

Baggrund for Medicinrådets anbefaling vedrørende pertuzumab i kombination med trastuzumab som mulig standardbehandling til adjuverende behandling af tidlig HER2+ brystkræft

Handelsnavn	Perjeta®
Generisk navn	Pertuzumab
Firma	Roche a/s
ATC-kode	L01XC13
Virkningsmekanisme	Pertuzumab er et monoklonalt antistof, som binder til forskellige domæner på human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (HER2) og dermed hæmmer HER2 signalvejen. Konsekvensen er blokeret tumorvækst.
Administration/dosis	Støddosis: 840 mg pertuzumab som intravenøs infusion, herefter vedligeholdelsesdosis 420 mg pertuzumab som intravenøs infusion hver 3. uge.
EMA-indikation	“Perjeta is indicated for use in combination with trastuzumab and chemotherapy in the adjuvant treatment of adult patients with HER2-positive early breast cancer at high risk of recurrence”.
Godkendelsesdato	10. oktober 2018
Offentliggørelsesdato	10. oktober 2018
Dokumentnummer	27317
Versionsnummer	1.0
Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe	Se afsnit 7

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 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.

Indhold

1	Medicinrådets anbefaling	4
2	Introduktion	4
2.1	Om indikationen	4
2.2	Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering.....	4
3	Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi	4
4	Høring.....	5
5	Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag	5
6	Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed.....	5
7	Sammensætning af fagudvalg.....	6
8	Bilag	7

1 Medicinrådets anbefaling

Medicinrådet **anbefaler ikke** pertuzumab i kombination med trastuzumab som mulig standardbehandling til adjuverende behandling af tidlig HER2+ brystkræft.

Behandling med pertuzumab i kombination med trastuzumab er forbundet med høje meromkostninger sammenlignet med behandling med trastuzumab alene.

Medicinrådet finder, at der ikke er et rimeligt forhold mellem den kliniske merværdi af pertuzumab i kombination med trastuzumab og de omkostninger kombinationsbehandlingen forventes at have i forhold til trastuzumab alene.

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

Hvilken klinisk merværdi giver pertuzumab i kombination med trastuzumab sammenlignet med trastuzumab alene til adjuverende behandling af patienter med tidlig HER2+ brystkræft med lymfeknudemetastaser?

Hvilken klinisk merværdi giver pertuzumab i kombination med trastuzumab sammenlignet med trastuzumab alene til adjuverende behandling af patienter med tidlig HER2+ brystkræft uden lymfeknudemetastaser?

2 Introduktion

2.1 Om indikationen

Brystkræft er den hyppigste kræftform hos kvinder verden over med en årlig incidens på omkring 100 pr. 100.000 med den største forekomst hos kvinder over 50 år. I Danmark diagnosticeres omkring 4.700 nye tilfælde årligt, hvor omkring 15 % af tidlig brystkræft klassificeres som HER2+. Omkring 25 % af patienterne, som initialt diagnosticeres med tidlig HER2+ brystkræft, vil få tilbagefald. Patienter med lymfeknudemetastaser (omkring 44 % af patienterne) har øget risiko for tilbagefald.

Yderligere baggrundsinformation findes i ”Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for pertuzumab i kombination med trastuzumab til adjuverende behandling af tidlig HER2+ brystkræft”, bilag 4.

2.2 Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering

Den endelige ansøgning fra Roche a/s blev modtaget den 8. august 2018 (se bilag 5). Ansøgningen blev valideret af Medicinrådets sekretariat. Ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode, jf. protokol (se bilag 6).

Sagsbehandlingstiden fra endelig ansøgning til anbefaling den 10. oktober 2018 er 9 uger.

3 Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at pertuzumab i kombination med trastuzumab til adjuverende behandling af tidlig HER2+ brystkræft giver **ingen klinisk merværdi** til patienter med lymfeknudemetastaser sammenlignet med trastuzumab alene. Evidensens kvalitet vurderes at være moderat.

Medicinrådet vurderer, at pertuzumab i kombination med trastuzumab til adjuverende behandling af tidlig HER2+ brystkræft giver **ingen klinisk merværdi** til patienter uden lymfeknudemetastaser sammenlignet med trastuzumab alene. Evidensens kvalitet vurderes at være lav.

Medicinrådet vurderer, at pertuzumab i kombination med trastuzumab til adjuverende behandling af tidlig HER2+ brystkræft giver **ingen klinisk merværdi** til patienter med HR-negativ sygdom sammenlignet med trastuzumab alene. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

4 Høring

Roche har den 20. september 2018 indsendt et høringssvar, som opponerede imod kategoriseringen af pertuzumab i kombination med trastuzumab.

Medicinrådet besluttede på sit møde den 10. oktober 2018 at fastholde sin vurdering af klinisk merværdi.

Høringssvar er vedlagt som bilag 3.

5 Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag

Behandling med pertuzumab i kombination med trastuzumab er forbundet med høje meromkostninger sammenlignet med behandling med trastuzumab alene. Meromkostningerne drives primært af prisen for pertuzumab.

Omkostnings- og budgetkonsekvensanalyser er baseret på AIP-priser for pertuzumab. Analyserne viser, at pertuzumab i kombination med trastuzumab er forbundet med inkrementelle omkostninger på ca. 330.000 kr. pr. patient pr. år og at budgetkonsekvenserne ved anbefaling er på ca. 90 mio. kr. pr. år. Der er indgået en prisaftale med ansøger. Foretages analyserne på baggrund af aftalepriserne (SAIP) reduceres meromkostningerne, men de er stadig høje.

På den baggrund vurderer Medicinrådet, at meromkostningerne ikke er rimelige sammenlignet med den kliniske merværdi, som lægemidlet tilbyder.

Beslutningsgrundlaget samt den sundhedsøkonomiske analyse er vedlagt som bilag 1 og 2.

