, Gato-Cañás 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.
6. Seidel JA, Otsuka A KK. Anti-PD-1 and Anti-CTLA-4 Therapies in Cancer: Mechanisms of Action, Efficacy, and Limitations. *Front Oncol*. 2018;8:1–14.
7. AC. S. Kroppens eget forsvar smadrer kræft. *Pharma* No Title. 2015;30–2. Available from: https://www.pharmadanmark.dk/aktuelt/pharma/Documents/2015-%0Aseptember/Pharma09_15_samlet.pdf
8. 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.
9. S HH. Nab-Paclitaxel As a Potential Partner With Checkpoint Inhibitors in Solid Tumors. *Onco Targets Ther* [Internet]. 2017;10:101–12. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L613909792%0Aht%0Atp://dx.doi.org/10.2147/OTT.S122974%0Ahttp://up7af9tu5s.scholar.serialssolutions.com?sid=EMBA%0ASE&sid=EMBASE&issn=11786930&id=doi:10.2147%2FOTT.S122974&atitle=nab->
10. EMA - European Medicines Agency. Product of summary characteristics - Tecentriq. 2018.
11. Amgros. AMGROS Værdisætning af enhedsomkostninger [Internet]. 2019. Available from: <https://www.amgros.dk/media/2223/amgros-vaerdisaetning-af-enhedsomkostninger.pdf>

Høringssvar fra Roche a/s Danmark vedrørende vurdering af den kliniske merværdi for Tecentriq® (atezolizumab) i kombination med nab-paclitaxel til behandling af lokalt fremskreden eller metastatisk triple-negativ brystkræft.

Kære Signe Svendsen,

Roche A/S har modtaget Medicinrådets vurdering af atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel til behandling af lokalt fremskreden eller metastatisk triple negativ brystkræft.

I forbindelse med modtagelsen af vurderingsrapporten af 11. 12.2019 har Roche a/s følgende bemærkninger.

- Roche a/s tager beslutningen om klassificering til efterretning.
- Roche a/s har dog enkelte bemærkninger, da de er vigtige for opfattelsen af behandlingen og for offentligheden generelt.

Bemærkningerne gælder følgende:

Side 6

Det fremgår side 6 i vurderingen, at *"baseret på erfaringer fra DBCG's patologiudvalg vurderer fagudvalget, at det er ca. 50% af de danske patienter, som er PD-L1 positive"*. Der fremgår ikke en reference for denne prævalens, kun at det er baseret på erfaringer. Da denne prævalens påvirker antallet af relevante patienter mener vi, at det er vigtigt at få en reference på netop dette udsagn. Som udgangspunkt for endelig ansøgning har Roche A/S anvendt prævalens på 41%, som er baseret på data fra Schmid P et al. Atezolizumab and Nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. N Engl J Med 2018;379(22): 2108-21. En prævalens af samme størrelsesorden (46%) er senere vist i en retrospektiv opgørelse baseret på tumorblokke fra Impassion130 af Rugo et al. 2019 [Rugo HS, Loi S, Adams S, Schmid P, Schneeweiss A, Barriou CH et al, Annals of Oncology(2019) 30 (supl_5): v851-v934].

Side 12

"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 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."

Med hensyn til dosisreduktion, skal det påpeget, at atezolizumab gives som en fast dosering hver 14. dag, og i henhold til gældende SPC fremgår det, at dosisreduktion af Tecentriq frarådes. Det er muligt at foretage dosisreduktion med hensyn til nab-paclitaxel.

Side 13

Der er med den endelige ansøgning fremsendt 2-års data med hensyn til OS eftersom der på tidspunktet for indsendelse ikke forelå data for en længere opfølgingsperiode. Den opdaterede opgørelse (second interim overall survival analysis of IMpassion130) er imidlertid publiceret i november 2019 (Schmid P et al: Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130: updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncology November 27th 2019).

Side 17

"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."

Roche a/s vil dog anføre, at IMPassion130, som danner grundlag for den aktuelle ansøgning, er baseret på kombination mellem atezolizumab og nab-paclitaxel, som også fremgår af den aktuelt godkendte indikation fra EMA. På nuværende tidspunkt foreligger der derfor ikke data, der kan berettige anvendelse af paclitaxel i kombination med atezolizumab.

Roche A/S er vidende om, at nab-paclitaxel ved sammenligning med paclitaxel til behandling af metastatisk brystkræft har vist effekt af samme størrelse med hensyn til tid til progression og overlevelse [Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, Shaw H, Desai N, Bhar P, et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. J Clin Oncol. 2005;23(31):7794-803],

Den kliniske undersøgelse IMPassion131, der undersøger effekt og sikkerhed af kombination af atezolizumab med paclitaxel, inkluderer patienter i øjeblikket, og det forventes, at de første data vil blive præsenteret under ASCO 2020.

Med venlig hilsen

Roche A/S

Marianne Wigant Andersen
Strategic Access Manager

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, sammenejder 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 \geq 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)

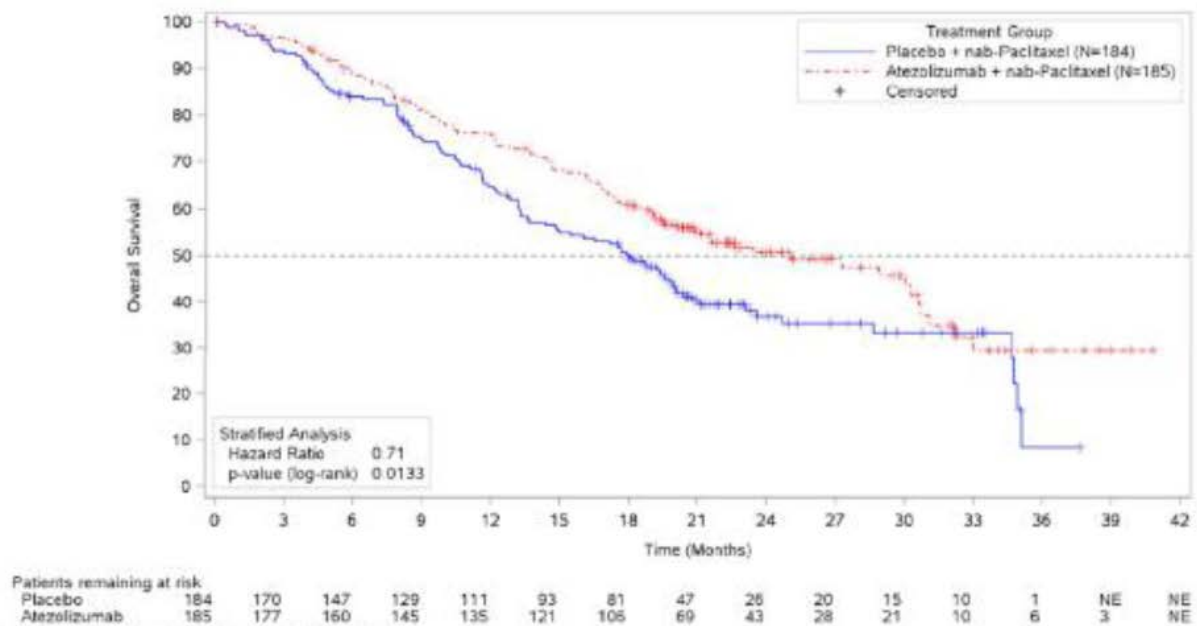
Median overlevelse

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

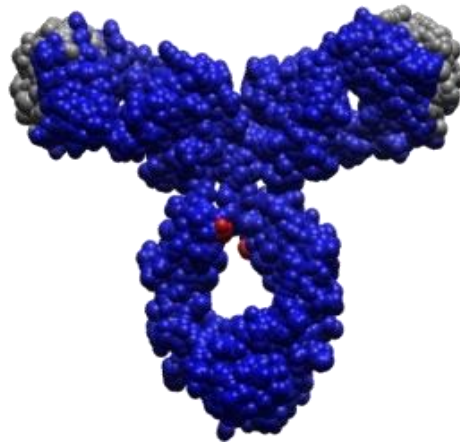
Vurdering af risiko for bias ved Cochranes RoB 2.0 assessment tool

	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.												

APPLICATION FOR THE ASSESSMENT OF TECENTRIQ
(ATEZOLIZUMAB) IN COMBINATION WITH NAB-
PACLITAXEL FOR THE TREATMENT OF
UNRESECTABLE LOCALLY ADVANCED OR
METASTATIC TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER



IgG1 engineered (atezolizumab)

Contents

1	Basic information.....	3
2	Abbreviations.....	4
3	Summary.....	5
4	Breast cancer	6
4.1	Rationale for immune therapy in breast cancer.....	9
4.2	Rationale for the combination of atezolizumab and nab-paclitaxel in the treatment of TNBC.....	10
4.3	Rationale for nab-paclitaxel as comparator	11
5	Literature search.....	12
5.1	Relevant studies	15
5.2	Main characteristics of included study.....	15
6	Clinical questions	16
6.1	Clinical question	16
6.1.1	Presentation of the relevant study.....	16
6.1.2	Results per study	19
7	Comparative analyses.....	21
7.1	Overall survival (OS) – critical outcome.....	21
7.2	Proportion of patients experiencing one or more treatment-related grade 3-4 adverse events – critical outcome.....	22
7.3	Narrative of the adverse events/reactions profile – critical outcome	22
7.4	Health-related quality of life – important outcome	24
8	Other considerations	25
9	References	27
10	Appendices	31
10.1	Literature search.....	31
10.2	Main characteristics of included study.....	34
10.3	Results per study	37

1 Basic information

Table 1. Contact information	
Name	Ole Bruun- Andersen
Title	Scientific Adviser
Area of responsibility	Breast Oncology
Phone	+45 42 14 29 26
E-mail	Ole_bruun.andersen@roche.com
Name	Marianne Wigant Andersen
Title	Strategic Access Manager
Area of responsibility	Market Access, Negotiation
Phone	+ 45 40 90 52 14
E-mail	Marianne.wigant@roche.com

Table 2. Overview of the pharmaceutical	
Proprietary name	Tecentriq® Abraxane
Generic name	Atezolizumab Nab-paclitaxel
Marketing authorization holder in Denmark	Roche a/s
ATC code	L01XC32 (atezolizumab) L01CD01 (nab-paclitaxel)
Pharmacotherapeutic group	Monoclonal antibody (atezolizumab) Antimitotic agent (nab-paclitaxel)
Active substance(s)	Atezolizumab Nab-paclitaxel
Pharmaceutical form(s)	Atezolizumab: Concentrate for solution for infusion Nab-paclitaxel: Powder for solution for intravenous infusion, suspension
Mechanism of action	Atezolizumab targets PD-L1 on tumor-infiltrating immune cells (ICs) or tumour cells (TCs) and prevents its interaction with the PD-1 receptor and B7.1 (CD80). Both interactions can provide inhibitory signals to T-lymphocytes; therefore, their inhibition results in improved anti-tumour activity.
Dosage regimen	TECENTRIQ is administered at a fixed dose of 840 mg by IV infusion once every 2 weeks (q2w; day 1 and 15) until disease progression or unmanageable toxicity. Nab-paclitaxel: 100 mg/m ² IV infusion day 1,8 and 15 of every 28 days regime for 6 cycles or more
Therapeutic indication relevant for assessment (as defined by the European Medicines Agency)	<i>“TECENTRIQ in combination with nab-paclitaxel is indicated for the treatment of adult patients with unresectable locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (TNBC) whose tumors have PD-L1 expression ≥1% and who have not received prior chemotherapy for metastatic disease”.</i>
Other approved therapeutic indications	Tecentriq as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (UC): <ul style="list-style-type: none"> •after prior platinum containing chemotherapy, or •who are considered cisplatin ineligible, and whose tumours have a PD-L1 expression ≥ 5%

	<p>Tecentriq as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic NSCLC after prior chemotherapy. Patients with EGFR mutant or ALK positive NSCLC should also have received targeted therapies before receiving Tecentriq</p> <p>In process in EMA and Medicine Council is as well:</p> <p>Tecentriq, in combination with carboplatin and etoposide, indicated for the first-line treatment of adult patients with ES-SCLC</p>
Will dispensing be restricted to hospitals?	Yes
Combination therapy and/or co-medication	NA
Packaging types, sizes/number of units, and concentrations	Tecentriq: Pack of one vial. One 14 mL vial of concentrate contains 840 mg of atezolizumab. After dilution one mL of solution contains approximately 3.2 mg of atezolizumab for the 840 mg dose
Orphan drug designation	NA

2 Abbreviations

AE	Adverse Event
AESI	Adverse Event of Special Interest
BRCA1/2	Brest Cancer gene 1/2
CI	Confidence interval
C30	Quality of Life Questionnaire-Core 30
DBCG	Danish Breast Cancer Cooperative Group
DOR	Duration of Response
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
EORTC QLQ-BR23	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Breast 23 module
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-
ER	Estrogen receptor
ESMO	European Society for Medical Oncology
FFPE	Formalin-Fixed Paraffin-Embedded
HER2	Human Epidermal growth factor receptor 2
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Health Related Quality of Life
IC	Immune Cell
irRC	Immunerelated Response Criteria
ITT	Intention-to-treat
mBC	Metastatic Breast Bancer
mTNBC	Metastatic Triple-Negative Breast Cancer
NA	Not available
nP	nab-paclitaxel

OS	Overall Survival
ORR	Objective Response Rate
PD-1	Programmed cell death protein 1
PD-L1	Programmed cell death-ligand 1
PFS	Progression Free Survival
PICO	Population, intervention, comparison, outcome
PR	Progesterone receptor
Q2W	Once every 2 week
QoL	Quality of Life
RECIST	Response Evaluation Criterial in Solid Tumors
SAE	Serious Adverse Event
TC	Tumour Cell(s)
TIL	Tumour-Infiltrating Lymphocytes
TNBC	Triple-Negative Breast Cancer

3 Summary

Data in the application is based on the Tecentriq® (atezolizumab) label defined by EMA in adult patients with unresectable or metastatic TNBC with an expression of PD-L1 of $\geq 1\%$ in their tumours and who have not received prior chemotherapy for metastatic disease.

This indication was approved by European Medicines Agency (EMA) the 28th August 2019 [1,1A].

Tecentriq is also approved for several other indications (see table 2 Overview of the pharmaceutical)[1].

The Clinical relevant question is defined as [2]:

What value does atezolizumab offer, in combination with nab-paclitaxel compared with paclitaxel for patients with locally advanced or metastatic triple negative breast cancer?

For the assessment of this, the "critical" outcomes are overall survival (OS) as well as proportion of patients who experience one or more grade 3-4 adverse event and a review and handling of adverse event and the "important" outcome is quality of life (HRQoL) presented with both the absolute and relative values.

The clinical relevant question is addressed by IMPassion130 showing the efficacy and safety of Tecentriq (atezolizumab) in combination with nab-paclitaxel in patients with unresectable or metastatic TNBC [3]. The study is a prospective, randomized, multicenter, double-blinded, placebo-controlled, two-arm Phase III study in patients with unresectable or metastatic TNBC.

The study was designed to compare PFS and OS (the co-primary endpoint) in patients randomised to atezolizumab plus nab-paclitaxel versus nab-paclitaxel plus placebo in the first-line setting. The data presented in the application is based on a clinical cut-off date of April 17, 2018 with a follow-up at 12,9 months (the first interim OS analysis). The clinical cut-off date for the second interim OS analysis was January 2, 2019 with a follow-up at 18,0 months [50].

Based on the clinical data presented in this application, it can be concluded that treatment with Tecentriq in combination with nab-paclitaxel for a subgroup of patients with locally advanced or metastatic triple negative breast cancer and with PD-L1 expression $\geq 1\%$, there is a clinically meaningful increase in effect combined with an acceptable adverse event profile:

- An improvement in the 2 year overall survival (mOS) of 7 months with HR 0.71 (95% CI [0.54, 0.93]) and difference in OS rate is 14% [50]
- The 2 year overall survival rates are 51% in the Atezo+nP arm versus 37% in the comparator arm [43]
- Difference in proportion of patients experiencing grade 3-4 (treatment related) adverse events: 9.5%, 95% (CI [3.24, 15.65]) [43]
- Quality of life data suggest that the addition of atezolizumab to nab-paclitaxel did not have any detrimental effect on patient's global health status [51]

4 Breast cancer

Breast cancer is the most frequently diagnosed cancer and the leading cause of cancer-related death in women worldwide. Breast cancer (International Classification of the Diseases Code: C50) is defined as a malignant growth of cells in the breast tissue. It arises from the epithelium that lines the lactiferous ducts and lobules in the breast and is classified as either in situ carcinoma or invasive breast cancer.

Clinically, breast cancer is divided into three types: hormone receptor positive, human epidermal growth factor 2 (HER2) positive, and triple negative breast cancer. Treatment strategies will depend on the histological classification, and the availability of targeted treatment options.

Improved understanding of the mammary oncogenesis has led to major therapeutic advances and the approval of several drugs targeting cancer cells. These developments include treatments targeting HER2-positive as well as hormone-receptor positive breast cancer. However, the benefits of targeted therapies as evidenced by improvements in survival rates, have eluded patients with TNBC due to the absence of well-defined molecular targets. This leaves TNBC patients with a few treatment options and a high unmet need for better therapeutic options.

