

# 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](http://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

| <b>Lægemidlets oplysninger</b> |   |
|--------------------------------|---|
| 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.<br><br>Atezolizumab gives i kombination med nab-paclitaxel, der gives som 100 mg/m <sup>2</sup> 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 $\geq 1$ %, 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/m<sup>2</sup> 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 $\geq 3$ måneder  | <i>Ikke relevant</i>  |
|                         |           |   | Andel patienter, der overlever i 3 år                             | En forskel på $\geq 10$ procentpoint  | <i>Ikke relevant</i>  |
|                         |           | Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger | Median progressionsfri overlevelse (PFS) i antal måneder**        | En forskel på $\geq 3$ måneder  | <i>Ikke relevant</i>  |
|                         |           |   | Andel patienter med PFS i 3 år**                                  | En forskel på $\geq 10$ 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 $\geq 5$ 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  $\leq 24$  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  $\geq 3$  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  $\geq 10$  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  $\geq 10$  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  $\geq 7$  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-ekspresion  $\geq 1$  %, hænger sammen med målingen af PD-L1-ekspresion 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](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

| <b>Formand</b>  | <b>Indstillet af</b>  |
|---|---|
| Hanne Melgaard Nielsen<br>Teamledende overlæge, ph.d. | Lægevidenskabelige Selskaber                                |
| <b>Medlemmer</b>                                      | <b>Udpeget af</b>   |
| Tamás Lörincz<br>Overlæge, ph.d.                      | Region Nordjylland  |
| Julia Kenholm<br>Overlæge                             | Region Midtjylland  |
| Jeanette Dupont Jensen<br>Afdelingslæge, ph.d.        | Region Syddanmark   |
| <i>Kan ikke udpege</i>                                | Region Sjælland   |
| <i>Nyudpegning i gang</i>                             | Region Hovedstaden  |
| Iben Kümler<br>Afdelingslæge, ph.d.                   | Danish Breast Cancer Cooperative Group                      |
| Eva Balslev<br>Overlæge                               | Danish Breast Cancer Cooperative Group,<br>Patologiudvalget |
| Henrik Horwitz<br>Afdelingslæge, ph.d.                | Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi                       |
| Philip Højrizi<br>Farmaceut                           | Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse                     |
| Susanne Geneser<br>Patient/patientrepræsentant        | Danske Patienter  |
| Marianne Johansson<br>Patient/patientrepræsentant     | Danske Patienter  |

### Medicinrådets sekretariat

|  |
|--|
| Medicinrådet<br>Dampfærgevej 27-29, 3. th.<br>2100 København Ø<br>+ 45 70 10 36 00<br><a href="mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk">medicinraadet@medicinraadet.dk</a>   |
| Sekretariatets arbejdsgruppe:<br>Signe Goul Svendsen (projekt- og metodeansvarlig)<br>Nicoline Kerzel Duel (projektdeltager)<br>Charlotte Wulff Johansen (fagudvalgskoordinator)<br>Anette Pultera Nielsen (fagudvalgskoordinator)<br>Tenna Bekker (teamleder) |



## 11 Versionslog

| Version | Dato          | Ændring  |
|---------|---------------|--|
| 1.1     | 12. juli 2019 | <p>I det kliniske spørgsmål er docetaxel fjernet som komparator jf. beskrivelsen af komparator under det kliniske spørgsmål.</p> <p>I tabel 1 er de justerede mindste klinisk relevante forskelle for OS- og PFS-rater fjernet og erstattet med teksten '<i>ikke relevant</i>'.</p> <p>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.</p> |
| 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  | <b>Indikation og lægemidler kombineres</b>   |
| 17 | <b>#13 AND #16</b>  |  |
| 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<br><b>Linje 21 = endeligt resultat</b>                                       |
| 21 | <b>#19 AND #20</b>  |  |

### 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   | <b>Indikation og lægemidler kombineres</b>   |
| #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  | <b>Eksklusion af poster der er kommet fra Pubmed.*<br/>Linje 18 = endeligt resultat</b>                                    |

**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.