6 Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed

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

7 Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende brystkræft

Formand	Indstillet af
Peter Michael Vestlev <i>Speciallægekonsulent</i>	Lægevidenskabelige selskaber (LVS)
Medlemmer	Udpeget af
Jørgen Hansen – udtrådt august 2018 <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Tamás Lörincz – tiltrådt august 2018 <i>Overlæge, ph.d.</i>	Region Nordjylland
Hanne Meldgaard Nielsen <i>Teanledende Overlæge, ph.d.</i>	Region Midtjylland
Jeanette Dupont Jensen <i>Afdelingslæge, ph.d.</i>	Region Syddanmark
<i>Har ikke udpeget</i>	Region Sjælland
<i>Har ikke udpeget</i>	Region Hovedstaden
Iben Kümler <i>Afdelingslæge, ph.d.</i>	Danish Breast Cancer Cooperative Group
<i>Har ikke udpeget</i>	Dansk Brystkirurgisk Selskab
Eva Balslev <i>Overlæge</i>	Danish Breast Cancer Cooperative Group, Patologiudvalget
Henrik Horwitz <i>Afdelingslæge, ph.d.</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Michael Green Lauridsen – udtrådt august 2018 <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Susanne Geneser <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Karen Sundbøll <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Agla Fridriksdottir (projekt- og metodeansvarlig) Jette Østergaard Rathe (sundhedsvidenskabelig konsulent) Charlotte Wulff Johansen (koordinator) Anette Pultera Nielsen (koordinator) Tenna Bekker (teamleder)

8 Bilag

Bilagsliste:

- 1) Amgros' beslutningsgrundlag
- 2) Amgros' sundhedsøkonomiske analyse
- 3) Høringsvar fra ansøger
- 4) Vurdering af den kliniske merværdi af pertuzumab i kombination med trastuzumab
- 5) Ansøgers endelige ansøgning
- 6) Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af pertuzumab i kombination med trastuzumab

Beslutningsgrundlag til Medicinrådet

Dette dokument er Amgros' indstilling om anbefaling af pertuzumab (Perjeta) i kombination med trastuzumab som mulig standardbehandling til voksne patienter med tidlig HER2+ brystkræft, som er i høj risiko for tilbagefald. Indstillingen er baseret på en vurdering af lægemidlets meromkostninger (baseret på SAIP) sammenholdt med Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi.

Dato for Medicinrådsbeslutning	10-10-2018
Firma	Roche (ansøger)
Lægemiddel	Pertuzumab (Perjeta)
Indikation	Adjuverende behandling af tidlig HER2+ brystkræft

Amgros' indstilling

- Amgros indstiller at pertuzumab (Perjeta) i kombination med trastuzumab **ikke anbefales** som mulig standardbehandling til voksne patienter med tidlig HER2+ brystkræft med lymfeknudemetastaser, som er i høj risiko for tilbagefald
- Amgros indstiller at pertuzumab (Perjeta) i kombination med trastuzumab **ikke anbefales** som mulig standardbehandling til voksne patienter med tidlig HER2+ brystkræft uden lymfeknudemetastaser, som er i høj risiko for tilbagefald
- Amgros indstiller at pertuzumab (Perjeta) i kombination med trastuzumab **ikke anbefales** som mulig standardbehandling til voksne patienter med tidlig HER2+ brystkræft med HR-negativ sygdom, som er i høj risiko for tilbagefald. Ansøger har ikke indsendt en økonomisk analyse for populationen, og Amgros kan derfor ikke anbefale pertuzumab (Perjeta) i kombination med trastuzumab som mulig standardbehandling til denne population.

Overordnet konklusion

Medicinerådet har vurderet, at pertuzumab (Perjeta) i kombination med trastuzumab giver **ingen klinisk merværdi** sammenlignet trastuzumab i følgende tre patientgrupper:

- Patienter med lymfeknudemetastaser i adjuverende behandling af tidlig HER2+ brystkræft
- Patienter uden lymfeknudemetastaser i adjuverende behandling af tidlig HER2+ brystkræft
- Patienter med HR-negativ sygdom i adjuverende behandling af tidlig HER2+ brystkræft

Sidstnævnte population fremgår ikke af Medicinerådets protokol, og ansøger har derfor ikke indsendt en analyse for denne population.

Behandling med pertuzumab (Perjeta) i kombination med trastuzumab er forbundet med høje meromkostninger sammenlignet med behandling med trastuzumab alene i de to patientgrupper, som Amgros har vurderet. Meromkostningerne drives primært af prisen på pertuzumab (Perjeta).

Med den nuværende SAIP på pertuzumab (Perjeta) vurderer Amgros, at meromkostningerne *ikke* er rimelige sammenlignet med den kliniske værdi, som lægemidlet tilbyder.

Amgros har indgået en aftale med Roche om indkøb af pertuzumab (Perjeta) til en SAIP, som er lavere end AIP. Konklusionen er baseret på SAIP for pertuzumab (Perjeta).

Konklusion for populationen

Tabel 1 Merværdi, meromkostninger og Amgros' anbefaling (baseret på aftalepriser)

Population	Komparator	Merværdi	Usikkerhed for klinisk merværdi	Amgros' konklusion om forholdet mellem meromkostninger og merværdi	Anbefaling som standardbehandling
Patienter med lymfeknudemetastaser i adjuverende behandling af tidlig HER2+ brystkræft	Placebo i kombination med trastuzumab og kemoterapi	Ingen klinisk merværdi	Moderat evidenskvalitet	Ikke acceptabelt	Nej
Patienter uden lymfeknudemetastaser i adjuverende behandling af tidlig HER2+ brystkræft	Placebo i kombination med trastuzumab og kemoterapi	Ingen klinisk merværdi	Lav evidenskvalitet	Ikke acceptabelt	Nej
Patienter med HR-negativ sygdom i adjuverende behandling af tidlig HER2+ brystkræft	Placebo i kombination med trastuzumab og kemoterapi	Ingen klinisk merværdi	Meget lav	Ikke vurderet	Nej

Supplerende informationer (resumé af resultaterne fra afrapporteringen)

Konklusion på omkostnings- og budgetkonsekvensanalyserne

Amgros' afrapportering af omkostnings- og budgetkonsekvensanalyser er baseret på AIP for pertuzumab (Perjeta). Foretages analyserne på baggrund af SAIP og ikke på baggrund af AIP reduceres de inkrementelle omkostninger, men meromkostningerne er stadig høje. 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>.

