

Medicinrådets protokol for vurdering af trastuzumab emtansin til behandling af HER2+ 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 protokollen

Protokollen er grundlaget for Medicinrådets vurdering af et nyt lægemiddel. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som den ansøgende virksomhed 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	14. februar 2020
Ikrafttrædelsesdato	14. februar 2020
Dokumentnummer	72017
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, 2020. 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, 14. februar 2020

Indhold

1	Lægemiddelinformationer	3
2	Forkortelser	4
3	Formål.....	5
4	Baggrund.....	5
4.1	Nuværende behandling	6
4.2	Trastuzumab emtansin	7
5	Kliniske spørgsmål	7
5.1	Klinisk spørgsmål 1	7
5.2	Valg af effektmål	8
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: Søgestreng	17

1 Lægemedelinformationer

Lægemedlets oplysninger	
Handelsnavn	Kadcyla
Generisk navn	Trastuzumab emtansin (T-DM1)
Firma	Roche
ATC-kode	L01XC14
Virkningsmekanisme	Kadcyla er et konjugatlægemediel bestående af et monoklonalt antistof rettet mod HER2 (trastuzumab), koblet til kemoterapipræparatet DM-1. Trastuzumab binder til og hæmmer HER2-receptoren hvilket hæmmer væksten af tumor. DM-1 binder til tubulin, og hæmmer dermed væksten af tumor. Den samlede virkningsmekanisme af Kadcyla tillader målrettet effekt på tumorceller som overudtrykker HER2, og medfører at DM-1 optages og virker specifikt i tumorcellen.
Administration/dosis	Anbefalet dosis trastuzumab emtansin er 3,6 mg/kg kropsvægt administreret som intravenøs infusion hver 3. uge (21-dages cyklus)
Forventet EMA-indikation	Kadcyla er, som enkeltstof, indiceret til adjuverende behandling af voksne patienter med HER2-positiv tidlig brystkræft med invasiv residualsygdom i bryst og/eller lymfekirtler efter neoadjuverende taxan og trastuzumab eller pertuzumab og trastuzumab-baseret behandling.

2 Forkortelser

CI:	Konfidensinterval
DBCG	<i>Danish Breast Cancer Cooperative Group</i>
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
ER:	Østrogenreceptor (<i>estrogen receptor</i>)
ER+:	ER-positiv
HER2:	Human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (<i>human epidermal growth factor receptor 2</i>)
HER2+:	HER2-positiv
HR:	<i>Hazard ratio</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
RR:	Relativ risiko
T-DM1:	trastuzumab emtansine
TNM:	<i>Tumor, Node, Metastasis</i>

3 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af trastuzumab emtansin (T-DM1) som mulig standardbehandling af patienter med HER2+ 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 trastuzumab emtansin modtaget den 25. oktober 2019.

Protokollen danner grundlag for den endelige ansøgning for vurdering af trastuzumab emtansin sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse mellem T-DM1 og trastuzumab af både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder (se tabel 2). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen.

Trastuzumab emtansin har i forvejen en indikation til metastatisk brystkræft, og vurderingen vedrører derfor indikationsudvidelse.

4 Baggrund

Brystkræft er den hyppigste kræftform hos kvinder verden over og forekommer oftest hos kvinder over 50 år. I Danmark bliver omkring 4.700 patienter årligt diagnosticeret med brystkræft, og cirka 64.000 patienter lever med diagnosen brystkræft [1].