Current therapy in Denmark for early TNBC comprises of cytotoxic chemotherapy, which has significant toxicity and although some patients initially respond, a large percentage of patients in the early stage will eventually relapse. In the metastatic setting, after one or two lines of chemotherapy, there is a poor prognosis where meaningful responses are rare and all patients eventually succumb to their disease [4]. Multiple studies have indicated that TNBC is associated with the worst prognosis of all breast cancers [5].

As opposed to patients with localized breast cancer where the primary goal of treatment is curative, treatment of mBC focuses on prolonging the progression free survival (PFS) and OS and improving the quality of life (QoL) through the reduction or stabilization of tumour burden and other cancer-related symptoms [6].

TNBC

TNBC is the term used to describe cancers that lack estrogen- and progesterone-receptor expression and do not overexpress human epidermal growth factor receptor 2 (HER2). TNBC is an extremely aggressive breast cancer. TNBC is a heterogeneous disease not only at the molecular level but also on the pathological and clinical levels. TNBC also has a distinct epidemiology as it is associated with a significantly higher probability of relapse and poorer overall survival compare with other BC subtypes. The tumours are often of high histological grade, typically more aggressive and difficult to treat than hormone-receptor positive tumours.

The lack of estrogen receptor, progesterone receptor and HER-2 receptor precludes the use of targeted therapies in advanced stages [7].

Currently, early TNBC patients undergo combination therapies, consisting of surgery, radiation and chemotherapy. The loco-regional treatment of TNBC includes lumpectomy, breast-conserving surgery, total mastectomy and radiation therapy to the whole breast with or without a boost.

TNBC is not only associated with higher mortality rates (two times higher in patients with TNBC compared to other breast cancer subtypes [9,10]); but also with significantly shorter median time to death as compared to other breast cancer subtypes (4.2 years vs. 6 years) [11]. Furthermore, patients with TNBC have a higher risk of both local and distant recurrence, and metastases are more likely to occur in visceral organs and the brain rather than bones compared to patients with other types of breast cancer [11,12,13,14]. In the early disease setting, this is manifested in a shorter time to recurrence and shorter OS compared to patients with estrogen-driven cancer [15,16,17]. The risk of relapse and death for TNBC is at its highest during the first 3-5 years from diagnosis [12,13]. For stage III/IV TNBC, the 5-year survival is 30% compared vs 60% for other subtypes [18].

Metastatic TNBC is associated with a more aggressive clinical course with other BC subtypes. mTNBC represent a challenge because the disease is associated with a higher frequency of progression, shorter PFS and poorer OS. [7]

The proportion of mTNBC patients achieving a pathological complete response after treatment with modern adjuvant or neoadjuvant chemotherapy range from 30-45 % [12]. Median overall survival is approximately 13 months in TNBC [18,19]. This survival rate in TNBC should be seen in contrast to the increase in median OS of 15,7 months seen with metastatic HER2-positive disease [20].

Mono-chemotherapy in the first-line treatment of patients with mTNBC is associated with an objective response rate (ORR) of 25-35%, a median PFS of less than 6 months and a median OS of 18 months or less [3,7].

TNBC in Denmark

In Denmark, nearly 4700 new cases of breast cancer are diagnosed each year [21], of these, 95% are early breast cancer stages 1,2 or 4. Of these 4465 patients 27 % will have recurrence from early breast cancer, and another 5% will present with de novo metastatic disease [6]. This is also confirmed by Danish Specialists [22]. Of this group, (which constitutes 1440 patients per year) 20% will have experienced a relapse (mTNBC = 288 patients) [22]. With a PD-L1 testing compliance of 90 % this gives 260 patients [22] and in testing for PD-L1 40% of these patients will be positive [3] meaning 104 patients who are PD-L1 positive mTNBC and eligible for treatment with atezolizumab. However, based on clinical input from the Danish experts [22], there are patients who are not eligible for taxane therapy as they have experienced a relapse within 12 months. For this reason, they are offered another treatment, often Capecetabin or Epirubicin. (see figure 1)

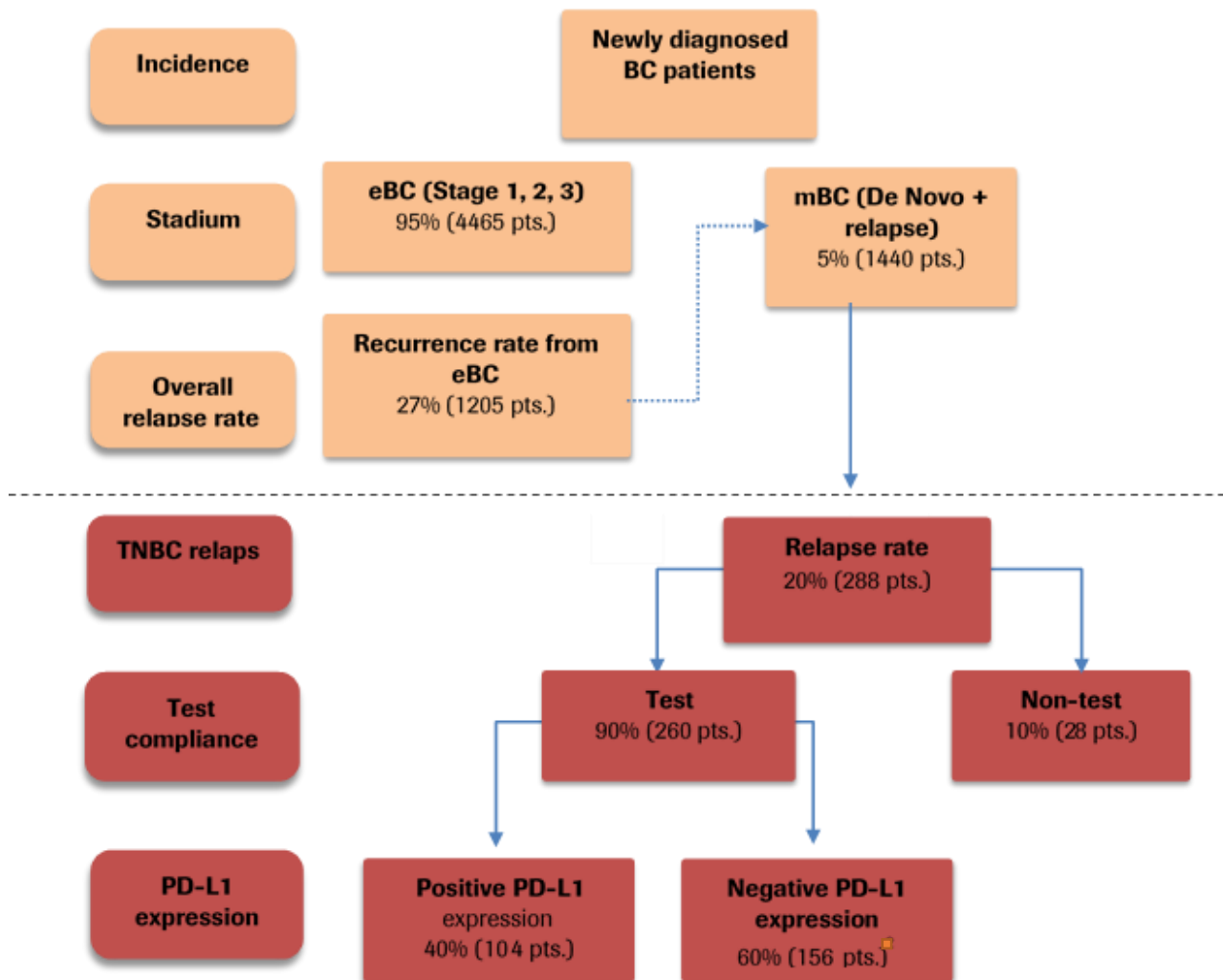


Figure 1: Triple-Negative Breast Cancer patients in Denmark, 2019

Danish Event-rate

Unfortunately, a more precise estimate of the event-rate cannot be provided as there is no published Danish data available. Given this, and based on discussion with Danish experts, the most appropriate approach is to use the event rate of the comparator in the clinical trial IMpassion130. In the current trial the mOS rate in the comparator arm is 18 months, and a recent publication of real world data from Germany has shown a mOS in metastatic breast cancer treated with nab-paclitaxel of 15.6 months (95% CI [14,2-17,2]) [23,24,25]. The 18 month used in the comparative analysis as the efficacy in the comparator arm therefore should be justified.

Quality of life considerations

As mTNBC is not curable with currently available therapies, the main goals of treatment are to prolong survival and maintain patients' health-related quality of life (HRQoL; [26]). Much of the distress experienced by newly diagnosed mTNBC patients results from toxicity associated with treatment. Balancing the efficacy benefits of add-on therapy with the side-effects of cytotoxic chemotherapy and its impact on patients is of paramount importance. Ideally, improvements in efficacy should not compromise patients' quality of life

(QoL) or their ability to carry out activities of daily living [26,27,28]. Thus, there is a high unmet need for new agents with novel mechanisms of action which can be combined with chemotherapy.

4.1 Rationale for immune therapy in breast cancer

The treatment of breast cancer has largely been driven by identifying cellular pathway alterations within tumours such as overexpression of estrogen receptor or HER2 which both drive tumour growth. In contrast, whether the immune system can recognize a tumour reflects the interplay between the tumour and the surrounding microenvironment. The challenge of harnessing the immune system to target cancer, and in particular breast cancer, has been to recognize which cellular features stimulate an immune response [29]. Traditionally, breast cancer has not been regarded as a typical immunogenic tumour. However, accumulating data has shown tumour-infiltrating lymphocytes (TILs) to be present in the BC tissues with a positive outcome in both the early-stage and the advanced disease setting in HER2-positive breast cancer and TNBC. TILs have also been shown to predict response to checkpoint inhibition [29].

Activation of cytotoxic T-cells to promote an anti-tumoral immune response is the primary goal of immune checkpoint inhibition. PD-1 receptors are found on the surface of both mature and immature T-cells and act in an opposite manner to T-cell receptors to regulate T-cell activation and maintain tolerance. Programmed death ligands (PD-L1, PD-L2) are present on various hematopoietic cells as well as vascular endothelial cells, epithelia amongst others, and their expression can be induced by cytokines. During normal T-cell activation and expansion, interaction between PD-1 and PD-L1 inhibits the expansion of self-reactive T-cells by inducing apoptosis. However, many cancers upregulate the expression of PD-L1, allowing those cells to evade the host immune response by inactivating T-cells directed against the tumor cells. Checkpoint inhibitors bind to the receptors which allows for increased T-cell activation and expansion [30].

In an exploratory analysis, biomarkers were analyzed in pretreatment biopsies from patients included in IMpassion130 [31]. The investigators assessed the expression of PD-L1 on immune cells, tumour cells and intratumoral CD8+ T-cells. The results of this analysis showed that the PFS and OS benefit was observed in patients with a PD-L1 IC of $\geq 1\%$. PD-L1 expression on tumour cells did not provide additional information beyond PD-L1 immune cell status. A benefit was seen in patients with TIL+ tumours only if their tumours were also PD-L1 positive in immune cells.

A consistent clinical benefit with atezolizumab + nab-paclitaxel was observed across all PD-L1+ subgroups [31].

The programmed death-ligand 1 (PD-L1)/programmed death protein-1 (PD-1) pathway is a promising new therapeutic target in patients with advanced tumours. PD-L1 expression in breast cancer is more prevalent in tumour-infiltrating immune cells than in tumour cells [30]. Breast cancer specimens with expression of PD-L1 in tumour cells usually also have expression of this protein in immune cells [8].

Atezolizumab selectively targets PD-L1 to prevent interaction with the receptors PD-1 and B7-1, a co-stimulatory cell-surface antigen, reversing T-cell suppression. The activity of atezolizumab as a single agent in patients with mTNBC is described above [31].

Chemotherapy may enhance tumour-antigen release and anti-tumour responses to immune checkpoint inhibition. Taxanes in particular may additionally promote dendritic-cell activity [3].

Atezolizumab mode of action

Atezolizumab directly and selectively binds to PD-L1, thus preventing it from binding to its receptors PD-1 and B7.1, both of which function as inhibitory receptors expressed on activated T-cells and other immune cells. Interference of the PD-L1:PD-1 and PD-L1:B7.1 interactions may enhance the magnitude and quality of the tumour-specific T-cell response through increased T-cell priming, expansion, and/or effector function [1].

4.2 Rationale for the combination of atezolizumab and nab-paclitaxel in the treatment of TNBC

While some patients experience durable clinical benefit, the observation of relatively modest response rates with immune checkpoint inhibitor monotherapy in patients with mTNBC has generated interest in the potential for combination therapy with cytotoxic chemotherapy agents [32,33,34].

Chemotherapy can result in the release of tumour antigens that may elicit anti-tumour immunity, enhance the antigenicity of cancer cells by increasing major histocompatibility complex (MHC) expression, increase PD-L1 expression on tumour cells and increase CD8+ tumour infiltrating lymphocytes (TILS) [35-39].

Nab-paclitaxel was selected as the combination partner since it is unique among the taxanes in that it does not require co-administration with steroids. This was considered important for the first definitive study of atezolizumab in breast cancer, because it was hypothesized that the immunosuppressive effects of steroids could potentially inhibit the immune-mediated antitumour activity of atezolizumab as described in recent studies [40,41]. The rationale was further substantiated by results from a phase Ib study that demonstrated that atezolizumab plus nab-paclitaxel was tolerable and had promising activity in mTNBC [42].

PD-L1 testing in IMpassion130

In patients who submitted multiple pre-treatment FFPE tumor tissue samples for PD-L1 evaluation, the highest PD-L1 score was used for classification and randomization. PD-L1 scoring was based on PD-L1-expressing immune cells as percentage of tumour area: IC3 ($\geq 10\%$), IC2 ($\geq 5\%$ and $< 10\%$), IC1 ($\geq 1\%$ and $< 5\%$), and IC0 ($< 1\%$). In this study, PD-L1 expression on tumour-infiltrating immune cells (IC) was evaluated.

This strategy was based on observations that PD-L1 expression on IC is more prevalent than that on tumour cells in breast cancer and since PD-L1 on tumour cells is usually expressed in samples that express PD-L1 on IC. A phase 1 study evaluating single-agent atezolizumab in mTNBC found that patients whose tumours were PD-L1 IC1/2/3 had numerically higher ORR and longer OS compared with patients whose tumours were PD-L1 IC0 [43].

PD-L1 status was scored according to the criteria described below (1A)

Description of IHC Scoring Criteria	PD-L1 Expression Level
Tumor-infiltrating immune cells (ICs)	
Absence of any discernible PD-L1 staining OR presence of discernible PD-L1 staining of any intensity in ICs covering < 1% of tumor area occupied by tumor cells, associated intratumoral, and contiguous peri-tumoral desmoplastic stroma	IC0
Presence of discernible PD-L1 staining of any intensity in ICs covering between $\geq 1\%$ and $< 5\%$ of tumor area occupied by tumor cells, associated intratumoral, and contiguous peri-tumoral desmoplastic stroma	IC1
Presence of discernible PD-L1 staining of any intensity in ICs covering between $\geq 5\%$ and $< 10\%$ of tumor area occupied by tumor cells, associated intratumoral, and contiguous peri-tumoral desmoplastic stroma	IC2
Presence of discernible PD-L1 staining of any intensity in ICs covering $\geq 10\%$ of tumor area occupied by tumor cells, associated intratumoral, and contiguous peri-tumoral desmoplastic stroma	IC3

IC=tumor-infiltrating immune cell; PD-L1=programmed death-ligand 1.

4.3 Rationale for nab-paclitaxel as comparator

Taxanes are widely used chemotherapy agents in the treatment of solid tumours. It is well-known that taxanes inhibit cell division but in addition they can activate macrophages to mediate direct cytotoxicity against tumour cells [44]. Taxanes may also provide long-term immune benefits, have been shown to increase tumour-infiltrating lymphocytes, and have demonstrated a positive effect on T-cell proliferation and natural killer-mediated tumour-cell lysis in breast cancer tumours. Paclitaxel may be a particularly strong immune stimulant, as it is able to both activate CD8+ T-cells and reduce immunosuppressive cells, such as regulatory T-cells.

Data from a non-interventional study evaluating the efficacy and safety of nab-paclitaxel in patients with metastatic breast cancer showed a median OS of 15.6 months [23].

Steroids are frequently used in patients with metastatic cancers, but they could be detrimental for patients treated with immune checkpoint inhibitors. The association between early use of steroids, clinical outcomes and peripheral immune blood cells modulation has been assessed in patients with metastatic non-small cell lung cancer treated with checkpoint inhibitors [4]. This publication showed that the use of steroids should be discouraged during the first 4 weeks of checkpoint inhibitor treatment. The result is in accordance with results by Arbour KC et al. [40] who has shown that baseline corticoid usage of $\geq 10\text{mg}$ of prednisolone equivalent was associated with poorer outcomes in patients with non-small cell lung cancer treated with checkpoint inhibitors [40].

The results from these two publications above support the use of a steroid-sparing chemo regimen although at present there is no data to suggest a similar effect in TNBC. However, as the mode of action is independent of indication or tumour type it is fair to extrapolate these results from lung cancer to TNBC.

Effect parameters

Checkpoint inhibitors have been approved to treat a number of malignancies, and response patterns with varying effects on PFS have been reported for this class of drugs. Across trials, correlation between change in PFS and the change in OS was not significant in terms of medians and gains in medians, but HRs were significantly correlated. The protective effects of treatment were greater for OS than for PFS. The most important clinical outcome that can be observed among new cancer drugs is an improvement in OS when compared with current therapies. Improvements in OS can take time to recognize and can be contaminated by the crossover of post-progression therapies. PFS is therefore often used as a surrogate for OS, but PFS has also been criticized as unreliable in some circumstances, as progression is defined as an increase in tumour size beyond an arbitrary cut-off and is prone to bias [46].