Amgros' afrapportering - Inkrementelle omkostninger per patient (AIP)

Behandling med pertuzumab (Perjeta) i kombination trastuzumab er forbundet med høje meromkostninger sammenlignet med behandling med trastuzumab alene.

I tabel 2 og 3 illustreres de estimerede omkostninger ved behandling med pertuzumab (Perjeta) i kombination trastuzumab sammenlignet med trastuzumab alene for patienter med og uden lymfeknudemetastaser.

Tabel 2 Estimerede gennemsnitlige omkostninger per patient (med lymfeknudemetastaser), DKK, AIP

Intervention	Komparator	Inkrementelle omkostninger
Pertuzumab (Perjeta) i kombination med trastuzumab	Trastuzumab	327.613 DKK

Tabel 3 Estimerede gennemsnitlige omkostninger per patient (uden lymfeknudemetastaser), DKK, AIP

Intervention	Komparator	Inkrementelle omkostninger
Pertuzumab (Perjeta) i kombination med trastuzumab	Trastuzumab	335.241 DKK

I tabel 4 og 5 ses følsomhedsanalyser. Resultatet er yderst følsomt over for ændringer i fordelingen mellem hhv. patienter som tidligere har fået neoadjuverende behandling og patienter som ikke er kandidater til neoadjuverende behandling. Dette har betydning for meromkostningerne ved behandling med pertuzumab (Perjeta). Ligeledes har valg af efterfølgende behandlingsregimer ved recidiv betydning for de gennemsnitlige meromkostninger.

Tabel 4 Amgros' følsomhedsanalyser for patienter med lymfeknudemetastaser

Følsomhedsanalyser	+/- Omkostninger
Amgros hovedanalyse	327.613
Behandlingsvarighed op til 18 cyklusser. Data fra APHINITY anvendt.	338.114
Omkostninger til efterfølgende behandlingslinjer inkluderes	348.087
Andelen af patienter i tidligere neoadjuverende behandling er 50 %	311.867

Tabel 5 Amgros' følsomhedsanalyser for patienter uden lymfeknudemetastaser

Følsomhedsanalyser	+/- Omkostninger
Amgros hovedanalyse	335.241
Behandlingsvarighed op til 18 cyklusser. Data fra APHINITY anvendt.	345.742
Omkostninger til efterfølgende behandlingslinjer inkluderes	348.087
Andelen af patienter i tidligere neoadjuverende behandling er 50 %	319.019

Amgros' afrapportering – Budgetkonsekvenser (AIP)

Amgros vurderer at anbefaling af pertuzumab (Perjeta) som mulig standardbehandling vil resultere i budgetkonsekvenser ca. 75 mio. DKK per år for patienter med lymfeknudemetastaser og ca. 15 mio. DKK per år for patienter uden lymfeknudemetastaser.

Kontraktforhold

Amgros har en aftale på pertuzumab (Perjeta) indtil d. 30.11.2018. Udbudsprocessen er igangsat og der kommer en ny aftale pr 01.12.2018.

PERTUZUMAB (PERJETA) OG TRASTUZUMAB I KOMBINATION

TIDLIG HER2+ BRYSTKRÆFT

OPSUMMERING

Baggrund

Pertuzumab (Perjeta) er i kombination med trastuzumab og kemoterapi indiceret til adjuverende behandling af voksne patienter med tidlig HER2+ brystkræft, som er i høj risiko for tilbagefald. Ca. 315 nye patienter per år kandiderer til behandling af den ansøgte indikation i Danmark. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentationen indsendt af Roche a/s.

Analyse

I analysen estimeres de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med pertuzumab (Perjeta) til voksne patienter med tidlig HER2+ brystkræft, som er i høj risiko for tilbagefald. I analysen sammenlignes behandling med pertuzumab (Perjeta) i kombination med trastuzumab med behandling med trastuzumab alene.

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige meromkostninger per patient ved brug af pertuzumab (Perjeta) i kombination med trastuzumab sammenlignet med trastuzumab.

I scenariet, som Amgros mener er mest sandsynlig, er de gennemsnitlige meromkostninger for pertuzumab (Perjeta) hhv:

- Ca. 330.000 DKK per patient for patienter med lymfeknudemetastaser (N+)
- Ca. 335.000 DKK per patientår uden lymfeknudemetastaser (N-)

Amgros vurderer at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af pertuzumab (Perjeta) som standardbehandling vil være ca. 75 mio. DKK per år for N+ og ca. 15 mio. DKK per år for N-.

Konklusion

Amgros kan konkludere, at behandling med pertuzumab (Perjeta) i kombination med trastuzumab er forbundet med høje meromkostninger sammenlignet med behandling med trastuzumab alene. Meromkostningerne drives primært af prisen på pertuzumab (Perjeta).

Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
DKK	Danske kroner
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
HER2	Human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (<i>human epidermal growth factor receptor 2</i>)
N+	Med lymfeknudemetastaser
N-	Uden lymfeknudemetastaser

INDHOLD

Opsummering	2
Liste over forkortelser	3

1 Baggrund	6
1.1 Problemstilling	6
1.2 Patientpopulation	6
1.3 Behandling med pertuzumab (Perjeta)	7
1.3.1 Komparator	7
1.4 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	11

3 Resultater	12
3.1 Ansøgers hovedanalyse	12
3.2 Amgros' hovedanalyse	13
3.2.1 Antagelser i Amgros' hovedanalyse	13
3.2.2 Meromkostninger ved forskellige rabatniveauer	13
3.2.3 Amgros' følsomhedsanalyser	14
3.2.4 Usikkerhed af resultaterne	15

4 Budgetkonsekvenser	16
4.1 Ansøgers estimater	16
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	16
4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser	17
4.2 Amgros' estimat af budgetkonsekvenser	17