Sygdommen kan opdeles i fire undertyper afhængig af, om kræftcellerne er hormonfølsomme, dvs. om de udtrykker østrogenreceptor (ER) og/eller human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (HER2). Af de 4.700 patienter, som årlig diagnosticeres med brystkræft i Danmark, vil ca. 4.400 have tidlig brystkræft (dvs. patienterne har ikke fjernmetastaser) og 10 – 15 % af dem (ca. 660 patienter årlig) er HER2+ [1,2]. HER2 status testes ved immunhistokemi. I tilfælde hvor resultatet ikke er entydigt, kan in situ hybridisering benyttes i henhold til patologi afsnittet under DBCGs retningslinjer [3]. HER2+ patienter kan enten tilbydes neoadjuverende, eller adjuverende behandling afhængigt af, hvilket stadie af brystkræft de har. Neoadjuverende behandling er behandling, som gives forud for operation i bryst og lymfeknuder. Neoadjuverende behandling efterfølges af adjuverende behandling. Stadier af brystkræft vurderes ud fra det internationalt anerkendte standardiserede *Tumor, Node, Metastasis* (TNM)-klassifikation. Tumorklassificeringen baseres på en vurdering af den primære tumors størrelse og om den primære tumor har indvækst i omkringliggende væv (T0-T4), samt i hvor høj grad tumoren har bredt sig til omkringliggende lymfeknuder (N0-N3), og om der er fjernmetastaser (M1) se tabel 1.

Ifølge DBCG's nuværende retningslinjer kan HER2+ patienter med stadie T2N0 til T2N1 være kandidater til 6 serier neoadjuverende behandling, mens patienter med stadier > T2N0 er kandidater til 8 serier neoadjuverende behandling. Patienter der modtager neoadjuverende behandling har ikke fjernmetastaser og formålet med behandlingen er enten at gøre patienten operabel, mindske knuden i brystet så brystbevarende operation er mulig, eller medføre mindre omfattende operationer i armhulen.

Tabel 1: TNM-klassifikation af kræft

	Stadie	Definition
Primær tumor	T0	Ingen primær tumor
	T1	Vurdering af størrelse samt omfang af primær tumor, jo højere kategori, jo større tumor eller jo mere indvækst i omkringliggende væv.
	T2	
	T3	
	T4	
	TX	Primær tumor kan ikke vurderes.
Lymfeknude involvering	N0	Ingen spredning til nærliggende lymfeknuder
	N1	Højere kategori reflekterer spredning til flere lymfeknuder.
	N2	
	N3	
	NX	Lymfeknuderne kan ikke vurderes.

TNM-klassifikation er i høj grad korreleret med prognose. Således viste et studie, at 98,7 % af patienter med HER2+ brystkræft og med N0 og primær tumor < 3 cm, som havde modtaget adjuverende HER2-rettet behandling sammen med adjuverende paclitaxel, ikke havde oplevet tilbagefald efter 3 års opfølgning [4]. Et andet studie af patienter med HER2+ operabel brystkræft viste, at patienter med N0 sygdom, havde en god prognose, dvs. over 96 % af patienter var sygdomsfrie ved 4 års opfølgning. Neoadjuverende og adjuverende behandling anses som ligeværdige behandlingsmuligheder for patienter med operabel brystkræft [5].

Det er således uvist ud fra tilgængelig litteratur, hvad det betyder for prognosen at have restsygdom efter neoadjuverende behandling, hvis patienten har små tumorstadier og der er N0 sygdom.

Der foreligger endnu ikke overlevelsesdata for patienter der har fået den nuværende danske neoadjuverende standardbehandling, kemoterapi i kombination med trastuzumab og pertuzumab, efterfulgt af adjuverende trastuzumab. Det studie der bedst belyser overlevelsen, er et studie af adjuverende trastuzumab behandling som viser, at 79 % af patienterne var i live efter 12 år [8]. Fagudvalget forventer dog, at overlevelsen kan være stigende, da den nuværende behandling medfører en bedre prognose for patienterne.

I henhold til DBCG blev der i 2018 givet neoadjuverende kemoterapi til 250 af de HER2+ patienter (se afsnit 4.1 nuværende behandling). Fagudvalget vurderer, at dette tal vil stige, da DBCG er ved at ændre retningslinjer og vil inkludere patienter med T1N1 tumorer til at kunne modtage neoadjuverende behandling.

Af de 250 patienter vil ca. 50 % have invasiv residualsygdom (restsygdom) i bryst og/eller lymfekirtler efter endt neoadjuverende behandling og dermed være kandidater til adjuverende behandling med T-DM1, dvs. ca. 125 patienter. Restsygdom defineres som rest af tumorvæv i bryst og/eller lymfeknuder i armhule, og vurderes ved den patologiske undersøgelse af operationspræparatet (brystvæv og/eller lymfeknudevæv).