5 Literature search

The protocol version 1.1 12th July 2019 [2] is used as guide in relation to the relevance of performing a literature search. As the publications are not containing the quality of life data and as these data are not published yet, there has been a systematic literature search. Electronic search was made in MEDLINE (via PubMed) and in CENTRAL (via Cochrane Library). The search contains terms descriptive of the area as described in search strings Appendix 1 protocol v. 1.1. Pharmaceutical / comparator generic and trade names have been sought.

Search period covered: 2006 to 2019

After removal of any duplicates two employees independent of each other screened all references on title level and abstract level according to established in and exclusion criteria (see Table 6) in reference management tool, and full text references were selected for review. In case of uncertainty as to whether a reference by title and abstract level met the criteria for entry and exit, these references were selected for full text review. In the event of any disagreement, it was agreed that a third party (medical peer) would be involved. Then full text references were read by Medical Manager. Excluded full text references with justification appear from separate appendix (see Appendices table 6). The full searches and selection appear from the PRISMA flow charts (see Appendices).

Hand-searched literature has been included, all together 2 abstracts. This literature is provided through Roche Medical Information.

Searched literature is included in the PRISMA flow diagram (Appendices).

Search date: Search made on July 12, 2019 was made in PubMed / MEDLINE and July 12, 2019 in CENTRAL/Cochrane Library.

Databases and search strategy

Search strategy MEDLINE and CENTRAL according to Protocol version 1.1. [2]

Search Builder MEDLINE:

Search	Add to builder	Query	Items found
#21	Add	Search (((((((Breast neoplasms[mh]) OR (((breast[tiab] OR breasts[tiab] OR mammary[tiab]))) AND ((cancer[tiab] OR adenocarcinoma[tiab] OR adenocarcinomas[tiab] OR carcinoma[tiab] OR carcinomas[tiab] OR tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour[tiab] OR tumours[tiab] OR neoplasm [tiab] OR neoplasms[tiab]))) AND (((Triple Negative Breast Neoplasms[mh]) OR ((hormone receptor negative[tiab] OR triple negative[tiab]))) OR (((HER-2[tiab] OR HER2[tiab] OR epidermal growth factor receptor 2[tiab]) AND (estrogen receptor*[tiab] OR ER[tiab]) AND (progesterone receptor*[tiab] OR PR [tiab]) AND negative[tiab]))) AND (((mTNBC[tiab] OR metastatic[tiab] OR metastas*[tiab] OR advanced[tiab])) OR Neoplasm Metastasis[mh])) AND (((atezolizumab[nm] OR atezolizumab[tiab] OR Tecentriq*[tiab])) OR ((30-nm albumin-bound paclitaxel[nm] OR nab-paclitaxel[tiab] OR Paclitaxel[mh] OR paclitaxel[tiab] OR Onxol*[tiab] OR Paxene*[tiab] OR Praxel*[tiab] OR Taxol*[tiab] OR Anzatax* [tiab]))) NOT ((Animals[mh] NOT Humans[mh]))) AND ((("Randomized Controlled Trial"[pt] OR "Controlled Clinical Trial"[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR "Clinical Trials as Topic"[mh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[tj]))	68
#20	Add	Search ("Randomized Controlled Trial"[pt] OR "Controlled Clinical Trial"[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR "Clinical Trials as Topic"[mh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial [tj])	1270706
#19	Add	Search (((((((Breast neoplasms[mh]) OR (((breast[tiab] OR breasts[tiab] OR mammary[tiab]))) AND ((cancer[tiab] OR adenocarcinoma[tiab] OR adenocarcinomas[tiab] OR carcinoma[tiab] OR carcinomas[tiab] OR tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour[tiab] OR tumours[tiab] OR neoplasm [tiab] OR neoplasms[tiab]))) AND (((Triple Negative Breast Neoplasms[mh]) OR ((hormone receptor negative[tiab] OR triple negative[tiab]))) OR (((HER-2[tiab] OR HER2[tiab] OR epidermal growth factor receptor 2[tiab]) AND (estrogen receptor*[tiab] OR ER[tiab]) AND (progesterone receptor*[tiab] OR PR [tiab]) AND negative[tiab]))) AND (((mTNBC[tiab] OR metastatic[tiab] OR metastas*[tiab] OR advanced[tiab])) OR Neoplasm Metastasis[mh])) AND (((atezolizumab[nm] OR atezolizumab[tiab] OR Tecentriq*[tiab])) OR ((30-nm albumin-bound paclitaxel[nm] OR nab-paclitaxel[tiab] OR Paclitaxel[mh] OR paclitaxel[tiab] OR Onxol*[tiab] OR Paxene*[tiab] OR Praxel*[tiab] OR Taxol*[tiab] OR Anzatax* [tiab]))) NOT ((Animals[mh] NOT Humans[mh]))	299
#18	Add	Search (Animals[mh] NOT Humans[mh])	4598850
#17	Add	Search (((((((Breast neoplasms[mh]) OR (((breast[tiab] OR breasts[tiab] OR mammary[tiab]))) AND ((cancer[tiab] OR adenocarcinoma[tiab] OR adenocarcinomas[tiab] OR carcinoma[tiab] OR carcinomas[tiab] OR tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour[tiab] OR tumours[tiab] OR neoplasm [tiab] OR neoplasms[tiab]))) AND (((Triple Negative Breast Neoplasms[mh]) OR ((hormone receptor negative[tiab] OR triple negative[tiab]))) OR (((HER-2[tiab] OR HER2[tiab] OR epidermal growth factor receptor 2[tiab]) AND (estrogen receptor*[tiab] OR ER[tiab]) AND (progesterone receptor*[tiab] OR PR [tiab]) AND negative[tiab]))) AND (((mTNBC[tiab] OR metastatic[tiab] OR metastas*[tiab] OR advanced[tiab])) OR Neoplasm Metastasis[mh])) AND (((atezolizumab[nm] OR atezolizumab[tiab] OR Tecentriq*[tiab])) OR ((30-nm albumin-bound paclitaxel[nm] OR nab-paclitaxel[tiab] OR Paclitaxel[mh] OR paclitaxel[tiab] OR Onxol*[tiab] OR Paxene*[tiab] OR Praxel*[tiab] OR Taxol*[tiab] OR Anzatax* [tiab])))	302
#16	Add	Search (((atezolizumab[nm] OR atezolizumab[tiab] OR Tecentriq*[tiab])) OR ((30-nm albumin-bound paclitaxel[nm] OR nab-paclitaxel[tiab] OR Paclitaxel[mh] OR paclitaxel[tiab] OR Onxol*[tiab] OR Paxene*[tiab] OR Praxel*[tiab] OR Taxol*[tiab] OR Anzatax*[tiab]))	37933

#15	Add	Search (30-nm albumin-bound paclitaxel[nm] OR nab-paclitaxel[tiab] OR Paclitaxel[mh] OR paclitaxel [tiab] OR Onxol*[tiab] OR Paxene*[tiab] OR Praxel*[tiab] OR Taxol*[tiab] OR Anzatax*[tiab])	37265
#14	Add	Search (atezolizumab[nm] OR atezolizumab[tiab] OR Tecentriq*[tiab])	701
#13	Add	Search (((Breast neoplasms[mh] OR (((breast[tiab] OR breasts[tiab] OR mammary[tiab]))) AND ((cancer[tiab] OR adenocarcinoma[tiab] OR adenocarcinomas[tiab] OR carcinoma[tiab] OR carcinomas[tiab] OR tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour[tiab] OR tumours[tiab] OR neoplasm [tiab] OR neoplasms[tiab]))) AND (((Triple Negative Breast Neoplasms[mh] OR ((hormone receptor negative[tiab] OR triple negative[tiab]))) OR (((HER-2[tiab] OR HER2[tiab] OR epidermal growth factor receptor 2[tiab]) AND (estrogen receptor*[tiab] OR ER[tiab]) AND (progesterone receptor*[tiab] OR PR [tiab]) AND negative[tiab]))) AND (((mTNBC[tiab] OR metastatic[tiab] OR metastas*[tiab] OR advanced[tiab]))) OR Neoplasm Metastasis[mh])	5292
#12	Add	Search (((mTNBC[tiab] OR metastatic[tiab] OR metastas*[tiab] OR advanced[tiab]))) OR Neoplasm Metastasis[mh]	868163
#11	Add	Search Neoplasm Metastasis[mh]	194884
#10	Add	Search (mTNBC[tiab] OR metastatic[tiab] OR metastas*[tiab] OR advanced[tiab])	801981
#9	Add	Search ((Triple Negative Breast Neoplasms[mh] OR ((hormone receptor negative[tiab] OR triple negative[tiab]))) OR (((HER-2[tiab] OR HER2[tiab] OR epidermal growth factor receptor 2[tiab]) AND (estrogen receptor*[tiab] OR ER[tiab]) AND (progesterone receptor*[tiab] OR PR[tiab])) AND negative [tiab]))	13180
#8	Add	Search (((HER-2[tiab] OR HER2[tiab] OR epidermal growth factor receptor 2[tiab]) AND (estrogen receptor*[tiab] OR ER[tiab]) AND (progesterone receptor*[tiab] OR PR[tiab])) AND negative[tiab]))	3076
#7	Add	Search (hormone receptor negative[tiab] OR triple negative[tiab])	11503
#6	Add	Search Triple Negative Breast Neoplasms[mh]	3867
#5	Add	Search (Breast neoplasms[mh] OR (((breast[tiab] OR breasts[tiab] OR mammary[tiab]))) AND ((cancer [tiab] OR adenocarcinoma[tiab] OR adenocarcinomas[tiab] OR carcinoma[tiab] OR carcinomas[tiab] OR tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour[tiab] OR tumours[tiab] OR neoplasm[tiab] OR neoplasms [tiab]))	403206
#4	Add	Search (((breast[tiab] OR breasts[tiab] OR mammary[tiab]))) AND ((cancer[tiab] OR adenocarcinoma [tiab] OR adenocarcinomas[tiab] OR carcinoma[tiab] OR carcinomas[tiab] OR tumor[tiab] OR tumors [tiab] OR tumour[tiab] OR tumours[tiab] OR neoplasm[tiab] OR neoplasms[tiab]))	352851
#3	Add	Search (cancer[tiab] OR adenocarcinoma[tiab] OR adenocarcinomas[tiab] OR carcinoma[tiab] OR carcinomas[tiab] OR tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour[tiab] OR tumours[tiab] OR neoplasm [tiab] OR neoplasms[tiab])	2920780
#2	Add	Search (breast[tiab] OR breasts[tiab] OR mammary[tiab])	455402
#1	Add	Search Breast neoplasms[mh]	278254

Search Builder CENTRAL:

-	+	#1	[mh "Breast Neoplasms"]	S	MeSH	Limits	11712
-	+	#2	((breast* OR mammary) near/3 (cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma*)):ti,ab,kw			Limits	34553
-	+	#3	#1 OR #2			Limits	34554
-	+	#4	("hormone receptor negative" OR "triple negative"):ti,ab,kw			Limits	1350
-	+	#5	((("HER 2" OR HER2 OR "epidermal growth factor receptor 2") near/3 negative):ti,ab AND (("estrogen receptor*" OR ER) near/3 negative):ti,ab AND (("progesterone receptor*" OR "PR") near/3 negative):ti,ab			Limits	76
-	+	#6	#4 OR #5			Limits	1380
-	+	#7	(mTNBC OR metastatic OR metastas* OR advanced):ti,ab,kw			Limits	76787
-	+	#8	#3 AND #6 AND #7			Limits	760
-	+	#9	(atezolizumab OR Tecentriq*):ti,ab,kw			Limits	468
-	+	#10	(nab-paclitaxel OR paclitaxel OR Onxol* OR Paxene OR Praxel OR Taxol* OR Anzatax*):ti,ab,kw			Limits	9038
-	+	#11	#9 OR #10			Limits	9396
-	+	#12	#8 AND #11			Limits	240
-	+	#13	("conference abstract" OR review):pt			Limits	175185
-	+	#14	NCT*:au			Limits	139230
-	+	#15	("clinicaltrials gov" OR trialsearch):so			Limits	256664
-	+	#16	#13 OR #14 OR #15			Limits	431913
-	+	#17	#12 NOT #16			Limits	63
-	+	#18	#17 NOT "Pubmed":an			Limits	27

5.1 Relevant studies

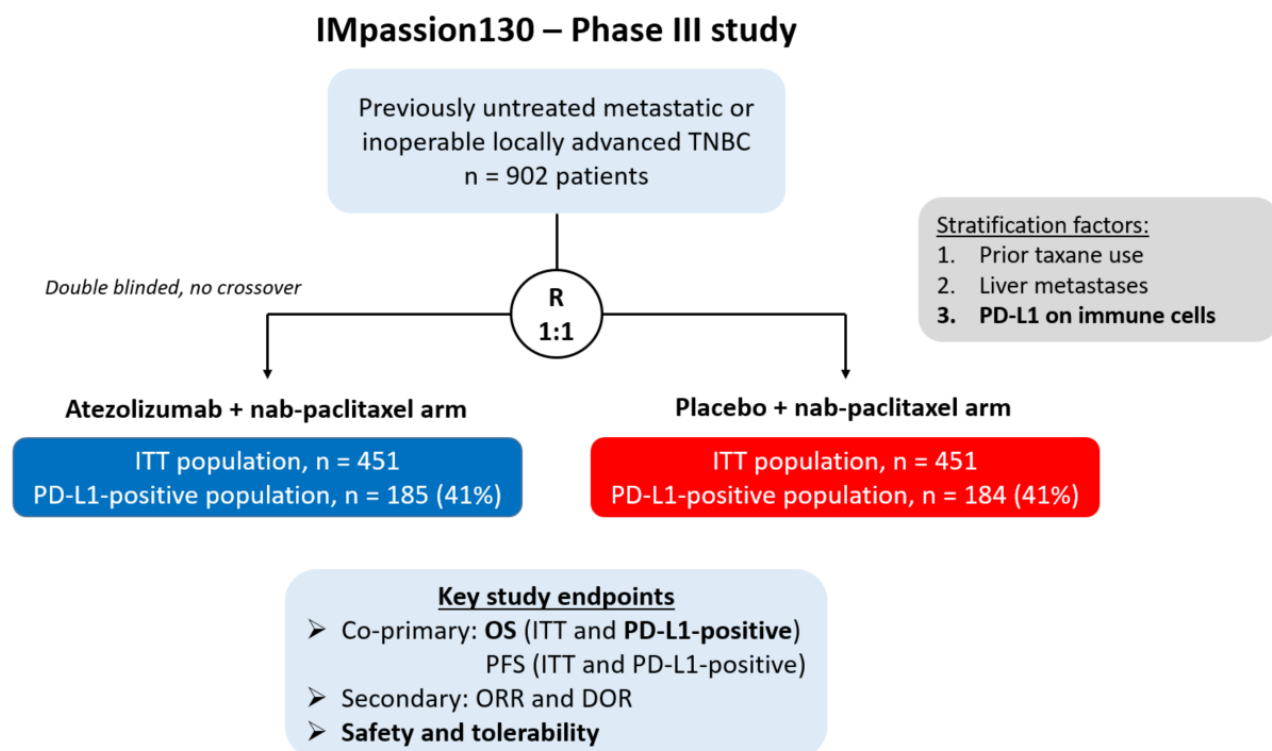
Reference (title, author, journal, year)	Trial name	NCT number	Dates of study (start and expected completion date)	Relevant for clinical question
Schmid P. et al: "Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer" N Engl J Med 2018;379 (22): 2108-21[3]	IMpassion130	02425891	June 2015 - April 2020	1

5.2 Main characteristics of included study

IMpassion130 [3]

This application is supported by one pivotal, phase III study. The study is a double-blind, two-arm phase III international, multicenter, randomized, placebo-controlled, NCT02425891 (hereinafter referred to as IMpassion130), which was conducted to evaluate the efficacy and safety of atezolizumab in combination with nab-paclitaxel compared with placebo plus nab-paclitaxel in patients with locally advanced or metastatic TNBC, who did not receive prior chemotherapy for metastatic breast cancer. The trial was initially planned to enroll 350 patients evaluating PFS as the primary endpoint. Subsequently, a protocol amendment increased the sample size to ≤900 patients to support the promotion of overall survival from a secondary endpoint to a co-primary endpoint. The statistical methods were modified accordingly. For additional information, please refer to Supplementary Appendix [43].

Figure 2. Overview of the IMpassion130 study



6 Clinical questions

6.1 Clinical question

What value does atezolizumab offer, in combination with nab-paclitaxel compared with paclitaxel for patients with locally advanced or metastatic triple negative breast cancer?

6.1.1 Presentation of the relevant study

The Secretariat has investigated whether one or more peer-reviewed published full-text articles exist, where atezolizumab in combination with nab-paclitaxel has been compared directly with paclitaxel or docetaxel. The Secretariat did not find this, but instead found an article comparing atezolizumab in combination with nab-paclitaxel with nab-paclitaxel [3]. Effectively, nab-paclitaxel and paclitaxel are considered as equals, which is why the study Impassion130 can be used to answer the protocol [2].