5 Diskussion	19
---------------------	-----------

6 referencer	20
---------------------	-----------

LOG

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	Roche a/s
Handelsnavn:	Perjeta®
Generisk navn:	Pertuzumab
Indikation:	Perjeta is indicated for use in combination with trastuzumab and chemotherapy in the adjuvant treatment of adult patients with HER2-positive early breast cancer at high risk of recurrence
ATC-kode:	L01XC13

Proces	
Ansøgning modtaget hos Amgros:	08-08-2018
Endelig ansøgning modtaget hos Amgros:	03-09-2018
Endelig rapport færdig:	17-09-2018
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	14 dage
Arbejdsgruppe:	Asger Lindvig Andreas Pagh Rasmussen

Priser
<p>Alle lægemiddelpriser i denne afrapportering er på AIP-niveau. Amgros har ofte aftaler om rabatter på de analyserede lægemidler. Derfor vil analyser på AIP-niveau ikke altid afspejle regionernes faktiske omkostninger til anskaffelse af lægemidlerne. Da rabatterne varierer betragteligt på tværs af lægemidler, vil prisforskellene i afrapporteringen, ikke altid afspejle de faktiske prisforskelle.</p> <p>Anbefalingerne i Amgros' beslutningsgrundlag, som sendes sammen med denne afrapportering, bygger på regionernes faktiske anskaffelsespriser (SAIP).</p>

1 BAGGRUND

Pertuzumab (Perjeta) er i kombination med trastuzumab og kemoterapi indiceret til adjuverende behandling af voksne patienter med tidlig HER2+ brystkræft, som er i høj risiko for tilbagefald. Roche a/s (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af pertuzumab (Perjeta) og har den 08.08.2018 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af pertuzumab (Perjeta) som standardbehandling på danske sygehuse 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 inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med adjuverende behandling af voksne patienter med tidlig HER2+ brystkræft, som er i høj risiko for tilbagefald i form af de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af pertuzumab (Perjeta) som standardbehandling. I analyserne sammenlignes behandling med pertuzumab (Perjeta) i kombination med trastuzumab og kemoterapi med behandling med trastuzumab i kombination med kemoterapi.

1.2 Patientpopulation

Brystkræft er den hyppigste kræftform hos kvinder verden over med en årlig incidens på omkring 100 pr. 100.000 med den største forekomst hos kvinder over 50 år (1). I Danmark diagnosticeres omkring 4.700 nye tilfælde årligt og 5-års overlevelsen er omkring 86 % (2). I dag lever omkring 64.000 kvinder i Danmark med diagnosen brystkræft (2).

Brystkræft kan opdeles i 4 biologiske subtyper afhængig af østrogen receptor (ER) og HER2 status. Omkring 15 % af tidlig og 25 % af metastatisk brystkræft klassificeres som HER2+, karakteriseret ved overekspression af HER2 receptoren og/eller amplifikation af genet, der koder for HER2 (3,4). Ifølge Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG) diagnosticeres omkring 760 nye HER2+ brystkræfttilfælde årligt i Danmark. Heraf har ca. 700 tidlig HER2+ brystkræft og vil blive tilbudt neoadjuverende eller adjuverende HER2-rettet behandling. Omkring 10 % af disse er dog ikke egnede til medicinsk behandling, svarende til cirka 75 patienter. Omkring 25 % af patienterne som initialt diagnosticeres med tidlig HER2+ brystkræft vil få tilbagefald svarende til en incidens på omkring 190 patienter (3). Patienter med lymfeknudemetastaser har øget risiko for tilbagefald.

Af de omkring 600 nydiagnosticerede patienter om året, der skal modtage HER2-rettet behandling, vil omkring 20-25 % modtage neoadjuverende behandling med kombination af pertuzumab og trastuzumab (downstaging/sizing og lokalt fremskredne brystkræft (LABC)) som følgende (5):



For de resterende cirka 450-480 patienter er den nuværende adjuverende postoperative HER2-rettede behandling i dag behandling med trastuzumab som følgende (5):



Behandlingsvarigheden er 1 år eller indtil tilbagefald af sygdom.

Ifølge DBCG formodes omkring 265 patienter (44 % lymfeknudepositive af 600 patienter) om året at være kandidater til kombinationsbehandlingen.

1.3 Behandling med pertuzumab (Perjeta)

Indikation

Pertuzumab (Perjeta) er i kombination med trastuzumab og kemoterapi indiceret til adjuverende behandling af voksne patienter med tidlig HER2+ brystkræft, som er i høj risiko for tilbagefald.

Pertuzumab har i forvejen følgende indikationer:

- I kombination med trastuzumab og kemoterapi til neoadjuverende behandling af voksne patienter med HER2-positiv, lokalt avanceret eller inflammatorisk brystkræft eller tidlig brystkræft med høj risiko for tilbagefald.
- I kombination med trastuzumab og kemoterapi indiceret til voksne patienter med HER2-positiv, metastatisk eller lokalt recidiverende, ikke-resecérbar brystkræft, der ikke tidligere har fået anti-HER2-behandling eller kemoterapi for deres metastatiske sygdom.

Virkningsmekanisme

Pertuzumab er et monoklonalt antistof rettet mod HER2's ekstracellulære subdomæne II. Både pertuzumab og trastuzumab medierer antistof-afhængig cellemedieret cytotoxicitet (ADCC). Virkningsmekanismen for pertuzumab og trastuzumab formodes at være komplementære og resulterer i blokeret tumorvækst, proliferation, differentiering, adhæsion, motilitet og migration ved at blokere HER2-signalvejen.

Dosering

Denne indikationsudvidelse til adjuverende behandling af tidlig HER2+ brystkræft vil indgå i følgende behandlinger:

- *Patienter, som har afsluttet neoadjuverende behandling (downstaging/downsizing og LABC), er blevet opereret og skal modtage adjuverende behandling:* kombinationsbehandling med pertuzumab og trastuzumab (13-14 serier).
- *Patienter, som er kandidater til adjuverende behandling:* antracyclinholdig kemoterapi (3 serier) efterfulgt af pertuzumab og trastuzumab kombinationsbehandling sammen med taxanholdig kemoterapi (3 serier) efterfulgt af pertuzumab og trastuzumab kombinationsbehandling (14 serier).