4.1 Nuværende behandling

Patienter med tidlig HER2+ brystkræft egnet til neoadjuverende behandling, vil oftest modtage en kombination af medicinsk behandling, operation og strålebehandling, jf. gældende guidelines fra DBCG.

Neoadjuverende

Patienter med tidlig HER2+ brystkræft egnet til neoadjuverende behandling, vil oftest modtage en kombination af medicinsk behandling, bestående af kemoterapi i kombination med pertuzumab og

trastuzumab ved opstart af taxanbaseret kemoterapi, samt operation og strålebehandling, jf. gældende guidelines fra DBCG.

Adjuverende

Efter operation gives adjuverende behandling med trastuzumab, så patienter i alt modtager 17 serier, med tillæg af endokrin behandling, hvis patientens tumor er ER+. Der gives strålebehandling, hvis der er udført brystbevarende operation og/eller ved spredning til armhulen [7].

Det væv der tages ud, når patienterne opereres, bliver undersøgt af en patolog, som definerer, om der er restsygdom i operationspræparatet (invasiv residualsygdom). Denne definition bruges udelukkende til at vurdere patienternes videre behandling og prognose. Patienterne betragtes som raske efter operationen, og målet med den adjuverende behandling er derfor forebyggende, dvs. at nedsætte risikoen for tilbagefald. Med den nuværende behandling vurderes det, at op i mod 80 % af patienterne opnår varig helbredelse. Ud fra klinisk erfaring vurderer fagudvalget, at risikoen for tilbagefald er størst indenfor de første 5 år.

4.2 Trastuzumab emtansin

Trastuzumab emtansin (T-DM1) er en sammenkobling af kemoterapi (emtansin) og antistoffet trastuzumab, som er et antistof rettet mod HER2. Det virker ved, at trastuzumab genkender HER2, som er overudtrykt på overfladen af brystkræftcellerne. Når T-DM1 binder til HER2-proteiner transporteres det ind i cellen, hvor kemoterapien frigives og slår cellen ihjel.

De patienter, der har restsygdom efter neoadjuverende behandling er kandidater til behandling med T-DM1.

Af de patienter, der gennemgår neoadjuverende behandling, har omkring 50 % restsygdom i operationspræparatet og dermed er ca. 125 patienter om året kandidater til behandling med T-DM1.

Den anbefalede dosis af T-DM1 er 3,6 mg/kg kropsvægt givet som intravenøs infusion hver 3. uge i 21-dages serier. T-DM1 behandling skal gives i 13-14 serier efter operationen, (afhængig af om der blev givet 3 eller 4 serier trastuzumab/pertuzumab som led i den neoadjuverende behandling), hvilket resulterer i at patienten samlet set, dvs. inklusiv neoadjuverende HER2-rettet behandling, vil modtage 17 serier HER2-rettet behandling.

5 Kliniske spørgsmål

5.1 Klinisk spørgsmål 1

Hvad er værdien af trastuzumab emtansin sammenlignet med trastuzumab til patienter med HER2+ brystkræft, der ved operationen har rest af invasiv sygdom efter neoadjuverende behandling?

Population

HER2+ brystkræft med invasiv restsygdom efter neoadjuverende behandling.

Intervention

Trastuzumab emtansin

Komparator
Trastuzumab

Effektmål

Effektmålene fremgår af tabel 2 og er beskrevet i afsnit 5.2.

5.2 Valg af effektmål

Tabel 2 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, den mindste klinisk relevante forskel og effektmålsgruppe. 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 for at sikre, at absolutte og relative effektforskelle vurderes og kategoriseres med udgangspunkt i de samme overordnede principper – herunder, at der tages hensyn til den usikkerhed et punkt estimat er behæftet med. For kategorien ”merværdi af ukendt størrelse” forudsætter Medicinrådet, at alle værdier i konfidensintervallet ligger tættere på den mindste klinisk relevante forskel end på 0 (ingen effektforskel). Kategorien ”negativ værdi” forudsætter omvendt, at ingen værdier i konfidensintervallet er tættere på 0 (ingen effektforskel) end på den negative mindste klinisk relevante forskel. Derfor vil konfidensintervallets grænser blive sammenholdt med det halve af den mindste klinisk relevante forskel (i de tilfælde, hvor et konfidensinterval forventes at være tilgængeligt).