IMpassion130 is a randomized, double-blind, two-arm, placebo controlled phase III trial of atezolizumab in combination with nab-paclitaxel versus placebo in combination with nab-paclitaxel in patients with locally advanced or metastatic triple negative breast cancer.

Current treatment options for TNBC are limited to surgery, radiotherapy and chemotherapy in the adjuvant setting and chemotherapy in the advanced setting. Mono-chemotherapy is recommended by Danish as well as international guidelines [47,48]. Once metastatic disease is diagnosed, the disease becomes incurable. The median overall survival for patients is in the order of 18 months or less [3,7].

Eligible patients were 18 years of age or older and had metastatic or unresectable locally advanced, histologically confirmed triple-negative breast cancer which was defined as lack of estrogen- and progesterone-receptor expression and no overexpression of HER2, as defined by the American Society of Clinical Oncology as evaluated by local institutions. PD-L1 expression was assessed on the basis of a representative tumour specimen which could be either a formalin-fixed, paraffin-embedded archival or fresh pre-treatment relapsed-disease tumour tissue.

Patients were eligible to receive taxane monotherapy and had received no previous chemotherapy or targeted therapy for metastatic triple-negative breast cancer. Patients could have received radiation therapy and previous chemotherapy in the context of curative therapy including taxanes provided therapy was completed ≥ 12 months before randomization were allowed.

Other inclusion criteria were presence of measurable disease according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), v1.1, an ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performance-status score of 0 or 1 as well as adequate hematologic and organ function.

Key exclusion criteria were untreated central nervous system disease. Patients with asymptomatic treated CNS metastases were allowed. A history of autoimmune disease, previous immune checkpoint-targeting therapies, recent treatment with a systemic immune stimulatory agent (received within the previous 4 weeks or 5 half-lives of the drug, whichever was shorter), and the use of systemic glucocorticoid or immunosuppressive medications were also exclusion criteria. Full eligibility criteria may be found in Supplementary Material Protocol [49].

Patients were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive atezolizumab plus nab-paclitaxel or placebo plus nab-paclitaxel. Stratification factors were the presence or absence of liver metastases, use or non-use of neoadjuvant or adjuvant taxane treatment, and PD-L1 expression on tumor-infiltrating immune cells as a percentage of tumour area (<1% [PD-L1 negative] vs. ≥1% [PD-L1 positive]) according to immune histochemical testing. The trial sponsor, site personnel, and patients were unaware of patients' PD-L1 status.

Patients were treated with atezolizumab at a dose of 840 mg or placebo administered intravenously on days 1 and 15, and they received nab-paclitaxel at a dose of 100 mg/m² of body-surface administered intravenously on day 1, 8 and 15 of every 28th day cycle. Patients received treatment until progression according to RECIST v1.1, or an unmanageable level of toxic effects occurred. If no toxic effects occurred, nab-paclitaxel was to be administered for six cycles or more. In the absence of disease progression, the discontinuation of atezolizumab or placebo or of nab-paclitaxel (owing to toxic effects) could occur independently. Dose reductions of atezolizumab or placebo were not permitted. Pre-specified dose reductions of nab-paclitaxel were permitted in order to manage the toxic effects of chemotherapy.

Tumour imaging occurred at baseline and every 8 weeks for 12 months and followed by every 12 weeks. Follow-up for survival occurred every 3 months after the discontinuation of the intervention.

The two primary efficacy endpoints, investigator-assessed progression-free (PFS) and overall survival (OS), were evaluated both in the intention-to-treat population (ITT), which included all patients who had undergone randomization, and the sub-group of patients with PD-L1 positive tumours defined as expression on tumour-infiltrating immune cells ≥1% [PD-L1-positive subgroup].

In patients who submitted multiple pre-treatment FFPE tumor tissue samples for PD-L1 evaluation, the highest PD-L1 score was used for classification and randomization.

Table 4. Key demographic data, baseline disease characteristics and stratification factors

Population	Intention-to-Treat Population		PD-L1-Positive Population	
	Atezolizumab + nab-paclitaxel (n = 451)	Placebo + nab-paclitaxel (n = 451)	Atezolizumab + nab-paclitaxel (n = 185)	Placebo + nab-paclitaxel (n = 184)
Age, median, range (years)	55 (20 – 82)	56 (26 – 86)	53 (26 – 82)	53 (28-85)
Distribution (%)				
18-40yr	63 (14.0)	51 (11.3)	31 (16,8)	24 (13,0)
41-64yr	284 (63.0)	285 (63.2)	111 (60.0)	117 (63,6)
≥ 65 years	104 (23.1)	115 (25.5)	43 (23,2)	43 (23,4)
Female sex (%)	99.3 %	99.8 %	99.5 %	100 %
Race or ethnic group, n (%)				
White	308 (68.3)	301 (66.7)	125 (67.6)	129 (70.1)
Asian	85 (18.8)	76 (16.9)	38 (20.5)	28 (15.2)
Black	26 (5.8)	33 (7.3)	9 (4.9)	14 (7.6)
Native American	17 (3.8)	23 (5.1)	8 (4.3)	9 (4.9)
Hawaiian or other Pacific Islander	1 (0.2)	0	0	0
Multiple	2 (0.4)	3 (0.7)	0	0
Unknown	12 (2.7)	15 (3.3)	5 (2.7)	4 (2.2)
ECOG performance status score no. / 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
Metastatic disease no. / n (%)	404/450 (89.8)	408/450 (90.7)	162/185 (87.6)	159/183 (86.9)
No of sites of metastatic disease – no / n (%)				
0-3	332/450 (73.8)	341/449/449 (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)
Site of metastatic disease				
Liver - n (%)	126 (27.9)	118 (26.2)	44 (23.8)	39 (21.2)
Bone – n (%)	145 (32.2)	141 (31.3)	54 (29.2)	49 (26.6)
Brain – n (%)	30 (6.7)	31 (6.9)	15 (8.1)	11 (6.0)
Lung – n (%)	226 (50.1)	242 (53.7)	86 (46.5)	98 (53.3)
Lymph node only – n (%)	33/450 (7.3)	23/449 (5.1)	18/185 (9.7)	13/183 (7.1)
Previous therapy – n (%)				
Neo adjuvant or adjuvant therapy	284 (63,0)	286 (63,4)	125 (67.6)	117 (63,6)
Taxane	231 (51,2)	230 (51.0)	96 (51,9)	94 (51.1)
Anthracycline	243 (53.9)	242 (53.7)	109 (58.9)	101 (54.9)

6.1.2 Results per study

IMpassion130

The population in the study is representative of the population seen in Danish practice based upon expert statements from Danish oncologists. Regarding the choice of comparator, nab-paclitaxel (the comparator in the study) is regarded as equal to paclitaxel, as stated by the Medicine Council in the protocol version 1.1. [2]. In line with the clinical question, efficacy results will only be reported on the PD-L1-positive population while safety outcomes will be reported on the ITT population, to provide additional safety data. The safety outcomes can reasonably be expected to be similar in the PD-L1-positive and ITT populations.

The results for each outcome relevant for the clinical question are briefly presented in this section. For further descriptions, absolute and relative risk calculations, and data sources see appendix table 9.

Overall survival

In the protocol the Medicine Council has requested 3-year overall survival rate data, however this data is not yet available. We report 2-year overall survival data from the most recent interim analysis, published in May 2019 (abstract presented at ASCO 2019) and included in the EPAR [50,1A]. Online publication is expected Q3 2019.

In the PD-L1-positive population 185 patients were randomized to the atezolizumab + nab-paclitaxel arm while 184 patients were randomized to the placebo + nab-paclitaxel arm. Median overall survival at the second interim analysis was 25.0 months in the atezolizumab + nab-paclitaxel arm and 18.0 months in the placebo + nab-paclitaxel arm (HR 0.71; CI 0.54-0.93). In the same population 2-year overall survival rate was 51% in the atezolizumab + nab-paclitaxel arm and 37% in the placebo + nab-paclitaxel arm.

Below is provided the Kaplan-Meier curves of the overall survival in the PD-L1-positive population, based on the first interim analyses cut off 17th April 2018 (figure 3) with a median follow-up time of 12,9 months and the second interim analyses cut off Jan 2nd 2019 with a median follow-up at 18,0 months (figure 4) [1A,3]. The Kaplan-Meier curves and the data displayed show that the efficacy measures at the first and second interim analyses (OS HR= 0,62 in first interim analysis and OS HR= 0,71 in the second interim analysis) are within the same magnitude.

Figure 3. Overall survival in the PD-L1-positive population at the first interim analysis cut-off 17th Apr 2018 [3].

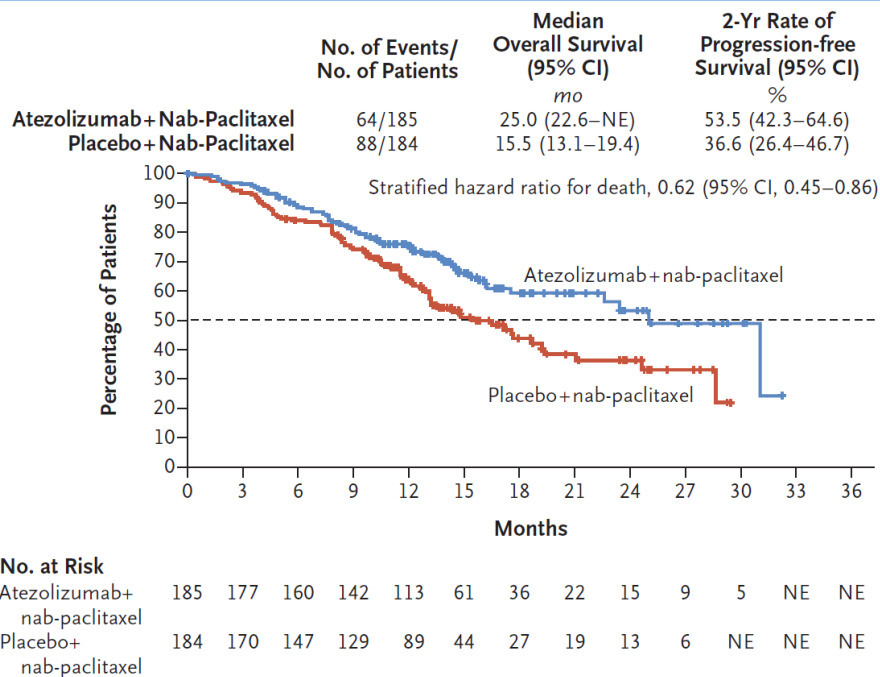
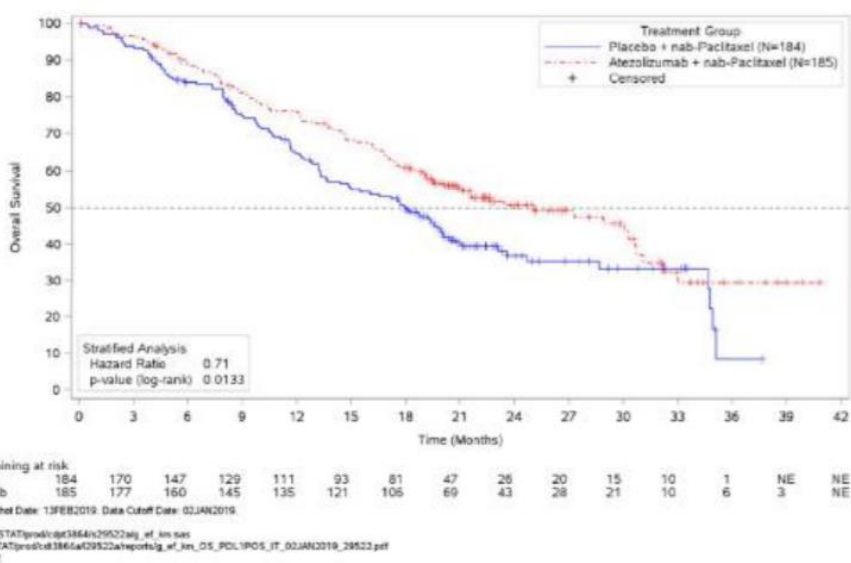


Figure 4. Kaplan-Meier Curve for Overall Survival in patients with PD-L1 expression $\geq 1\%$ (IMpassion130 at the second interim analysis cut-Off 2nd Jan 2019) [1A]



Adverse reactions

Safety-evaluable patients included those who received ≥ 1 dose of study treatment. The incidence, nature and severity of AEs was summarized descriptively for events occurring on or after the first dose of study treatment. Multiple incidences of the same AEs were recorded at their maximum severity. Adverse events were recorded for up to 30 days after the last dose of study drug or initiation of another anti-cancer therapy, whichever occurred first. Adverse events were assessed by the investigator and were classified as treatment-related in case of possible causality.

The safety population consisted of 452 patients in the atezolizumab + nab-paclitaxel arm and 438 patients in the placebo + nab-paclitaxel arm. 39.6% (179) of the patients in the atezolizumab + nab-paclitaxel arm and 30.1% (132) of the patients in the placebo + nab-paclitaxel arm experienced one or more treatment-related grade 3-4 adverse events [43].

48.7% (220) of the patients in the atezolizumab + nab-paclitaxel arm and 42.2% (185) of the patients in the placebo + nab-paclitaxel arm experienced one or more grade 3-4 adverse events [43].

Health-related quality of life (HRQoL)

Final data on quality of life including Time to Deterioration (TTD) according to the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC QLQ-C30) in the PD-L1-positive population is pending publication. However, a short narrative description of the preliminary results regarding quality of life was available at the time of writing from abstract presented at ASCO May 2019 [51]. Online publication on PRO data is expected later this year.

In both the ITT and PD-L1-positive populations, the mean values for patient-reported function (physical, role, cognitive, emotional, and social), HRQoL, and disease/treatment related symptoms, as measured by the scales of the EORTC QLQ C30 and QLQ-BR23, did not change considerably from baseline over the course of treatment in either arm and were comparable between treatment arms. Clinically meaningful deterioration in patient-reported role, physical function, and HRQoL was only observed in both arms after patients discontinued treatment in both the ITT and PD-L1-positive populations, indicating that patients maintained their day-to-day functioning and overall HRQoL while receiving treatment [51]. The fact that HRQoL was not influenced, specifically deteriorated, by the addition of atezolizumab is positive and indicates that patients were not negatively affected by the combination of atezolizumab to nab-paclitaxel treatment.

7 Comparative analyses

The comparative analyses of data for atezolizumab + nab-paclitaxel and the comparator placebo + nab-paclitaxel is based on data from the IMpassion130 study (Appendix, table 9) in alignment with the recommendation by the Medicine Council.

7.1 Overall survival (OS) – critical outcome

The overall survival analyses are based on the PD-L1-positive population in the study with data from the second interim analysis [50]. The median overall survival was 25.0 months in the atezolizumab + nab-paclitaxel arm and 18.0 months in the placebo + nab-paclitaxel arm. Yielding an absolute improvement of 7.0 months in favor of atezolizumab + nab-paclitaxel.

The proportion of patients alive after 2 years was 51% in the atezolizumab + nab-paclitaxel arm and 37% in the placebo + nab-paclitaxel arm, which is an absolute improvement in the 2-year survival rate of 14% in favor of atezolizumab + nab-paclitaxel.

No confidence intervals are calculated for neither the absolute difference in median overall survival nor the absolute difference in 2-year overall survival rate, due to the fact that we only report data from one study (in alignment with the Medicine Council manual version 2.2, page 21) where there are no accepted methods for calculating these confidence intervals.

Regarding the relative difference between atezolizumab + nab-paclitaxel and placebo + nab-paclitaxel the hazard ratio of 0.71 (CI 0.54-0.93) means a statistically significant relative risk reduction in the atezolizumab + nab-paclitaxel arm.

In conclusion, atezolizumab + nab-paclitaxel shows improvements greater than the minimal clinically relevant differences indicating a moderate clinical value as defined in the Medicine Council protocol v.1.1 [2] in both median overall survival and 2-year overall survival rate and furthermore it shows a relative reduction in the risk of death of 29% compared to placebo + nab-paclitaxel.

7.2 Proportion of patients experiencing one or more treatment-related grade 3-4 adverse events – critical outcome

Proportions of adverse reactions are requested by the Medicine Council and therefore provided. We use the wording “treatment-related adverse events” synonymously with adverse reactions since this is the term used in the IMpassion130 supplementary appendix [43].

The analysis of treatment-related grade 3-4 adverse events is based on the ITT population in the IMpassion130 study. The proportion of patients experiencing one or more treatment-related grade 3-4 adverse events were 39.6% in the atezolizumab + nab-paclitaxel arm and 30.1% in the placebo + nab-paclitaxel arm. This is a significant (p value = 0.003) absolute difference in grade 3-4 adverse reactions of 9.5% (CI 3.24-15.65) between the two treatment regimes.

In relative terms atezolizumab + nab-paclitaxel results in an increased relative risk of patients experiencing grade 3-4 adverse reactions compared to placebo + nab-paclitaxel (RR: 1.31 [CI: 1.09, 1.58]; p-value = 0.003)

In conclusion, atezolizumab + nab-paclitaxel is associated with a higher proportion of grade 3-4 adverse reactions than placebo + nab-paclitaxel indicating a negative clinical value as defined in the Medicine Council protocol v.1.1 [2], however these adverse reactions are well-known and manageable according to Danish experts [22], and the combination of atezolizumab and nab-paclitaxel was well tolerated overall.