Behandlingsvarigheden ved kombinationsbehandling er på max 17 serier eller 1 år eller indtil uacceptable bivirkninger eller tidlig tilbagefald.

Kombinationsbehandlingen administreres således:

- Pertuzumab 840 mg (støddosis uge 0) efterfulgt af 420 mg (vedligeholdelsesdosis hver 3. uge) som intravenøs infusion
- Trastuzumab 8 mg/kg (støddosis uge 0) efterfulgt af 6 mg/kg (vedligeholdelsesdosis hver 3. uge) som intravenøs infusion ellers subkutan som 600 mg dosis hver 3. uge.

1.3.1 Komparator

Medicinerådet har defineret komparator som trastuzumab i kombination med kemoterapi.

1.4 Medicinerådets kliniske spørgsmål

Medicinerådet har vurderet den kliniske merværdi af adjuverende behandling med pertuzumab (Perjeta) i kombination med trastuzumab og kemoterapi sammenlignet med trastuzumab og kemoterapi for følgende populationer(6):

- Nydiagnosticerede voksne patienter med tidlig HER2+ brystkræft med lymfeknudemetastaser, som er i høj risiko for tilbagefald
- Nydiagnosticerede voksne patienter med tidlig HER2+ brystkræft uden lymfeknudemetastaser, som er i høj risiko for tilbagefald

2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af gennemsnitlige behandlingsomkostninger per patient sammenlignes behandling med pertuzumab (Perjeta) i kombination med trastuzumab og kemoterapi med behandling med trastuzumab i kombination med kemoterapi for nydiagnosticerede voksne patienter med tidlig HER2+ brystkræft, som er i høj risiko for tilbagefald.

Amgros havde flere indvendinger mod den initiale model, som ansøger indsendte. Dette er den anden model, som ansøger har indsendt til Amgros i forbindelse med vurderingen. Det er kun den senest indsendte model, som præsenteres herunder.

2.1 Model, metode og forudsætninger

2.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indsendt en model for behandling af patienter i den nævnte population.

Patienter i modellen allokeres til enten behandling med pertuzumab (Perjeta) i kombination med trastuzumab eller til behandling med trastuzumab monoterapi. Ansøger påpeger, at der ikke er statistisk signifikans for at tillæg af pertuzumab (Perjeta) til trastuzumab og kemoterapi forbedrer overlevelsen sammenlignet med trastuzumab og kemoterapi alene. Af denne årsag inkluderes overlevelse ikke i modellen, da ansøger estimerer, at det har meget lille betydning for det samlede resultat.

I modellen skelnes mellem patienter, som hhv. har modtaget neoadjuverende behandling og er blevet opereret, og patienter som ikke har modtaget neoadjuverende behandling.

Omkostningerne er estimeret for følgende populationer:

- Nydiagnosticerede voksne patienter med tidlig HER2+ brystkræft med lymfeknudemetastaser, som er i høj risiko for tilbagefald (N+)
- Nydiagnosticerede voksne patienter med tidlig HER2+ brystkræft uden lymfeknudemetastaser, som er i høj risiko for tilbagefald (N-)

Ansøger har anvendt effektdata på subgruppeniveau fra det pivotale studie APHINITY 2017 (7) til at estimere de inkrementelle omkostninger per patient i modellen.

Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at modellen er en stærk forsimpning af det sædvanlige sygdomsforløb for patienter med denne diagnose. Amgros vurderer dog, at der foreligger rimelige argumenter bag at foretage dette valg, når de inkrementelle omkostninger til de to specifikke behandlingslinjer skal estimeres. Ved seneste opfølgningstid efter 4 år i APHINITY var mortalitetsraten hhv. 3,3% i pertuzumab-armen og 3,7% i placebo-armen. Den lave mortalitetsrate og manglen på statistisk signifikant forskel mellem de to behandlings-arme for effektmålet overlevelse (OS) betyder, at dette element vil have meget lille betydning for resultatet af analysen. Mortalitetsdata er ligeledes meget umodne, og der er således megen usikkerhed forbundet med at anvende dataene til at estimere det videre forløb efter opfølgningstiden for patientgrupperne.

Modellen er baseret på data fra APHINITY, som ikke inkluderede patienter, der tidligere havde modtaget neoadjuverende behandling. Der er således betydelig usikkerhed forbundet med, hvorvidt data fra APHITY er generaliserbare til en dansk kontekst for denne patientgruppe. I mangel på anden data vurderer Amgros, at ansøger har valgt den mest hensigtsmæssige tilgang.

Amgros accepterer modeltilgangen.

2.1.2 Analyseperspektiv

Analysen anvender et begrænset samfundsperspektiv. Tidshorizonten i analysen er 48 måneder, svarende til længst mulig opfølgningstid i APHINITY. Omkostninger er diskonteret med en faktor på 4 %.

Amgros' vurdering

Analysens begrænsede samfundsperspektiv og diskonteringsrate er i tråd med Amgros' retningslinjer og godtages derfor.

Amgros vurderer, at tidshorizonten er tilstrækkeligt lang til at opfange betydelige relevante forskelle mellem de sammenlignede interventioner i analysen, eftersom behandlingstiden er maksimalt 12 måneder for adjuverende behandling.

Amgros godtager analysens perspektiv og tidshorizonten.

2.1.3 Omkostninger

Indsendt dokumentation

Det følgende afsnit om omkostninger redegør for hvordan og hvilke omkostninger ansøger har inkluderet i analysen.

Lægemiddelomkostninger

Ansøger har for pertuzumab (Perjeta) og trastuzumab anvendt de anbefalede doser fra SPC'et for Perjeta (8). På baggrund af input fra en klinisk ekspert, antages det at alle patienter behandles med den intravenøse version af trastuzumab.