For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jf. ansøgningsskemaet. Der ønskes både punkt estimer 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 effekt estimer 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 2. Oversigt over valgte effektmål. For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel samt indplacering i de tre effektmålsgrupper (”dødelighed” ”livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger” og ”ikkealvorlige symptomer og bivirkninger”).

Effektmål*	Vigtighed	Effektmålsgruppe	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Samlet overlevelse (OS)	Kritisk	Dødelighed/ overlevelse	OS-rate ved 10 år	3 %-point
IDFS	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	IDFS-rate ved 5 år	5 %-point
Bivirkninger	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter, der oplever en eller flere grad 3-4 bivirkninger,	5 %-point
			Gennemgang af bivirkningsprofil	Narrativ vurdering

Livskvalitet	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Gennemsnitlig ændring over tid	Forskel i ændring svarende til de validerede mindste klinisk relevante forskelle for de involverede livskvalitetsspørgeskemaer (se nedenfor)
--------------	---------	---------------------------------------------------	--------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid.

Kritiske effektmål

Samlet overlevelse (OS)

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

Som beskrevet i afsnit 4 er prognosen for denne patientpopulation virkelig god. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 3 %-point ved 10 års overlevelse mellem patienter behandlet med T-DM1 og trastuzumab i kombination med kemoterapi alene er klinisk relevant.

Bivirkninger

Som nævnt er behandlingsmålet primært at nedsætte risikoen for tilbagefald, som oftest vil medføre at patienterne bliver uheldeligt syge. Derfor finder fagudvalget, at bivirkninger (adverse reactions, AR) er et kritisk effektmål, da det belyser, hvor godt patienterne tolererer T-DM1 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 [9].

Fagudvalget vurderer, at en forskel på 5 %-point i andelen af patienter, der får bivirkninger af grad 3-4, er klinisk relevant.

Gennemgang af bivirkningsprofil

Fagudvalget ønsker en gennemgang af T-DM1s 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.

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 kritisk 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 [10]. 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 [11]. Fagudvalget læner sig op ad denne definition og betragter en forskel på ≥ 10 point mellem T-DM1 og komparator som klinisk relevant.

EORTC-QLQ-BR23: Dette er et sygdomsspecifikt instrument, der vurderer livskvaliteten blandt patienter med brystkræft [12]. 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 [13]. Dermed betragter fagudvalget en forskel på ≥ 10 point mellem T-DM1 og komparator som klinisk relevant.

EQ-5D: Dette er et velvalideret generisk spørgeskema, som anvendes til at vurdere helbredsrelateret livskvalitet [14]. 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 [15]. Dermed finder fagudvalget, at en forskel på $\geq 0,08$ i EQ-5D index score og ≥ 7 point i EQ-5D VAS mellem T-DM1 og komparator er klinisk relevant.

Vigtige effektmål

IDFS

Invasive-disease free survival (IDFS) er en brystkræftspecifik udgave af disease-free survival (DFS, sygdomsfri overlevelse). DFS benyttes primært som et surrogatmål for overlevelse, til patientpopulationer med lang overlevelse [16]. DFS er hyppigst defineret som tiden fra randomisering til tilbagefald eller død efter en behandling med kurativt formål, men definitionen af DFS kan variere fra studie til studie, f.eks. med henblik på om en sekundær primær tumor tælles med som event eller ej [17]. Denne problemstilling er også set indenfor adjuverende behandling til brystkræft, hvorfor et udvalg har forsøgt at definere brystkræft-specifikke definitioner [18]. Heri blev en definition af IDFS defineret. Fagudvalget bemærker, at der trods dette oplæg til en fælles definition er uenighed vedr. om sekundære tumorer skal indgå som events. Fagudvalget mener, at det er relevant at benytte IDFS som *ikke* inkluderer sekundær primær tumor som event (uanset lokalisation af den sekundære tumor), da de ikke forventer at neoadjuverende behandling kan medføre sekundære primær tumorer. Der foreligger endnu intet bevis for en korrelation mellem IDFS/DFS og OS for adjuverende behandling af HER2+ brystkræft. Dette skyldes at populationen har særdeles lang median overlevelse. IDFS vægtes derfor som vigtigt.