7.3 Narrative of the adverse events/reactions profile – critical outcome

Overall, atezolizumab in combination with nab-paclitaxel was well tolerated, and the safety profile of the combination treatment regimen was consistent with the known risks of each individual study treatment component and the combination of atezolizumab with chemotherapy. No new safety concerns were identified. The narrative analysis is based on data from the supplementary appendix of IMpassion130 [43] and Danish expert statements [22].

The rate of adverse events grade 3 or 4 was 48.7% in the atezolizumab + nab-paclitaxel arm and 42.2% in the placebo + nab-paclitaxel arm. The most common adverse events as assessed by the investigators were neutropenia, decreased neutrophil count, peripheral neuropathy, fatigue, and anemia. The frequency of

peripheral neuropathy of grade 3 or 4 was higher in the atezolizumab + nab-paclitaxel (25 patients (5.5%)) than in the placebo + nab-paclitaxel arm (12 patients (2.7%)).

Serious adverse events occurred in 103 patients (22.8%) in the atezolizumab + nab-paclitaxel arm and in 88 patients (18.3%) in the placebo + nab-paclitaxel arm.

The key findings concerning safety from IMpassion130 [3] are:

- The addition of atezolizumab to nab-paclitaxel did not compromise the patients' ability to receive nab-paclitaxel as evidenced by the similar median duration of treatment and mean dose intensity of nab-paclitaxel in both arms.
- The most frequently reported all grade AEs were previously known adverse drug reactions of each individual study treatment regimen. This extends to all grade AEs reported with an incidence $\geq 5\%$ difference in the atezolizumab + nab-paclitaxel arm compared with the placebo + nab-paclitaxel arm (nausea, cough, neutropenia, pyrexia, and hypothyroidism).
- More patients in the atezolizumab + nab-paclitaxel arm required dose interruption of placebo/atezolizumab due to AEs (30.8% vs. 23.5%); events were generally manageable as shown by the relatively low frequency of placebo/atezolizumab discontinuation (6.4% atezolizumab + nab-paclitaxel vs. 1.4% placebo + nab-paclitaxel). Only the following events were reported in more than 1 patient in the atezolizumab + nab-paclitaxel arm - and subsequently resulting in placebo/atezolizumab discontinuation: peripheral neuropathy, fatigue, and general physical health deterioration.

Overall, atezolizumab in combination with nab-paclitaxel was well tolerated, and the safety profile of the combination treatment regimen was consistent with the known risks of each individual study treatment component and TECENTRIQ in combination with chemotherapy. No new safety concerns were identified for the combination regimen. Experience with atezolizumab in other approved indication has shown that the adverse event profile is manageable.

Key adverse events are shown below [3]:

Table 5. Key adverse events*				
Event	Atezolizumab + nab-paclitaxel (n = 452)		Placebo + nab-paclitaxel (n = 438)	
	Any grade	Grade 3 or 4	Any grade	Grade 3 or 4
<i>Number of patients with event (percent)</i>				
Alopecia	255 (56.4)	3 (0.7)	252 (57.5)	1 (0.2)
Nausea	208 (46.0)	5 (1.1)	167 (38.1)	8 (1.8)
Cough	112 (24.8)	0	83 (18.9)	0
Peripheral neuropathy	98 (21.7)	25 (5.5)	97 (22.1)	12 (2.7)
Neutropenia	94 (20.8)	37 (8.2)	67 (15.3)	36 (8.2)
Pyrexia	85 (18.8)	3 (0.7)	47 (10.7)	0
Hypothyroidism	62 (13.7)	0	15 (3.4)	0

*Shown are the single most frequent adverse events of any grade, adverse events of any grade for which the rates differed by at least 5 percentage points between groups, and adverse events of grade 3 or 4 for which the rates differed by at least 2 percentage points between groups.

7.4 Health-related quality of life – important outcome

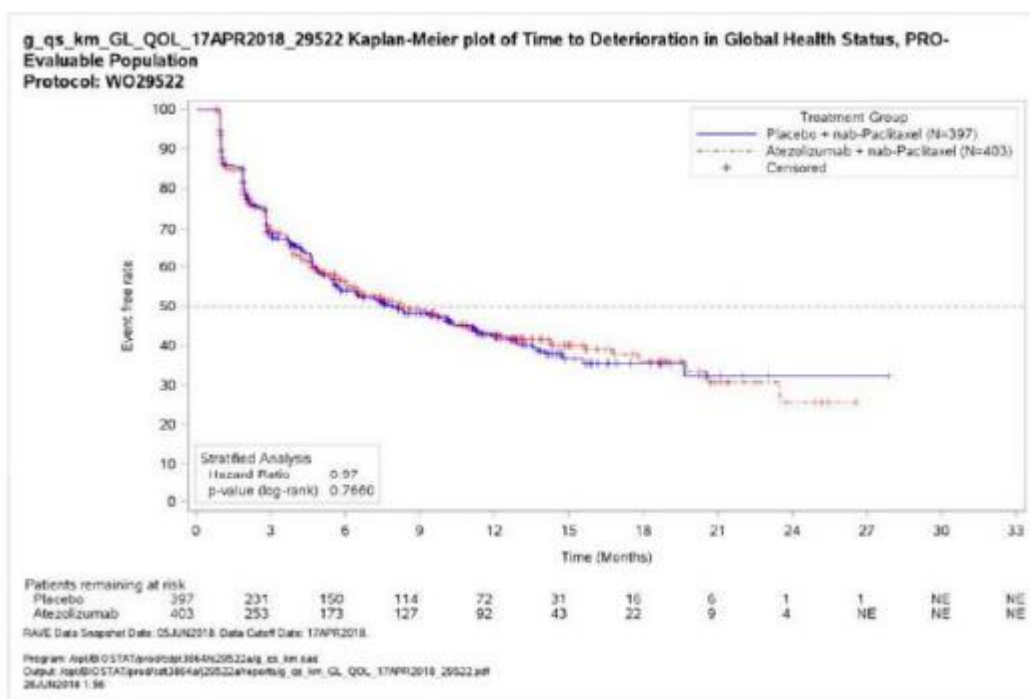
As previously stated, no final data on quality of life including Time to Deterioration (TTD) according to the EORTC QLQ-C30 in the PD-L1-positive population are currently available. Thus it is not possible to determine a quantitative difference in HLQoL measures between atezolizumab + nab-paclitaxel and placebo + nab-paclitaxel.

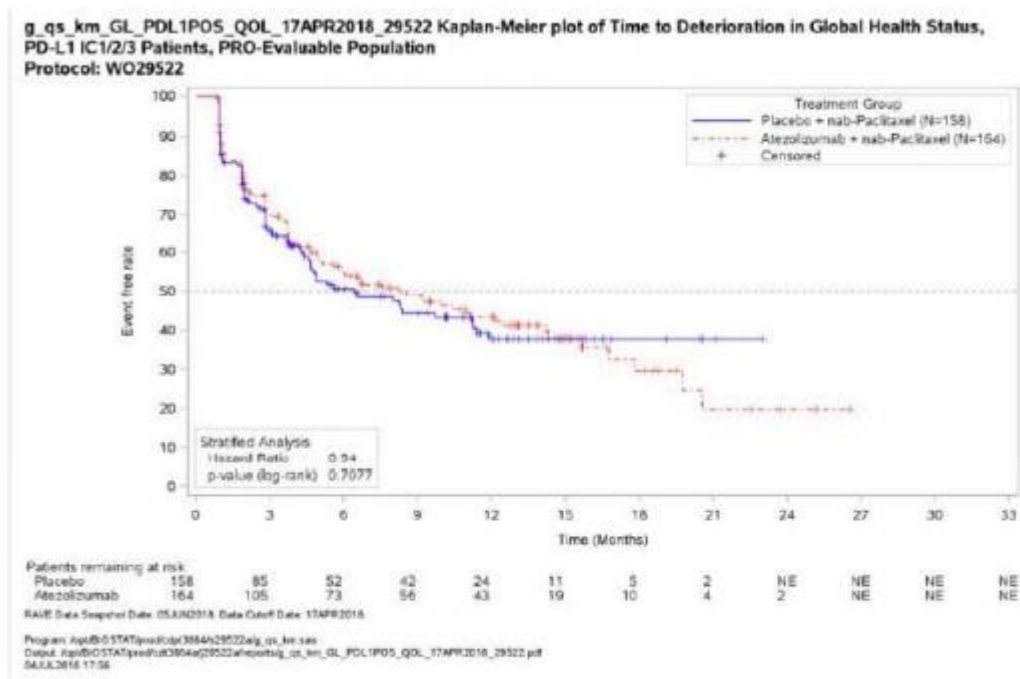
In the PD-L1-positive populations, the mean values for patient-reported function, HRQoL and disease/treatment related symptoms (measured by EORTC QLQ C30 and QLQ-BR23, did not change considerably from baseline over the course of treatment in either arm and were comparable between treatment arms.

Clinically meaningful deterioration in patient-reported role, physical function, and HRQoL was only observed in both arms after patients discontinued treatment in the PD-L1-positive populations, indicating that patients maintained their day-to-day functioning and overall HRQoL while receiving treatment [51].

The fact that HRQoL was not influenced, specifically deteriorated, by the addition of atezolizumab is positive and indicates that patients were not negatively affected by the combination of atezolizumab with nab-paclitaxel treatment. A graphic presentation of PRO- outcomes is given below in figure 5 for both PRO-evaluable population and PR=evaluable population PD-L1-population) (Cut-off 17th April 2018).

Figure 5 Graphic presentation of PRO- outcomes (Time to deterioration in Global Health Status) [1A]





8 Other considerations

There is a growing body of evidence for the efficacy of immune therapy in a number of advanced malignancies. However, only a subset of patients derive benefit from such treatments and therefore it is crucial to identify molecular biomarkers for predicting responders to cancer immune therapy [52]. The presence of tumour infiltrating lymphocytes (TILs) has been associated with favourable clinical outcomes in TNBC [53].

It has been shown that TNBC likely has elevated immunogenic activity compared to non-TNBC and normal tissue. Recent data shows that PD-L1 is expressed on multiple immune cells in the breast tumour microenvironment independent of the PD-L1 status of the tumour cells [52].

Similar results have been reported based upon analysis of biopsies from patients included in IMpassion 130 [54]. It was shown that 41% of the patients were PD-L1 positive of which 27% were IC1 and 14% were IC2/3. Only 9% of the of PD-L1 positive subgroup had PD-L1 expression on their tumour cells which should be taken into consideration when evaluating assays for use in biomarker assessment of breast cancer.

Analysis showed that PD-L1 immune cell status, positive versus negative, predicts OS benefit with atezolizumab plus nab- paclitaxel. A significant difference in favour of treatment with atezolizumab with nab-paclitaxel compared with nab-paclitaxel for PD-L1 positive immune cells was shown in this analysis (HR: 0,62 95% CI ([0,45-0,86]) p= 0,0035 [3]. Overall, this analysis showed that PD-L1 immune cell positivity was predictive of PFS and OS benefit for the combination of atezolizumab with nab-paclitaxel. The biomarker analysis also showed that patients with stromal TIL+ tumours demonstrated a PFS and OS benefit only if their tumours were also PD-L1 IC+. In contrast, patients with stromal TIL+ tumours but lacking PD-L1 IC+ status (i.e., PD-L1-negative), did not demonstrate a PFS or OS benefit.

The fact that PD-L1 expression in TNBC is mainly on immune cells should be taken into consideration when evaluating assays for analysis of TNBC and the results of analysis.

The current indication for atezolizumab in TNBC has been approved by EMA and the wording is in line with other approved indications for this molecule. The immunologic profile of TNBC has been described above, and testing for PD-L1 in this malignancy should take into account that this biomarker is primarily expressed on immune cells. The SmPC for atezolizumab in TNBC states that the PD-L1 expression in this malignancy should be analyzed by means of a validated assay.

9 References

- [1] SmPC Tecentriq 840mg August 2019
- [1A] Tecentriq X-17 CHMP AR-Draft EPAR
- [2] Medicine Council Protocol v. 1.1 dated 12th July 2019
- [3] 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
- [4] Abramson VG, Lehmann BD, Ballinger TJ, Pietenpol JA. Subtyping of triple-negative breast cancer: implications for therapy. *Cancer*. 2015;121(1):8-16
- [5] Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2010 Nov 11;363(20):1938-48
- [6] Zeichner SB, Tarawaki H, Gogineni K: A Review of Systemic Treatment in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *Breast Cancer: Basic and Clinical Research* 2016;10 25–36
- [7] Khosravi- Shahi P, Cabezon-Gutiérrez L, Custodio.Cabello S Metastatic Triple negative breast cancer: Optimizing treatment options, new and emerging targeted therapies. *Asia Pac J Clin Oncol* 2018; 14(1): 32-39
- [8] Li Y, Chang CW, Tran D, Denker M, Hegde P, Molinero L Prevalence of PDL1 and tumour infiltrating lymphocytes (TILs) in primary and metastatic TNBC2018. PD6-01 p
- [9] Brewster AM, Chavez-MacGregor M, Brown P. Epidemiology, biology, and treatment of triple-negative breast cancer in women of African ancestry. *The Lancet Oncology*. 2014;15(13): e625-34
- [10] Baser O, Wei W, Henk HJ, Teitelbaum A, Xie L. Patient survival and healthcare utilization costs after diagnosis of triple-negative breast cancer in a United States managed care cancer registry. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(3):419-28.
- [11] Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res*. 2007;13(15 Pt 1):4429-34
- [12] Tan A Triple-Negative Breast Cancer: Clinical Features. In: Tan AR, editor. *Triple-Negative Breast Cancer: A Clinician's Guide*. Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 23-32.
- [13] Criscitiello C, Azim HA, Jr., Schouten PC, Linn SC, Sotiriou C. Understanding the biology of triple-negative breast cancer. *Ann Oncol*. 2012;23 Suppl 6:vi13-8.
- [14] Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Conwan D, Conway K et al 2006: Race, Breast Cancer Subtypes, and Survival in the Carolina Breast Cancer Study *JAMA*. 2006; 295:2492-2502
- [15] Urru SAM, Gallus S, Bosetti C, Moi T, Medda R, Sollai E, et al. Clinical and pathological factors influencing survival in a large cohort of triple-negative breast cancer patients. *BMC cancer*. 2018;18(1):56
- [16] Press DJ, Miller ME, Liederbach E, Yao K, Huo D. De novo metastasis in breast cancer: occurrence and overall survival stratified by molecular subtype. *Clinical & experimental metastasis*. 2017;34(8):457-65

- [17] Malorni L, Shetty PB, De Angelis C, Hilsenbeck S, Rimawi MF, Elledge R, et al. Clinical and biologic features of triple-negative breast cancers in a large cohort of patients with long-term follow-up. *Breast cancer research and treatment*. 2012;136(3):795-804
- [18] Bauer KR, Brown M, Cress RD, Parise CA, Caggiano V. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California cancer Registry. *Cancer*. 2007;109(9):1721-8
- [19] André F, Zielinski CC. Optimal strategies for the treatment of metastatic triple-negative breast cancer with currently approved agents. *Ann Oncol*. 2012;23:vi46-vi51
- [20] Swain SM, Baselga J, Kim SB, Ro J, Semiglazov V, Campone M et al Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2015 19;372(8):724-34
- [21] Kræftens bekæmpelse: <https://www.cancer.dk/brystkraeft-mammacancer>
- [22] Danish Specialist Statements
- [23] Marschner N, Salat C, Söling U, Hansen R, Grebhardt S, Harde J et al: Final Effectiveness and Safety Results of NABUCCO: Real-World Data from a Noninterventional, Prospective, Multicenter Study in 697 Patients with Metastatic Breast Cancer Treated with nab-Paclitaxel. *Clinical Breast Cancer*, Vol. 18, No. 6, e1323-37
- [24] <https://oncologypro.esmo.org/Meeting-Resources/ESMO-2017-Congress/What-are-the-treatment-patterns-and-overall-survival-OS-in-patients-with-metastatic-triple-negative-breast-cancer-mTNBC-in-US-clinical-practice>
- [25] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4767497/>
- [26] Cardoso F, Di LA, Lohrisch C, Bernard C, Ferreira F, Piccart MJ. Second and subsequent lines of chemotherapy for metastatic breast cancer: what did we learn in the last two decades? *Ann Oncol*. 2002;13(2):197-207
- [27] Barni S, Mandala M. Chemotherapy for metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2005;16 Suppl 4: iv23-7
- [28] Barrett T, Bowden DJ, Greenberg DC, Brown CH, Wishart GC, Britton PD. Radiological staging in breast cancer: which asymptomatic patients to image and how. *British journal of cancer*. 2009;101(9):1522-8
- [29] Lyons TG, Dickler MN, COmen EE Checkpoint Inhibitors in the Treatment of Breast Cancer. *Current Oncology Reports* (2018) 20: 51
- [30] Williams KJ, Grauer DW, Henry DW, Rockey ML, Corticosteroids for the management of immune-related adverse events in patients receiving checkpoint inhibitors. *J Oncol Pharm Practice*, 2019, Vol. 25(3) 544–550
- [31] 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 oncology*. 2018.
- [32] Adams S, Schmid P, Rugo HS, Winer EP, Loirat D, Awada A, et al. Phase 2 study of pembrolizumab (pembro) monotherapy for previously treated metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC): KEYNOTE-086 cohort A. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(15_suppl):1008-1008