Behandlingslængden for de to behandlingsarme er estimeret på baggrund af subgruppedata fra APHINITY. Til at estimere den gennemsnitlige behandlingstid per behandlingsarm i hver subgruppe, har ansøger anvendt andelen af patienter i APHINITY, der gennemfører 17 infusioner og antaget et lineært frafald i løbet af hele behandlingsperioden. Ansøger har således antaget, at frafaldet er ens for patienter i adjuverende behandling, der har modtaget neoadjuverende behandling, og patienter i adjuverende behandling, der ikke har modtaget neoadjuverende behandling. Ansøger har med hjælp af en dansk kliniker inden for området estimeret, at ca. 50 % af patienterne vil have afsluttet neoadjuverende behandling.

Andelen af frafald og recidiv er forskelligt mellem populationerne i analysen, hhv. N+ og N-. Forskellen i omkostninger mellem de to populationer drives udelukkende primært af disse variabler.

Ansøger antager, at patienter der oplever recidiv inden for den valgte tidshorizont vil blive genbehandlet med samme regime, som de modtog i den adjuverende behandling.

Ansøger har ikke inkluderet omkostninger til kemoterapi i analysen, og har ikke begrundet dette valg.

Tabellen 1 illustrerer de lægemiddelpriser, som anvendes i analysen.

Tabel 1 Anvendte lægemiddelpriser, AIP (juni 2018)

Lægemiddel		Paknings- størrelse	Pris (DKK)	Kilde
Pertuzumab	420 mg hætteglas	1 stk.	19.678,69	Medicinpriser.dk (Perjeta)
Trastuzumab	150 mg hætteglas	1 stk.	4.059,65	Medicinpriser.dk (Herceptin)
	600 mg/5 ml sprøjte (5 ml)	1 stk.	11.691,77	Medicinpriser.dk (Herceptin)

Ansøger antager, at patienterne kun modtager hele hætteglas, og at der ikke er vial-sharing.

Administrations- og monitoreringsomkostninger

Ansøger har estimeret ressourceforbrug og enhedsomkostninger knyttet til administration af lægemidlerne er estimeret ved hjælp af en micro-costing tilgang. Ansøger begrundet dette med, at pertuzumab (Perjeta) gives som add-on til de eksisterende behandlingsregimer, og ved at anvende DRG-takster ville man potentielt dobbelt-tælle nogle omkostninger. En micro-costing er derfor mest hensigtsmæssig til at estimere de inkrementelle omkostninger ved tillæg af pertuzumab (Perjeta).

Omkostningerne til administration af pertuzumab (Perjeta) og trastuzumab er estimeret på baggrund SPC'er, input fra to danske klinikere, samt en analyse fra 2014 (9), der sammenligner administrationsomkostningerne ved hhv. intravenøs og subkutan administrations af trastuzumab til behandling af HER2+ brystkræft.

Omkostninger til bivirkninger

Ansøger har inkluderet omkostninger til bivirkninger af Grad ≥ 3 , som finder sted hos ≥ 5 % af patienterne i APHINITY. Ansøger har med hjælp fra to danske klinikere estimeret hvor ofte bivirkningen resulterer i en indlæggelse på hospitalet samt hvor lang tid indlæggelsen i gennemsnit varer. Enhedsomkostningen for en gennemsnitlige indlæggelse har ansøger hentet fra Rigshospitalets takstkatalog 2017 (10).

Patientomkostninger

Patientomkostninger er inkluderet i modellen. Ansøger antager, at det inkrementelle tidsforbrug ved add-on af pertuzumab (Perjeta) er 45 minutter per infusion. Dette er baseret på gennemsnittet af intervallet (30-60 minutter) for anbefalet observationstid i SPC'et for pertuzumab (Perjeta) i forbindelse med infusionen. Tidsforbruget er værdisat til 182,72 DKK per time.

Ansøger antager, at der ikke er forskel i antallet af besøg på afdelingen mellem de sammenlignede regimer, og patientomkostninger knyttet til behandling med trastuzumab og transport er derfor ikke inkluderet i analysen.

Amgros' vurdering

Lægemiddelomkostninger

Der er for nylig kommet en biosimilær version af trastuzumab iv. (Ontruzant) på det danske marked. Ontruzant har en lavere listepriis end Herceptin, og Amgros anvender derfor prisen på denne for trastuzumab iv. i hovedanalysen.

I dansk klinisk praksis gives der op til 17 infusioner med pertuzumab (Perjeta), mens der i APHINITY blev givet op til 18 infusioner. Over 65 % af patienterne i APHINITY modtog alle 18 infusioner, og det er således usikkert hvorvidt valget om at anvende 17 infusioner i stedet vil have nogen relevant klinisk betydning. Amgros accepterer dog, at 17 cyklusser kan danne grundlaget for hovedanalysen, eftersom det er i henhold til dansk klinisk praksis.

Ansøgers antagelse om et lineært frafald understøttes ikke af de kliniske data, som ansøger har baseret analysen på. Ansøger har samtidig ikke anvendt alle tilgængelige data til at estimere den gennemsnitlige behandlings-

længde for de to behandlingsarme, men i stedet blot anvendt andelen af patienter i behandling efter 17 infusioner. Amgros vurderer, at det er mere retvisende at anvende alle tilgængelige data, og derudfra estimere den gennemsnitlige behandlingstid per patient. Denne ændring har dog meget lille betydning for resultatet eftersom frafaldet i APHINITY var meget begrænset, og over 85 % af alle patienter gennemførte 17 cyklusser.

Eftersom APHINITY ikke inkluderer patienter, der tidligere har været i neoadjuverende behandling, er der stor usikkerhed forbundet med at anvende denne kilde til at estimere behandlingsomkostningerne for populationen. Amgros anerkender imidlertid, at der ikke på nuværende tidspunkt findes relevant data for denne patientgruppe til at estimere dette, hvorfor Amgros accepterer tilgangen. Det har stor betydning for resultatet, hvor stor en andel af patienterne, som tidligere har modtaget neoadjuverende behandling. Eftersom ansøgers estimat er baseret på en enkelt klinikers vurdering, anvender Amgros i stedet estimatet fra fagudvalget i Medicinrådets protokol for

vurdering af den kliniske merværdi af pertuzumab i kombination med trastuzumab til adjuverende behandling af tidlig HER2+ brystkræft (6), hvor ca. 25 % af patienterne har afsluttet neoadjuverende behandling.