Fagudvalget vurderer, at de fleste tilbagefald sker indenfor de første år, og har derfor valgt at se på IDFS-raten efter 5 år.

6 Litteratursøgning

Vurderingen af klinisk værdi baseres som udgangspunkt på data fra peer-reviewed publicerede fuldtekst-artikler og data fra EMAs public assessment report(s) (EPAR). 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 T-DM1 er sammenlignet direkte med trazituzumab.

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

- Minkwitz et al, 2018 NEJM [19]

Virksomheden skal derfor søge efter yderligere studier, der kan belyse effektmålet livskvalitet. 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 EPAR'en konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

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. Studier med andre populationer 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 standardafvigelse 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

TNM-stadier

Ifølge DBCG's guidelines kan HER2+ patienter med stadie T1N1 til T4N3 være kandidater til neoadjuverende behandling. Denne klassifikation er i høj grad korreleret med prognose, dvs. at en patient med f.eks. T1N0 kan forventes at have væsentlig bedre prognose, end en patient med T4N3 uanset respons på neoadjuverende behandling. I det kliniske studie var patienter med T1-T4 og N0-N3 inkluderet.

Fagudvalget er bekymret for, om patienter med den bedste prognose potentielt vil blive overbehandlet, hvis T-DM1 indplaceres efter neoadjuverende trastuzumab og pertuzumab for hele populationen. Fagudvalget ønsker derfor at ansøge leverer OS- og IDFS-data for hver enkel kombination af T og N stadier (kliniske stadier). Fagudvalget vil ud fra disse data, om muligt, vurdere effekten af T-DM1 behandling, for de kombinationer af T og N stadier, som er inkluderet i det kliniske studie.

9 Referencer

1. NORDCAN. Association of the Nordic Cancer. Kræftstatistik: Nøgetal og figurer_brystkræft. 2019.
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.* 2015;107(6):djv048–djv048.
3. Retningslinjerne M. Patologi - DBCG. 2017;1–37. Tilgængelig fra: http://www.dbcg.dk/PDF/Filer/Kap_3_Patologi_22_juni_2017.pdf
4. Tolaney SM, Guo H, Pernas S, Barry WT, Dillon DA, Ritterhouse L, et al. Seven-year follow-up analysis of adjuvant paclitaxel and trastuzumab trial for node-negative, human epidermal growth factor receptor 2–positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37(22):1868–75.
5. Asselain B, Barlow W, Bartlett J, Bergh J, Bergsten-Nordström E, Bliss J, et al. Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol.* 2018;19(1):27–39.
6. Danish Breast Cancer Cooperative Group. Neoadjuverende kemoterapi ved brystkræft mhp. down-sizing og down-staging. *Dbcg.* 1016(1):14.
7. Group DBCC. Medicinsk behandling. 2011;2005:1–49.
8. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, de Azambuja E, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet [internet].* 2017;389(10075):1195–205. Tilgængelig fra: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32616-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32616-2)
9. National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE). Bd. 2009. 2010.
10. 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>
11. 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.
12. 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>
13. 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.
14. 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>
15. 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.

16. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, Kerst JM, Sobrero A, Zielinski C, et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: The European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol.* 2015;26(8):1547–73.
17. Fiteni F, Westeel V, Pivot X, Borg C, Vernerey D, Bonnetain F. Endpoints in cancer clinical trials. *J Visc Surg* [internet]. 2014;151(1):17–22. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvisurg.2013.10.001>
18. Hudis CA, Barlow WE, Costantino JP, Gray RJ, Pritchard KI, Chapman JAW, et al. Proposal for standardized definitions for efficacy end points in adjuvant breast cancer trials: The STEEP system. *J Clin Oncol.* 2007;25(15):2127–32.
19. Von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(7):617–28.