- [33] Adams S, Loi S, Toppmeyer D, Cescon DW, Laurentiis MD, Nanda R, et al. Phase 2 study of pembrolizumab as first-line therapy for PD-L1–positive metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC): Preliminary data from KEYNOTE-086 cohort B. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(15_suppl):1088
- [34] Nanda R, Chow LQ, Dees EC, Berger R, Gupta S, Geva R, et al. Pembrolizumab in Patients With Advanced Triple-Negative Breast Cancer: Phase Ib KEYNOTE-012 Study. *J Clin Oncol*. 2016;34(21):2460-7
- [35] Pfirschke C, Engblom C, Rickelt S, Cortez-Retamozo V, Garris C, Pucci F, et al. Immunogenic Chemotherapy Sensitizes Tumors to Checkpoint Blockade Therapy. *Immunity*. 2016;44(2):343-54
- [36] Wallin J, J. Pishvaian M, Hernandez G, Yadav M, Jhunjhunwala S, Delamarre L, et al. Clinical activity and immune correlates from a phase Ib study evaluating atezolizumab (anti-PDL1) in combination with FOLFOX and bevacizumab (anti-VEGF) in metastatic colorectal carcinoma 2016. 2651- p
- [37] Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle *Immunity*. 2013;39(1):1-10
- [38] Vincent J, Mignot G, Chalmin F, Ladoire S, Bruchard M, Chevriaux A, et al. 5-Fluorouracil selectively kills tumor-associated myeloid-derived suppressor cells resulting in enhanced T cell-dependent antitumor immunity. *Cancer Res*. 2010;70(8):3052-61
- [39] Zitvogel L, Apetoh L, Ghiringhelli F, Kroemer G. Immunological aspects of cancer chemotherapy. *Nature reviews Immunology*. 2008;8(1):59-73
- [40] Arbour KC, Mezquita L, Long N, et al. Deleterious Effect of baseline steroids on efficacy of PD-(L)1 blockade in patients with non-small cell lung cancer. [Abstract] Presented at ASCO 2018 Annual Meeting, Chicago, IL (June 1-5, 2018).
- [41] Giles AJ, Hutchinson M-K N.D., Sonnemann H. M., et al. Dexamethasone-induced immunosuppression: mechanisms and implications for immunotherapy. *J ImmunoTherap Cancer* 2018; 6:51
- [42] Pohlmann PR, Diamond JR, Hamilton E, et al. Atezolizumab (atezo) + nab-paclitaxel (nab-pac) in metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC): 2-year update from a phase Ib trial [abstract]. In *Proceedings of the AACR Annual Meeting 2018; Apr 14-18; Chicago, IL. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res* 2018;78(13 Suppl 13): Abstract nr CT028-CT028. Available at: http://cancerres.aacrjournals.org/content/78/13_Supplement/CT028
- [43] Supplements to: 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
- [44] Soliman HH. Nab-Paclitaxel as a potential partner with checkpoint inhibitors in solid tumors. *Onco Targets Ther* 2016; 10:101-12
- [45] Fuca G, Galli G, Poggi M, Lo Russo G, Proto C, Imbimbo M et al. Modulation of peripheral blood immune cells by early use of steroids and its association with clinical outcomes in patients with metastatic non-small cell lung cancer treated with immunecheckpoint inhibitors; *ESMO Open*. 2019 Feb 27;4(1):e000457. doi: 10.1136/esmoopen-2018-000457. eCollection 2019

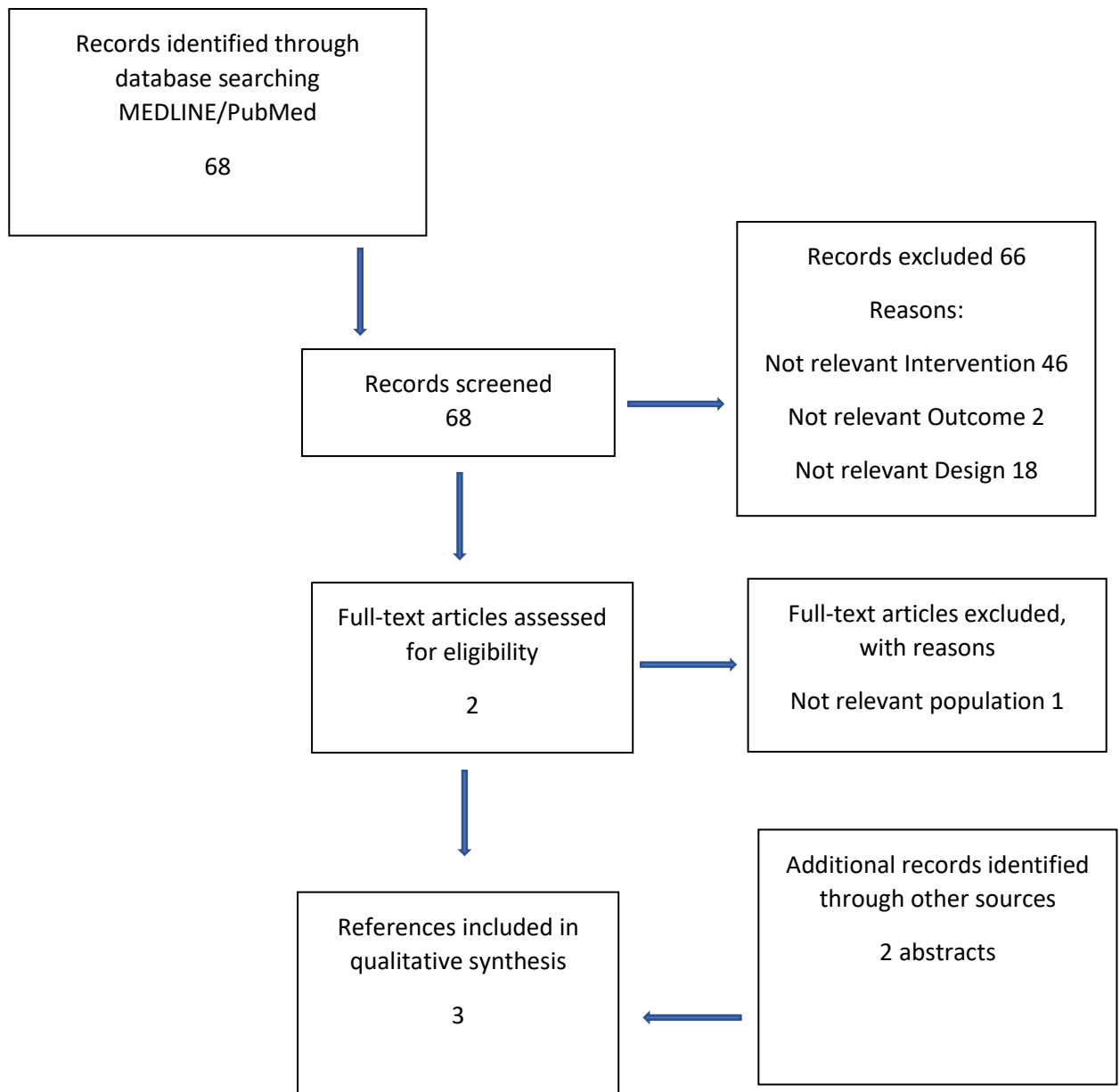
- [46] Gyawali B, Spencer PH, Aaron SK A Comparison of Response Patterns for Progression-Free Survival and Overall Survival Following Treatment for Cancer with PD-1 Inhibitors. A Meta-analysis of Correlation and Differences in Effect Sizes. *JAMA Network Open*. 2018;1(2): e180416
- [47] DBCG Guidelines 2016
- [48] Cardoso F, Costa A, Senkus E, Aapro M, Andre F, Barrios CH et al 3rd ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Annals of Oncology* 28: 16–33, 2017
- [49] https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1809615/suppl_file/nejmoa1809615_protocol.pdf
- [50] Schmid P et al: IMpassion130: updated overall survival (OS) from a global, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III study of atezolizumab (atezo) + nab-paclitaxel (nP) in previously untreated locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl; abstr 1003)
- [51] Adams S, Dieras V, Barrios CH, Winer EP, Schneeweiss A, Iwata H et al: Patient-reported outcomes (PROs) from the phase III IMpassion130 trial of atezolizumab (atezo) plus nabpaclitaxel (nP) in metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC) *Journal of Clinical Oncology* 37, no. 15_suppl (May 20 2019) 1067-1067
- [52] Lui C, He H, Li X, Su AM, Cao Y: Dynamic metrics-based biomarkers to predict responders to anti-PD-1 immunotherapy. *British Journal of Cancer* (2019) 120:346–355;
- [53] Sobral-Leite M, Van De Vijver, Michaut M, Van der Linden R, Hoojer GKJ, Horlings HM et al Assessment of PD-L1 expression across breast cancer molecular subtypes, in relation to mutation rate, BRCA1-like status, tumor-infiltrating immune cells and survival. *ONCOIMMUNOLOGY* 2018, VOL. 7, NO. 12, e1509820
- [54] Emens LA, Loi S, Rugo HS, Schneeweiss A, Diéras V, Iwata H et al. IMpassion130: Efficacy in immune biomarker subgroups from the global, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III study of atezolizumab + nab-paclitaxel in patients with treatment-naïve, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer. *San Antonio Breast Cancer Symposium (Program GS1-04)*. 2018 Abstract
- [55] Abraxane (Nab-paclitaxel) EPAR last updated 19/6 2019

10 Appendices

10.1 Literature search

Table. 6 Inclusion and exclusion criteria		
	Inclusion criteria	Exclusion criteria
Population	Local advanced or metastatic triple-negative breast cancer. Tumour with PD-L1 expression > 1%	Other types of populations than the demanded ones
Intervention	Atezolizumab in combination with nab-paclitaxel	Other types of intervention than the demanded ones
Comparators	Paclitaxel	
Outcomes	At least one relevant for protocol (OS, PFS, AE, QoL)	Outcome(s) other than PICO scope
Design	Prospective, randomised clinical trials (IIb-IV) Full text only Including outcomes of relevance	Phase I-IIa studies Retrospective, observational, review Conference abstract Studies that do not report at least one of the critical or important effect measures
Language	English, Scandinavian	Other language
Publication date (Date limits)	2006-2019	Outside date limits
Human/animal	Human only	Veterinary (not human)

PRISMA Flow Diagram MEDLINE via PubMed



PRISMA Flow Diagram CENTRAL via Cochrane Library

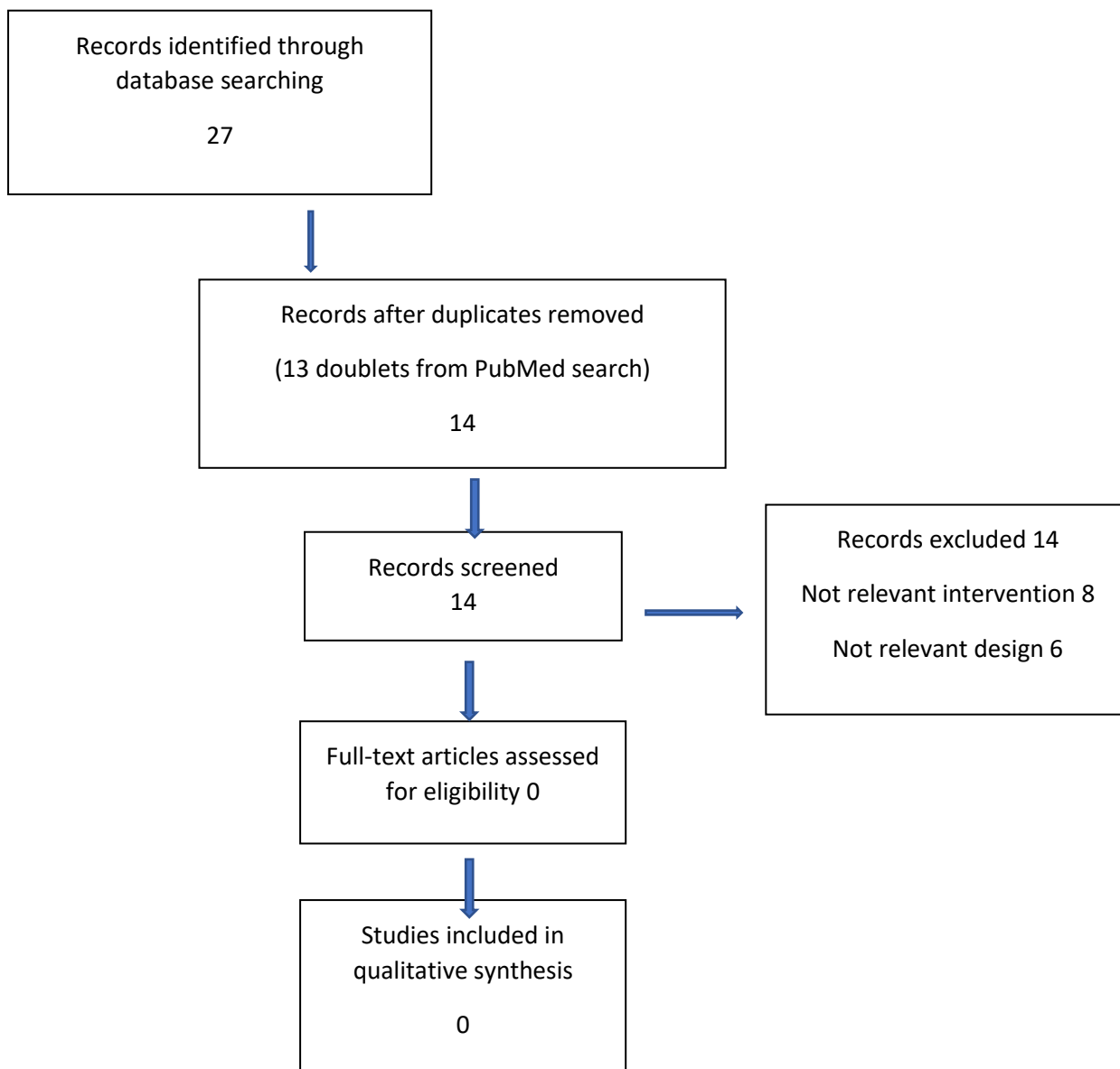


Table 7. Overview of excluded full text article				
Author	Magazine and year	Title	Reason	Search
Cortes J, André F, Goncalves A, Kümmel S, Martin M, Schmid P. et al.	Future Oncology 2019	IMpassion132 Phase III trial: atezolizumab and chemotherapy in early relapsing metastatic triple-negative breast cancer	Not relevant publication as it describe a protocol for upcoming clinical trial in patients with early relapse (less than 12 month)	MEDLINE

10.2 Main characteristics of included study

Table 8. Main study characteristics of IMpassion130	
Trial name	A Study of Atezolizumab in Combination With Nab-Paclitaxel Compared With Placebo With Nab-Paclitaxel for Participants With Previously Untreated Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (IMpassion130)
NCT number	02425891
Objective	The main purpose of this study is to evaluate efficacy, safety, and pharmacokinetics of atezolizumab administered with nab-paclitaxel compared with placebo in combination with nab-paclitaxel in participants with locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (TNBC) who have not received prior systemic therapy for metastatic breast cancer
Publications – title, author, journal, year	Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer, P. Schmid et al., NEJM, 2018. IMpassion130: updated overall survival (OS) from a global, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III study of atezolizumab (atezo) + nab-paclitaxel (nP) in previously untreated locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC), Draft EPAR [1A]
Study type and design	This is a double-blinded, randomized, placebo-controlled, multicenter phase 3 clinical study in participants with locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer who are 18 years or older. Participants were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive either atezolizumab plus nab-paclitaxel or placebo plus nab-paclitaxel. No crossover was allowed.
Follow-up time	Median follow-up was 12.9 months in the intention-to-treat population (NEJM, 2018. 1 st interim analysis with data cutoff, April 17, 2018) [3]

	Median follow-up was 18 months in the intention-to-treat population (Journal of Clinical Oncology, 2019. 2 nd interim analysis with data cutoff, Jan 2, 2019) [1A]
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metastatic or locally advanced, histologically documented TNBC characterized by absence of human epidermal growth factor 2 (HER2), estrogen receptor (ER), and progesterone receptor (PR) expression • No prior chemotherapy or targeted systemic therapy for inoperable locally advanced or metastatic TNBC • Eligible for taxane monotherapy (i.e., absence of rapid clinical progression, life-threatening visceral metastases, or the need for rapid symptom and/or disease control) • A representative formalin-fixed, paraffin-embedded tumor specimen in paraffin blocks, or at least 20 unstained slides with an associated pathology report documenting ER, PR, and HER2 negativity. Participants with fewer than 20 unstained slides available at baseline, and not fewer than 12 unstained slides will be eligible upon discussion with Medical Monitor • Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 0 or 1 • Measurable disease as defined by RECIST v1.1 • Adequate hematologic and end-organ function <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Known central nervous system (CNS) disease, except for treated asymptomatic CNS metastases • Leptomeningeal disease • Pregnancy or lactation • History of autoimmune disease • Prior allogeneic stem cell or solid organ transplantation • Positive test for human immunodeficiency virus • Active hepatitis B or hepatitis C • Receipt of a live, attenuated vaccine within 4 weeks prior to randomization, during treatment, or within 5 months following the last dose of atezolizumab/placebo <p>All criteria according to clinicaltrials.gov</p>
Intervention	<p>Atezolizumab plus nab-paclitaxel arm (445 received the intervention): atezolizumab at a dose of 840 mg, administered intravenously, on days 1 and 15 and nab-paclitaxel at a dose of 100 mg per square meter of body-surface area, administered intravenously, on days 1, 8, and 15 of every 28-day cycle.</p> <p>Placebo plus nab-paclitaxel arm (445 received the intervention): placebo, administered intravenously, on days 1 and 15 and nab-paclitaxel at a dose of 100 mg per square meter of body-surface area, administered intravenously, on days 1, 8, and 15 of every 28-day cycle.</p>