Amgros vurderer, at ansøgers antagelse om, at patienter der oplever recidiv vil blive genbehandlet med samme regime, som de modtog i den adjuverende behandling, er noget unuanceret og ikke er retvisende for det kliniske forløb i Danmark. Efterfølgende behandlingsregimer vil afhænge af tid fra adjuverende behandling til recidiv samt om det er lokoregionalt recidiv eller metastaserende sygdom (11). Der er således stor usikkerhed forbundet med de efterfølgende behandlingsregimer inden for den valgte tidshorison. Andelen af patienter, der oplever recidiv, er dog meget begrænset, og derfor vil dette element have begrænset betydning for de inkrementelle omkostninger. Amgros anvender estimatet uden genbehandlinger i hovedanalysen, og præsenterer betydningen af genbehandlinger i en følsomhedsanalyse.

Kemoterapi blev givet i begge behandlingsarme i APHINITY, og er derfor en del af grundlaget for effektdataene i studiet. Det vil således kun være acceptabelt at ekskludere omkostninger til kemoterapi, hvis det antages, at frafald og dermed gennemsnitlig behandlingstid er ens i de to behandlingsarme. I N+ populationen var frafald efter alle 6 serier kemoterapi 5,2 % for pertuzumab (Perjeta)-armen, mens frafald var 7, % i kontrol-armen (1,8 procentpoint i forskel). I N- populationen var frafald efter alle 6 serier kemoterapi 2,6 % for pertuzumab (Perjeta)-armen, mens frafald var 7 % i kontrol-armen (4,4 procentpoint i forskel). Dermed opfyldes ovenstående antagelse ikke. Eftersom frafald i pertuzumab (Perjeta)-armen er lavere end i kontrolarmen, vil de gennemsnitlige omkostninger til kemoterapi per patient være højere for pertuzumab (Perjeta). Pga. de begrænsede omkostninger til kemoregimerne har dette element dog lille betydning for det samlede resultat. Amgros præsenterer derfor resultatet uden omkostninger til kemoterapi.

Øvrige omkostninger

Amgros vurderer, at ansøgers antagelser omkring øvrige omkostninger virker rimelige. Ansøgers tilgang vil reelt underestimere omkostningerne til bivirkninger, eftersom de udelukkende har omkostninger forbundet med indlæggelser. Reelt vil der også være omkostninger forbundet med medicinsk behandling af bivirkninger, som ikke kræver indlæggelse. Den lille forskel i bivirkningsfrekvenserne mellem de to behandlingsarme betyder dog, at dette har meget lille betydning for resultatet.

2.2 Følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet én følsomhedsanalyse per subgruppe, som varierer flere parametre på én gang. Ændringerne er følgende:

- Der anvendes en DRG-takst tilgang i stedet for en micro-costing tilgang
- Fordelingen af behandlingsalgoritmerne fra protokollen anvendes (25 % afsluttet neoadjuverende behandling).
- Det antages, at det kun er den andel af patienter, som gennemførte et helt års behandling i APHINITY, som modtager medicinsk behandling fra dag 1. Dvs. kun denne andel af patienter starter i behandling, og modtager derefter behandlingen et helt år.

Amgros' vurdering

Amgros vurderer at de to førstnævnte følsomhedsanalyser er relevante, men at en envejs følsomhedsanalyse bør anvendes til at belyse betydningen af hver enkelt parameter. Sidstnævnte følsomhedsanalyse er ikke relevant, eftersom dette ikke er et plausibelt scenarie. Amgros præsenterer derfor ikke resultaterne af ansøgers følsomhedsanalyser, men udarbejder i stedet egne envejs følsomhedsanalyser.

3 RESULTATER

3.1 Ansøgers hovedanalyse

Ansøgers hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for pertuzumab (Perjeta) i kombination med trastuzumab sammenlignet med trastuzumab på ca. 325.000 DKK for N+, og ca. 320.000 DKK for N-.

Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse præsenteres i tabel 2 og tabel 3.

Tabel 2 Resultat af ansøgers hovedanalyse for N+, gns. omkostninger per patient, DKK, diskonterede tal, AIP

	Pertuzumab + trastuzumab	Trastuzumab	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	508.298	189.586	318.711
Hospitalsomkostninger*	5.903	2.548	3.355
Patientomkostninger	5.787	1.574	4.213
Totale omkostninger	519.988	193.708	326.279

* Omfatter både administrations- og bivirkningsomkostninger

Tabel 3 Resultat af ansøgers hovedanalyse for N-, gns. omkostninger per patient, DKK, diskonterede tal, AIP

	Pertuzumab + trastuzumab	Trastuzumab	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	495.761	180.354	315.407
Hospitalsomkostninger*	5.759	2.413	3.346
Patientomkostninger	5.644	1.498	4.147
Totale omkostninger	507.164	184.265	322.900

* Omfatter både administrations- og bivirkningsomkostninger

3.2 Amgros' hovedanalyse

3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse

Baseret på Amgros' kritiske vurdering af den tilsendte model, har Amgros udarbejdet sin egen hovedanalyse. Forudsætningerne er som i ansøgers analyse bortset fra følgende:

- *Mere præcise estimater for gennemsnitlig behandlingstid fra APHINITY anvendes*
- *Andelen af patienter der har afsluttet neoadjuverende behandling ændres til 25 %*
- *Omkostninger til efterfølgende behandlingslinjer ekskluderes*
- *Billigste version af trastuzumab anvendes*

Amgros' hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for pertuzumab (Perjeta) i kombination med trastuzumab sammenlignet med trastuzumab på ca. 330.000 DKK for N+, og ca. 335.000 DKK for N-

Meromkostninger skyldes primært prisen på pertuzumab (Perjeta).