10 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 Overlæge, ph.d.	Region Syddanmark
Vesna Glavicic Overlæge	Region Sjælland
<i>Nyudpegning i gang</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) Vibe Nylander (projektdeltager) Kathrine Kenting (fagudvalgskoordinator) Tenna Bekker (teamleder)

11 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	14. februar 2020	Godkendt af Medicinrådet.
1.1	19. februar 2020	Under beskrivelsen af de kritiske effektmål ”bivirkninger” og ”livskvalitet” er ordet vigtigt rettet til kritisk.

12 Bilag 1: Søgestreng

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

ID	Search	Kommentar
#1	Breast Neoplasms[mh]	Søgetermer for populationen
#2	(breast[ti] OR mamma[ti] OR mammary[ti]) AND (cancer[ti] OR carcinoma[ti] OR adenocarcinoma[ti])	
#3	#1 OR #2	
#4	Receptor, ErbB-2[mh]	
#5	HER2[tiab] OR HER-2[tiab] OR ERBB2[tiab] OR ERBB-2[tiab]	
#6	human epidermal growth factor receptor 2[tiab]	
#7	#4 OR #5 OR #6	
#8	overexpress*[tiab] OR amplification[tiab] OR positive[tiab]	
#9	#7 AND #8	
#10	HER2+[tiab] OR HER-2+[tiab] OR ERBB2+[tiab] OR ERBB-2+[tiab] or HER2 neu[tiab] OR HER-2 neu[tiab]	
#11	#9 OR #10	
#12	#3 AND #11	
#13	Ado-Trastuzumab Emtansine[mh]	Søgetermer for interventioner
#14	Kadcyla*[tiab] OR huN901-DM1[tiab] OR T-DM1[tiab]	
#15	Trastuzumab[mh]	
#16	trastuzumab[tiab] OR Herceptin*[tiab]	
#17	#13 OR #14 OR #15 OR #16	
#18	#12 AND #17	Kombination af population og interventioner
#19	Chemotherapy, Adjuvant[mh]	Søgetermer for adjuverende behandling
#20	adjuvant*[tiab]	
#21	#19 OR #20	
#22	#18 AND #21	Samlet søgning
#23	("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]) NOT ("Animals"[mh] NOT "Humans"[mh])	RCT filter
#24	#22 AND #23	

#25	Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR Guideline[pt] OR Letter[pt] OR Meta-Analysis[pt] OR News[pt] OR Review[pt] OR Systematic Review[tiab] OR case report[ti] OR review[ti] OR meta-analysis[ti]	Eksklusion af irrelevante publikationstyper.
#26	#24 NOT #25	Endelig søgning – linje #26

CENTRAL <https://www.cochranelibrary.com/advanced-search/search-manager>

ID	Search	Kommentar
#1	(breast next (neoplasm? or cancer or carcinoma or adenocarcinoma)):ti,kw	Søgetermer for populationen
#2	MeSH descriptor: [Receptor, ErbB-2] explode all trees	
#3	((HER2 or "HER 2" or ERBB2 or "ERBB 2") NEAR/2 (overexpress* or amplification or positive or neu)):ti,ab	
#4	("human epidermal growth factor receptor 2" NEAR/2 (overexpress* or amplification or positive or neu)):ti,ab	
#5	#2 or #3 or #4	
#6	#1 and #5	
#7	"human epidermal growth factor receptor 2 positive breast cancer":kw	
#8	#6 or #7	
#9	("trastuzumab emtansine" or "Ado Trastuzumab Emtansine" or trastuzumab):ti,ab,kw	Søgetermer for interventioner
#10	adjuvant*:ti,ab,kw	Søgetermer for adjuverende behandling
#11	#8 and #9 and #10	Kombination af population og interventioner
#12	("conference abstract" or review or meta-analysis):pt	Irrelevante publikationstyper
#13	NCT*:au or (clinicaltrials.gov or trialsearch):so	
#14	(abstract or review or meta-analysis):ti	
#15	#12 or #13 or #14	
#16	#11 NOT #15	
#17	embase:an not pubmed:an	Afgrænsning til poster der kommer fra Embase Endelig søgning – linje #18. Afgrænses til Trials
#18	#16 and #17	