	(Patients received the trial intervention until progression, according to RECIST, version 1.1, or an unacceptable level of toxic effects occurred. In the absence of toxic effects, nab-paclitaxel was to be administered for six cycles or more. In the absence of disease progression, the discontinuation of atezolizumab or placebo or of nab-paclitaxel (owing to toxic effects) could occur independently.)
Baseline characteristics	See table 4.
Primary and secondary endpoints	<p>Current primary outcome measures:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progression Free Survival (PFS) according to response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) version 1.1 in all randomized participants • PFS according to RECIST v1.1 in participants with detectable programmed death-ligand 1 (PD-L1) • Overall Survival (OS) in all randomized participants • OS in participants with detectable PD-L1 <p>Current secondary outcome measures:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Percentage of participants with an objective response of complete response (CR) or partial response (PR) according to RECIST v1.1 in all randomized participants • Percentage of participants with an objective response of CR or PR according to RECIST v1.1 in participants with detectable PD-L1 • Percentage of participants with adverse events (AEs) or serious AEs (SAEs) • TTD in Global Health Status/Health Related Quality of Life according to EORTC QLQ-C30 v3.0 in participants with detectable PD-L1 <p>All 11 secondary endpoints are described at clinicaltrials.gov</p>
Method of analysis	<p>Progression-free survival and overall survival were compared between the trial groups with the use of a stratified log-rank test, and hazard ratios for disease progression and death were estimated with the use of a stratified Cox proportional-hazards model. Kaplan–Meier analysis was applied to progression-free survival and overall survival, and the Brookmeyer–Crowley method was used to construct the 95% confidence interval for each median duration.</p> <p>The trial had 95% power for the primary analysis of progression-free survival among patients in the intention-to-treat population and 88% power for the analysis of overall survival.</p> <p>(The trial was initially designed to randomly assign approximately 350 patients for the evaluation of a primary end point of progression-free survival. During the course of the trial, enrollment was expanded to 900 patients to accommodate the addition of overall survival as a second primary end point. Definitive analyses of progression-free survival in the intention-to-treat population and in the PD-L1–positive subgroup were planned, at which time the first interim analysis of overall survival was also planned.)</p>
Subgroup analyses	Analyses were performed for the PD-L1–positive subgroup. The PD-L1-positive group of patients were generally representative of the intention-to-treat population (see table 4).

10.3 Results per study

Table 9. Results from IMpassion130										
<p>Trial name: A Study of Atezolizumab in Combination with Nab-Paclitaxel Compared With Placebo With Nab-Paclitaxel for Participants With Previously Untreated Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (IMpassion130)</p> <p>Results published in:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer, P. Schmid et al., NEJM, 2018 (supplementary appendix) [29]. 2) IMpassion130: updated overall survival (OS) from a global, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III study of atezolizumab (atezo) + nab-paclitaxel (nP) in previously untreated locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC), draft EPAR[1A]. 3) Manual calculations 4) Medcalc calculations using: https://www.medcalc.org/calc/comparison_of_proportions.php 5) Medcalc calculations using: https://www.medcalc.org/calc/relative_risk.php 										
NCT number: 02425891										
Overall survival, PD-L1-Positive Population ⁽²⁾										
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	Hazard ratio	95% CI	P value	
Median overall survival, months	Atezolizumab + nab-paclitaxel	185	25.0 (19.6–30.7) months	7.0 ⁽³⁾			0.71	0.54–0.93		The median survival is based on the Kaplan–Meier estimator. Hazard ratio was estimated by Cox regression. However, due to the hierarchical statistical analysis procedure, formal testing of overall survival in the PD-L1–positive
	Placebo + nab-paclitaxel	184	18.0 (13.6–20.1) months							

									subgroup has not been conducted, explaining why no HR p value is calculated.	
2-year overall survival rate, %	Atezolizumab + nab-paclitaxel	185	51 (43–59) %	14 ⁽³⁾						The survival rates are based on the Kaplan–Meier estimator.
	Placebo + nab-paclitaxel	184	37 (29–45) %							
Adverse reactions, ITT population⁽¹⁾										
				Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
Outcome	Study arm	N	Result, n	Difference	95% CI	P value	Relative risk	95% CI	P value	
Proportion of patients experiencing treatment-related grade 3-4 adverse events, %	Atezolizumab + nab-paclitaxel	452	39.6 % (179)	9.5 ⁽⁴⁾	3.24 to 15.65	0.003	1.31 ⁽⁵⁾	1.09 to 1.58	0.003	The absolute difference is calculated using the "N-1" Chi-squared test*. The 95% confidence interval is calculated according to the recommended method** The relative risk, its standard error and the 95% confidence interval are calculated according to standard methods.***
	Placebo + nab-paclitaxel	438	30.1 % (132)							
Health-related quality of life, ITT population										
				Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Difference	95% CI	P value	Hazard ratio	95% CI	P value	
EORTC-QLQ-C30 or EORTC-QLQ-BR23 or EQ-5D	Atezolizumab + nab-paclitaxel	185	NA							Data not available at time of writing. Pending publication.
	Placebo + nab-paclitaxel	184	NA							

* Campbell I (2007) Chi-squared and Fisher-Irwin tests of two-by-two tables with small sample recommendations. *Statistics in Medicine* 26:3661-3675, Richardson JTE (2011) The analysis of 2 x 2 contingency tables - Yet again. *Statistics in Medicine* 30:890 ** Altman DG, Machin D, Bryant TN, Gardner MJ (Eds) (2000) *Statistics with confidence*, 2nd ed. BMJ Books. (p. 49) *** Altman DG (1991) *Practical statistics for medical research*. London: Chapman and Hall.

Change Log

Page 22	RR:1.09[CI:1.09,1.58] changed to RR:1.31[CI:1.09,1.58]
Page 34 and 37	Reference Abstract # 50 changed to reference draft EPAR [1A]

Medicinrådets protokol for 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 nye indikationer kan anbefales som mulig standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler 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 protokollen

Protokollen er grundlaget for Medicinrådets vurdering af et nyt lægemiddel. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som ansøger skal besvare i den endelige ansøgning, og som Medicinrådet skal basere sin vurdering på.

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

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	10. juli 2019
Ikrafttrædelsesdato	12. juli 2019
Dokumentnummer	54553
Versionsnummer	1.1

Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger i sagen af betydning for protokollens indhold, kan Medicinrådet tage protokollen op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen vedrørende protokollen. Hvis Medicinrådet foretager ændringer i protokollen, vil ansøgende virksomhed få besked.

© 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, 12. juli 2019

Indhold

1	Lægemiddelinformationer	3
2	Forkortelser	4
3	Formål	5
4	Baggrund	5
4.1	Nuværende behandling	5
4.2	Atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel	6
5	Kliniske spørgsmål	6
5.1	Klinisk spørgsmål	6
5.2	Valg af effektmål	7
6	Litteratursøgning	10
7	Databehandling og analyse	11
8	Andre overvejelser	12
9	Referencer	13
10	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	15
11	Versionslog	16
12	Bilag 1 – søgestrategier	17

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 a hver 28 dages regime. Det anbefales, at patienterne behandles med atezolizumab indtil progression, eller indtil der opstår toksicitet, der ikke kan behandles. Atezolizumab gives i kombination med nab-paclitaxel, der gives som 100 mg/m ² i.v.-infusion dag 1,8 og 15 a hver 28 dages regime.
Forventet 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 en PD-L1-ekspression ≥ 1 %, og som ikke har modtaget forudgående kemoterapi for metastatisk sygdom.

2 Forkortelser

AR:	Bivirkning (<i>adverse reaction</i>)
ARR:	Absolut risikoreduktion
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<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>)
HER2:	Human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (<i>human epidermal growth factor receptor 2</i>)
HR:	<i>Hazard ratio</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
ORR:	Overordnet responsrate (<i>overall response rate</i>)
OS:	Samlet overlevelse (<i>overall survival</i>)
PFS:	Progressionsfri overlevelse (<i>progression free survival</i>)
PICO:	Fokuserede forskningsspørgsmål baseret på population, intervention, komparator og outcome (effektmål)
RECIST:	<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>
RR:	Relativ risiko
SAE:	Alvorlig uønsket hændelse (<i>serious adverse event</i>)
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>

3 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af atezolizumab, i kombination med nab-paclitaxel, som mulig standardbehandling af patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk triple-negativ brystkræft. I protokollen angives en definition af population(er), komparator(er) og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning, samt de metoder der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende atezolizumab, i kombination med nab-paclitaxel, modtaget den 24. april. 2019.

Protokollen danner grundlag for den endelige ansøgning for vurdering af atezolizumab, i kombination med nab-paclitaxel, sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse mellem atezolizumab, i kombination med nab-paclitaxel, og taxanbaseret kemoterapi af både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder (se tabel 1). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen.

4 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 [1].

I Danmark bliver omkring 700 patienter årligt diagnosticeret med triple-negativ brystkræft [2,3]. Fagudvalget anslår, at cirka 30-35 % af disse patienter vil få uhelbredelig lokalt fremskreden eller metastatisk tilbagefald [1]. Derudover vil cirka 5 % have metastatisk sygdom ved diagnosetidspunktet. Således får cirka 245-280 patienter uhelbredelig lokalt fremskreden eller metastatisk triple-negativ brystkræft årligt.

En af de måder, hvorpå kræftceller kan undgå angreb fra immunsystemet, er ved at udtrykke et protein på overfladen kaldet Programmed Death Ligand 1 (PD-L1). Dette protein 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 [4-6]. 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 [7]. Derfor anslår fagudvalget, at hvis man tester de cirka 245-280 triple-negative brystkræftpatienter for PD-L1-status, vil cirka 100-115 patienter være PD-L1-positive.

4.1 Nuværende behandling

Den nuværende behandling af patienter med uhelbredelig lokalt fremskreden eller metastatisk triple-negativ brystkræft afhænger blandt andet af, om patienterne har modtaget (neo)adjuverende behandling med kemoterapi, og hvor længe det er siden, denne behandling ophørte. Såfremt 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. Det er dog kun en meget lille andel af den samlede patientpopulation, der har metastatisk sygdom på diagnosetidspunktet og modtager anthracyclin, hvilket protokollen dermed ikke vil omhandle. I dansk klinisk praksis består den taxanbaserede kemoterapi oftest af paclitaxel.

Patienter med uhelbredelig 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. Det er ikke muligt at helbrede denne patientpopulation, og formålet med behandlingen er derfor at forbedre patientens livskvalitet ved at symptomlindre og om muligt forlænge patientens liv uden at påføre markant flere bivirkninger.

4.2 Atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel

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.

Da immunterapi som enkeltstående behandling ikke har vist sig at være effektiv i en række tumorer, kombinerer man atezolizumab med kemoterapi til behandling af triple-negativ brystkræft. Kemoterapien påvirker tumor, hvilket fremmer et T-cellerespons rettet mod tumor, der i kombination med immunterapien kan øge immunresponsen [8]. I dette tilfælde består kemoterapien af nab-paclitaxel, og patienterne skal derfor være egnede til behandling med taxanbaseret kemoterapi.

For at blive behandlet med atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel skal patienternes tumorer have en PD-L1-ekspression $\geq 1\%$. Patienterne må ikke have modtaget forudgående kemoterapi for metastatisk sygdom.

Atezolizumab gives som 840 mg i.v.-infusion dag 1 og 15 a hver 28 dages regime. Det anbefales, at patienterne behandles med atezolizumab indtil progression, eller indtil der opstår toksicitet, der ikke kan behandles.

Patienterne skal samtidig have nab-paclitaxel, der gives som 100 mg/m² i.v.-infusion dag 1, 8 og 15 a hver 28 dages regime.

5 Kliniske spørgsmål

5.1 Klinisk spørgsmål

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

Population

Patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk triple-negativ brystkræft hvis tumorer har en PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ (se afsnit 4.2 Atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel).

Intervention

Atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel.

Komparator

Paclitaxel.

Effektmål

Se tabel 1.

5.2 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, den retningsgivende mindste klinisk relevante forskel, en evt. justeret mindste klinisk relevant forskel og kategori. I forbindelse med justeringen af Medicinrådets metodehåndbog, som trådte i kraft pr. 1. januar 2019, vil absolutte effektforskelle fremover blive kategoriseret ud fra konfidensintervaller (tabel 3, side 29 i metodehåndbogen). Det er derfor nødvendigt at foretage en justering af den mindste klinisk relevante forskel. Den *retningsgivende* mindste klinisk relevante forskel er fremkommet på samme måde som under den gamle metode og afspejler den mindste forskel, som, fagudvalget vurderer, er klinisk relevant. Når lægemidlets værdi for det enkelte effektmål skal kategoriseres, vil grænsen for konfidensintervallet blive sammenholdt med den *justerede* mindste klinisk relevante forskel. Den justerede værdi vil være det halve af den retningsgivende værdi i de tilfælde, hvor et konfidensinterval forventes at være tilgængeligt. Rationalet for denne tilgang er at sikre, at alle værdier i konfidensintervallet ligger tættere på den *retningsgivende MKRF* end på 'ingen forskel' (absolut effektforskel på 0). Eller sagt på en anden måde – alle de sandsynlige værdier for effekten er tættere på en klinisk relevant effekt end på 'ingen effekt'.

For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jf. ansøgningsskemaet. Der ønskes både punktestimater og konfidensintervaller (for de absolutte værdier ønskes dog ikke konfidensintervaller, hvor metoderne til beregning af disse ikke er veldefinerede). For de absolutte værdier, hvor der kan beregnes konfidensintervaller efter veldefinerede metoder, vurderes den kliniske relevans (værdi), jf. tabel 3 i Medicinrådets håndbog for vurdering af nye lægemidler. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (værdi), jf. væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets håndbog. De relative effektestimater skal angives i relativ risiko (RR) eller hazard ratio (HR). Hvis studierne resulterer i en odds ratio (OR), skal denne transformeres til relativ risiko, jf. appendiks 2 i Medicinrådets håndbog. Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål. For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel (retningsgivende og evt. justeret) samt indplacering i de tre kategorier ("dødelighed" "livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger" og "ikkealvorlige symptomer og bivirkninger").

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Retningsgivende mindste klinisk relevante forskel	Justeret mindste klinisk relevante forskel
Samlet overlevelse (OS)	Kritisk	Dødelighed/ overlevelse	Median overlevelse i antal måneder	En forskel på ≥ 3 måneder	<i>Ikke relevant</i>
			Andel patienter, der overlever i 3 år	En forskel på ≥ 10 procentpoint	<i>Ikke relevant</i>
		Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Median progressionsfri overlevelse (PFS) i antal måneder**	En forskel på ≥ 3 måneder	<i>Ikke relevant</i>
			Andel patienter med PFS i 3 år**	En forskel på ≥ 10 procentpoint	<i>Ikke relevant</i>
Bivirkninger	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter, der oplever en eller flere grad 3-4 bivirkninger	En forskel på ≥ 5 procentpoint	$\geq 2,5$ procentpoint
			Gennemgang af bivirkningsprofil	Narrativ vurdering	<i>Ikke relevant</i>
Livskvalitet	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Gennemsnitlig ændring over tid	Forskel i ændring svarende til de validerede mindste klinisk relevante forskelle for de involverede livskvalitets-spørgeskemaer	Ændring svarende til halvdelen af de validerede mindste klinisk relevante forskelle

* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid.

** Hvis ansøger ikke kan levere data på OS, ønsker fagudvalget effektmålet opgjort på PFS.

Kritiske effektmål

Samlet overlevelse (OS)

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.

Den mindste klinisk relevante forskel er valgt med udgangspunkt i ESMO-guidelinen "Magnitude of Clinical Benefit Scale" (MCBS). Denne indeholder skemaer, der indikerer, hvordan man kan fastsætte mindste klinisk relevante forskelle afhængigt af patienternes prognose [9].

Fagudvalget tager udgangspunkt i ESMO MCBS-skemaerne, der omhandler behandlinger, der ikke forventes at være kurative, og hvor OS er det primære endepunkt. Ved en median OS > 12 og ≤ 24 måneder sættes den mindste klinisk relevante forskel mellem 3-5 måneder for at påvise en lille klinisk relevant forskel.

Med den nuværende behandling anslår fagudvalget, at patienternes gennemsnitlige OS er cirka 1½ år. Fagudvalget vurderer på baggrund heraf, at en forskel på ≥ 3 måneder i median overlevelse mellem atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel og komparator er klinisk relevant.

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. Fagudvalget forventer ikke, at der er mange patienter med en langtidsoverlevelse og vurderer derfor, at en forskel på 10 %-point er klinisk relevant.

Progressionsfri overlevelse (PFS): Hvis ansøger ikke kan levere data på OS, ønsker fagudvalget effektmålet opgjort på PFS. PFS bliver anvendt til at vurdere, hvor lang tid der går, inden patienternes sygdom udvikler sig. PFS er defineret som tiden fra studierandomisering til første dokumentation af progression i henhold til Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1 [10] eller dødsfald.

Fagudvalget har sat den mindste klinisk relevante forskel for PFS med udgangspunkt i, at fagudvalget anser PFS som et surrogatmål for OS. Da fagudvalget ikke har kendskab til litteratur, der viser, hvorledes OS og PFS er korreleret, sætter fagudvalget de mindste klinisk relevante forskelle for PFS som ved OS. Usikkerheden om korrelationen vil give sig til udtryk i en ændring af effektmålets vigtighed fra kritisk til vigtig og en ændring i kategorien fra 'dødelighed/overlevelse' til 'livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger'.

Baseret på dette finder fagudvalget, at en forskel på mindst 3 måneder i median PFS og 10 %-point i andel patienter i live efter 3 år mellem atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel og komparator er klinisk relevant.

Bivirkninger

Som nævnt er behandlingsmålet primært at forlænge patienternes liv uden at påføre dem markant flere bivirkninger. På den baggrund finder fagudvalget, at bivirkninger (adverse reactions, AR) er et kritisk effektmål, da det belyser, hvor godt patienterne tolererer atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel sammenlignet med komparator. Fagudvalget ønsker data på nedenstående måleenheder:

Bivirkninger grad 3-4

Fagudvalget finder, at forskellen i andelen af patienter, som i løbet af opfølgningstiden oplever en eller flere bivirkninger af grad 3 eller 4, er relevant for vurderingen. Bivirkninger af grad 3-4 er defineret i henhold til National Cancer Institute CTCAE version 4.03 [11].

Fagudvalget vurderer, at en forskel på 5 %-point i andelen af patienter, der får bivirkninger af grad 3-4, er klinisk relevant. Årsagen hertil er, at atezolizumab gives som tillæg til den nuværende standardbehandling, og at det ikke er acceptabelt, at tillæg af et nyt lægemiddel medfører markant flere bivirkninger.

Gennemgang af bivirkningsprofil

Fagudvalget ønsker en gennemgang af atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel og komparators bivirkningsprofiler med henblik på at vurdere bivirkningernes type, håndterbarhed og reversibilitet. Ansøger bedes derfor levere bivirkningsdata fra både de kliniske studier og produktresuméet for lægemidlerne, så fagudvalget kan vurdere forskelle mellem de forskellige behandlinger.

Vigtige effektmål

Livskvalitet

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: Dette instrument måler livskvaliteten blandt kræftpatienter [12]. Det består af fem funktionsskalaer, tre symptomskalaer og en ”global” livskvalitetsskala. Der anvendes en scoringsskala fra 0-100. En høj score på de fem funktionsskalaer repræsenterer et højt/positivt funktionsniveau. En høj score for global helbredsstatus repræsenterer høj livskvalitet, mens en høj score på de tre symptomskalaer repræsenterer høj forekomst af symptomer/problemer. En lille ændring i livskvalitet er defineret som en ændring på 5-10 point i en publikation, hvor størstedelen af patienterne havde brystkræft [13]. Fagudvalget læner sig op ad denne definition og betragter en forskel på ≥ 10 point mellem atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel og komparator som klinisk relevant.

EORTC-QLQ-BR23: Dette er et sygdomsspecifikt instrument, der vurderer livskvaliteten blandt patienter med brystkræft [14]. Det er et tillæg til EORTC-QLQ-C30 og består af fire funktionsskalaer og fire symptomskalaer. Scoringen foregår på samme måde som ved EORTC-QLQ-C30. Da der tilsyneladende ikke er defineret en mindste klinisk relevant forskel for instrumentet, benytter fagudvalget sig af definitionen fra EORTC-QLQ-C30. Dette er konsistent med tilgangen i flere studier [15]. Dermed betragter fagudvalget en forskel på ≥ 10 point mellem atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel og komparator som klinisk relevant.

EQ-5D: Dette er et velvalideret generisk spørgeskema, som anvendes til at vurdere helbredsrelateret livskvalitet [16]. Spørgeskemaet består af fem dimensioner og indeholder desuden en visuel analog skala (VAS), der går fra 0 (værst tænkelige helbred) til 100 (bedst tænkelige helbred). Fagudvalget læner sig op ad definitionerne af mindste klinisk relevante forskelle baseret på britiske kræftpatienter [17]. Dermed finder fagudvalget, at en forskel på $\geq 0,08$ i EQ-5D index score og ≥ 7 point i EQ-5D VAS mellem atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel og komparator er klinisk relevant.

6 Litteratursøgning

Vurderingen af klinisk merværdi baseres som udgangspunkt på data fra peer-reviewed publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs EPAR – public assessment report(s). Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser.

Sekretariatet har på baggrund af den foreløbige ansøgning undersøgt, om der findes et eller flere peer-reviewed publicerede fuldtekstartikler, hvor atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel er sammenlignet direkte med paclitaxel eller docetaxel. Sekretariatet fandt ikke dette, men fandt i stedet en artikel, hvor atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel er sammenlignet med nab-paclitaxel. Da fagudvalget effektmæssigt anser nab-paclitaxel og paclitaxel som ligestillede, vurderer fagudvalget, at artiklen derfor kan anvendes til at besvare protokollen [18].

Sekretariatet fandt følgende artikel, som er relevant, og som kan anvendes til direkte sammenligning af flere af de definerede effektmål:

- Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer, Schmid P et al. N Engl J Med. 2018.

Fagudvalget er bekendt med, at der er planlagt publikationer fra dette studie, der indeholder data for livskvalitet og OS. I tilfælde af, at disse bliver publiceret og dermed kan medtages i den endelige ansøgning, skal virksomheden inddrage disse publikationer og ikke søge efter yderligere studier. Dog skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator.

Hvis publikationerne, der indeholder data for livskvalitet og OS, ikke er publiceret, skal virksomheden søge efter yderligere studier, der kan belyse effektmålene. Til det formål har sekretariatet udarbejdet søgestrengene, som skal anvendes i MEDLINE (via PubMed) og CENTRAL (via Cochrane Library). Søgestrengene kan findes i bilag 1. Derudover skal EMAs EPAR konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator.

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Virksomheden skal først ekskludere artikler på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå med forfatter, årstal og titel i en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et PRISMA-flowdiagram (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).

Ved usikkerheder om, hvorvidt en artikel på titel- og abstractniveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal der anvendes et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, hvorved fuldtekstartiklen vurderes.

Inklusions- og eksklusionskriterier: Andre studiedesigns end randomiserede kontrollerede studier ekskluderes, og fase I- og fase IIa-studier ekskluderes. Studier med andre populationer eller interventioner end de efterspurgte og studier, som ikke rapporterer mindst et af de kritiske eller vigtige effektmål, skal ligeledes ekskluderes.

7 Databehandling og analyse

De inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne beskrives i Medicinrådets ansøgningsskema. Det skal angives, hvilke studier der benyttes til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.

Al relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningsskema. Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data fra inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention to treat (ITT), per-protocol) samt metode. Resultater for ITT-populationen skal angives, hvis muligt, hvis komparative analyser ikke i udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR'en. Findes uoverensstemmelser, gives en mulig grund herfor.

Hvis ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede PICO-beskrivelser, specielt i forhold til præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelig for alle deltagere i et studie, vil der ikke blive gjort forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Det vil sige, at alle analyser udelukkende baseres på tilgængelige data på individniveau.

For effektmål (ORR, SAE, behandlingsstop pga. bivirkninger og ikkealvorlige bivirkninger), hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, vil den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel vil derefter blive beregnet, baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (hvis relativ risiko (RR) = 0,5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risikoreduktion (ARR) = $30 - 30 \times 0,5 = 15$ %-point).

Hvis der er mere end ét sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data eventuelt syntetiseres indirekte (evt. i form af formelle netværksmetaanalyser eller ved brug af Buchers metode), hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studiernes validitet og relevans.

For effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, vil eventuelle metaanalyser blive baseret på standardized mean difference (SMD). Den estimerede SMD vil blive omregnet til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelser i de inkluderede studier.

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier beskrives narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er). Forskelle i patientkarakteristika og studiekontekst (f.eks. geografi og årstal) mellem studier skal beskrives og vurderes for at afgøre, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Valget af syntesemåde (metaanalyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

8 Andre overvejelser

Fagudvalget ønsker at fremhæve, at det endnu er usikkert, hvilken test der i dansk klinisk praksis skal anvendes til at påvise PD-L1-positivitet. Der pågår aktuelt et arbejde i DBCG's patologiudvalg med henblik på at afklare dette. Fagudvalget vil inddrage udvalgets arbejde i vurderingen af atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel.

Derudover ønsker fagudvalget, at ansøger forholder sig til, hvordan indikationsteksten, hvor der står, at tumorer skal have en PD-L1-ekspression ≥ 1 %, hænger sammen med målingen af PD-L1-ekspression på de tumorinfiltrerende lymfocytter.

9 Referencer

1. Sharma P. Biology and Management of Patients With Triple-Negative Breast Cancer. *Oncologist*. 2016;21(9):1050–62.
2. 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* [internet]. 2015 [citeret 9. maj 2017];107(6):djv048–djv048. Tilgængelig fra: <https://academic.oup.com/jnci/article-lookup/doi/10.1093/jnci/djv048>
3. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer Registries. NORDCAN. kræftstatistik - nøgletal og figurer - Danmark.
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* [internet]. 2018;3(1):1–9. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1038/s41392-018-0022-9>
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. Schjøtt AC. Kroppens eget forsvar smadrer kræft. *Pharma* [internet]. 2015;30–2. Tilgængelig fra: https://www.pharmadanmark.dk/aktuelt/pharma/Documents/2015-september/Pharma09_15_samlet.pdf
7. 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.
8. H.H. S. Nab-Paclitaxel As a Potential Partner With Checkpoint Inhibitors in Solid Tumors. *Onco Targets Ther* [internet]. 2017;10:101–12. Tilgængelig fra: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L613909792%0Ahttp://dx.doi.org/10.2147/OTT.S122974%0Ahttp://up7af9tu5s.scholar.serialssolutions.com?sid=EMBASE&sid=EMBASE&issn=11786930&id=doi:10.2147%2FOTT.S122974&atitle=nab-paclit>
9. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard J-Y, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol* [internet]. 2017;(October):2340–66. Tilgængelig fra: <http://academic.oup.com/annonc/article/doi/10.1093/annonc/mdx310/4102112/ESMOMagnitude-of-Clinical-Benefit-Scale-version-11>
10. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228–47.
11. National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE). Bd. 2009. 2010.
12. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* [internet]. 1993 [citeret 29. marts 2017];85(5):365–76. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8433390>
13. Osova D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol*. 1998;16(1):139–44.
14. Sprangers MA, Groenvold M, Arraras JI, Franklin J, te Velde A, Muller M, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer breast cancer-specific quality-of-life

questionnaire module: first results from a three-country field study. *J Clin Oncol* [internet]. 1996 [citeret 4. januar 2018];14(10):2756–68. Tilgængelig fra: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.1996.14.10.2756>

15. Cortes J, Hudgens S, Twelves C, Perez EA, Awada A, Yelle L, et al. Health-related quality of life in patients with locally advanced or metastatic breast cancer treated with eribulin mesylate or capecitabine in an open-label randomized phase 3 trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;154(3):509–20.
16. EuroQol Group. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* [internet]. 1990;16(3):199–208. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10109801>
17. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2007;5(1):70.
18. Rugo HS, Barry WT, Moreno-Aspitia A, Lyss AP, Cirrincione C, Leung E, et al. Randomized phase III trial of paclitaxel once per week compared with nanoparticle albumin-bound nab-paclitaxel once per week or ixabepilone with bevacizumab as first-line chemotherapy for locally recurrent or metastatic breast cancer: CALGB 40502/NCCTG N063H (Alliance). *J Clin Oncol*. 2015;33(21):2361–9.

10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende brystkræft

Formand	Indstillet af
Hanne Melgaard Nielsen Teamledende 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
<i>Kan ikke udpege</i>	Region Sjælland
<i>Nyudpegning i gang</i>	Region Hovedstaden
Iben Kümler Afdelingslæge, ph.d.	Danish Breast Cancer Cooperative Group
Eva Balslev Overlæge	Danish Breast Cancer Cooperative Group, Patologiudvalget
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) Charlotte Wulff Johansen (fagudvalgskoordinator) Anette Pultera Nielsen (fagudvalgskoordinator) Tenna Bekker (teamleder)

11 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.1	12. juli 2019	I det kliniske spørgsmål er docetaxel fjernet som komparator jf. beskrivelsen af komparator under det kliniske spørgsmål. I tabel 1 er de justerede mindste klinisk relevante forskelle for OS- og PFS-rater fjernet og erstattet med teksten ' <i>ikke relevant</i> '. I beskrivelsen af effektmålene <i>OS</i> og <i>PFS</i> er de mindste klinisk relevante forskelle for OS- og PFS-raterne ændret til 10 procentpoint jf. tabel 1.
1.0	10. juli 2019	Godkendt af Medicinrådet.

12 Bilag 1 – søgestrategier

Søgestrategi, PubMed <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

#	Søgetermer	Kommentar
1	Breast neoplasms[mh]	Søgeord for indikation. De søges som MeSH termer, og som fritekst i titel og abstract
2	breast[tiab] OR breasts[tiab] OR mammary[tiab]	
3	cancer[tiab] OR adenocarcinoma[tiab] OR adenocarcinomas[tiab] OR carcinoma[tiab] OR carcinomas[tiab] OR tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour[tiab] OR tumours[tiab] OR neoplasm[tiab] OR neoplasms[tiab]	
4	#2 AND #3	
5	#1 OR #4	
6	Triple Negative Breast Neoplasms[mh]	
7	hormone receptor negative[tiab] OR triple negative[tiab]	
8	((((HER-2[tiab] OR HER2[tiab] OR epidermal growth factor receptor 2[tiab]) AND (estrogen receptor*[tiab] OR ER[tiab]) AND (progesterone receptor*[tiab] OR PR[tiab]))) AND negative[tiab])	
9	#6 OR #7 OR #8	
10	mTNBC[tiab] OR metastatic[tiab] OR metastas*[tiab] OR advanced[tiab]	
11	Neoplasm Metastasis[mh]	
12	#10 OR #11	
13	#5 AND #9 AND #12	
14	atezolizumab[nm] OR atezolizumab[tiab] OR Tecentriq*[tiab]	Søgeord for ansøgers lægemiddel og komparator. De søges som Supplementary Concept/Substance, og som fritekst i titel og abstract
15	30-nm albumin-bound paclitaxel[nm] OR nab-paclitaxel[tiab] OR Paclitaxel[mh] OR paclitaxel[tiab] OR Onxol*[tiab] OR Paxene*[tiab] OR Praxel*[tiab] OR Taxol*[tiab] OR Anzatax*[tiab]	
16	#14 OR #15	Indikation og lægemidler kombineres
17	#13 AND #16	
18	Animals[mh] NOT Humans[mh]	Eksklusion af (indekserede) dyreforsøg
19	#17 NOT #18	
20	"Randomized Controlled Trial"[pt] OR "Controlled Clinical Trial"[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR "Clinical Trials as Topic"[mh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]	Afgrensning til randomiserede, kontrollerede forsøg
21	#19 AND #20	

Feltkoder:

mh = MeSH Term

nm = Supplementary Concept/Substance

tiab = title/abstract, inkl. forfatterkeywords

pt = publication type

Søgestrategi, Central <https://www.cochranelibrary.com/>

#	Søgetermer	
#1	[mh "Breast Neoplasms"]	Søgeord for indikationen. Der søges på fritext i titel og abstract, samt på indekserede termer fra både Medline og Embase.
#2	((breast* OR mammary) near/3 (cancer* or neoplasm* or tumor* or tumour* or carcinoma* or adenocarcinoma*)):ti,ab,kw	
#3	#1 OR #2	
#4	("hormone receptor negative" OR "triple negative"):ti,ab,kw	
#5	(("HER 2" OR HER2 OR "epidermal growth factor receptor 2") near/3 negative):ti,ab AND (("estrogen receptor*" OR ER) near/3 negative):ti,ab AND (("progesterone receptor*" OR "PR") near/3 negative):ti,ab	
#6	#4 OR #5	
#7	(mTNBC OR metastatic OR metastas* OR advanced):ti,ab,kw	
#8	#3 AND #6 AND #7	
#9	(atezolizumab OR Tecentriq*):ti,ab,kw	
#10	(nab-paclitaxel OR paclitaxel OR Onxol* OR Paxene OR Praxel OR Taxol* OR Anzatax*):ti,ab,kw	
#11	#9 OR #10	
#12	#8 AND #11	Indikation og lægemidler kombineres
#13	("conference abstract" OR review):pt	Afgrensning (eksklusion) på publikationstype samt (en del) af de resultater, der kommer fra clinicaltrials.gov.
#14	NCT*:au	
#15	("clinicaltrials.gov" OR trialsearch):so	
#16	#13 OR #14 OR #15	
#17	#12 NOT #16	
#18	#17 NOT "Pubmed":an	Eksklusion af poster der er kommet fra Pubmed.* Linje 18 = endeligt resultat

Feltkoder:

ti: title

ab: abstract

kw: keywords, her kontrollerede/indekserede termer fra databaserne Medline og/eller Embase.

pt = publication type

an: accession number

* Der kan stadig være dubletter mellem jeres søgning i Pubmed og de poster her fra Central, der kommer fra Embase/andre kilder.