Resultaterne fra Amgros' hovedanalyse præsenteres i tabel 4 og tabel 5.

Tabel 4 Resultat af Amgros' hovedanalyse for N+, gns. omkostninger per patient, DKK, diskonterede tal, AIP

	Pertuzumab + trastuzumab	Trastuzumab	Inkrementelle omkostninger
Lægemedielomkostninger	486.099	166.596	319.503
Hospitalsomkostninger*	6.537	2.892	3.645
Patientomkostninger	6.121	1.656	4.465
Totale omkostninger	498.756	171.143	327.613

* Omfatter både administrations- og bivirkningsomkostninger

Tabel 5 Resultat af Amgros' hovedanalyse for N-, gns. omkostninger per patient, DKK, diskonterede tal, AIP

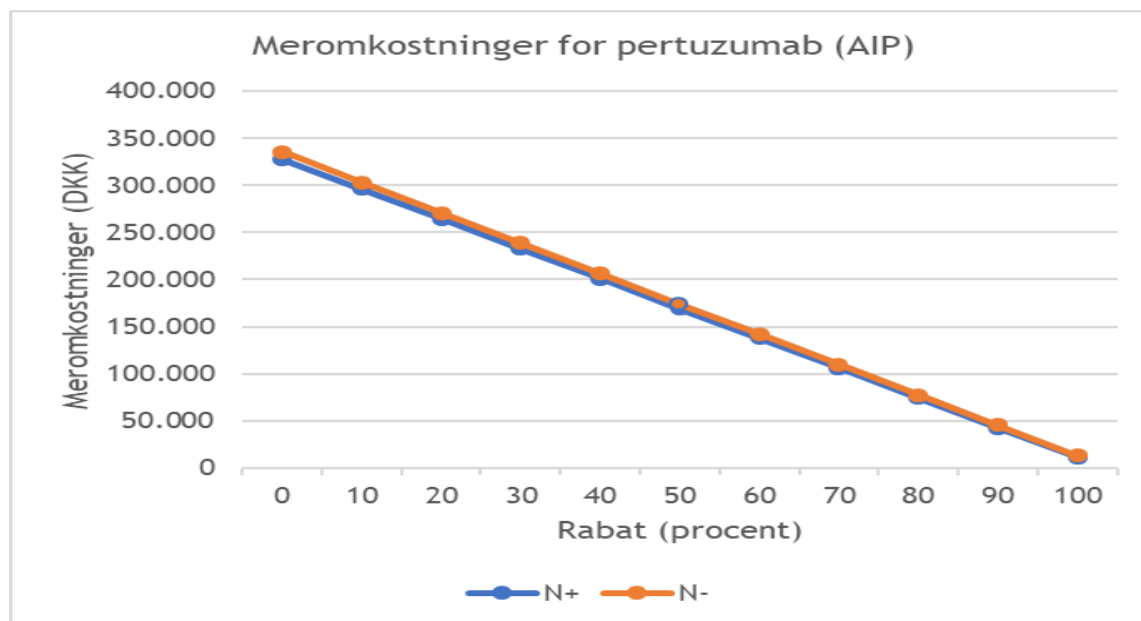
	Pertuzumab + trastuzumab	Trastuzumab	Inkrementelle omkostninger
Lægemedielomkostninger	494.748	167.556	327.192
Hospitalsomkostninger*	6.530	2.946	3.584
Patientomkostninger	6.121	1.656	4.465
Totale omkostninger	507.399	172.158	335.241

* Omfatter både administrations- og bivirkningsomkostninger

3.2.2 Meromkostninger ved forskellige rabatniveauer

For at tydeliggøre hvilken effekt prisen på pertuzumab (Perjeta) har på meromkostningerne, har Amgros udarbejdet analysen ved forskellige prisniveauer.

Figur 1 Gns. meromkostninger per patient ved % prisrabat (AIP)



3.2.3 Amgros' følsomhedsanalyser

Amgros har udarbejdet følsomhedsanalyser, der belyser betydningen af ændring i centrale antagelser i hovedanalysen. Analyserne varierer hver parameter anvendt i hovedanalysen en ad gangen med en specifik værdi, og måler betydningen af dette for resultaterne. Alle analyserne er envejs følsomhedsanalyser, hvilket vil sige, at kun én parameter ændres ad gangen, mens de andre parametre holdes konstante.

Amgros har illustreret resultaterne i tabel 6 og tabel 7.

Tabel 6 Amgros' følsomhedsanalyser for N+

Følsomhedsanalyser	+/- Omkostninger
Amgros hovedanalyse	327.613
Behandlingsvarighed op til 18 cyklusser. Data fra APHINITY anvendt.	338.114
Omkostninger til efterfølgende behandlingslinjer inkluderes	348.087
Andelen af patienter i tidligere neoadjuverende behandling er 50 %	311.867

Tabel 7 Amgros' følsomhedsanalyser for N-

Følsomhedsanalyser	+/- Omkostninger
Amgros hovedanalyse	335.241
Behandlingsvarighed op til 18 cyklusser. Data fra APHINITY anvendt.	345.742
Omkostninger til efterfølgende behandlingslinjer inkluderes	348.087
Andelen af patienter i tidligere neoadjuverende behandling er 50 %	319.019

3.2.4 Usikkerhed af resultaterne

Amgros vurderer, at der er stor usikkerhed forbundet med de estimerede meromkostninger i denne analyse, da ændringer i fordelingen mellem hhv. patienter som tidligere har fået neoadjuverende behandling og patienter som ikke var kandidater til neoadjuverende behandling har betydning for meromkostningerne for pertuzumab (Perjeta). Ligeledes vil valg af efterfølgende behandlingsregimer ved recidiv have betydning for gennemsnitlige meromkostninger.

4 BUDGETKONSEKVENSER

Budgetkonsekvenserne per år er baseret på antagelsen om, at pertuzumab (Perjeta) vil blive anbefalet som standardbehandling. Man ser derfor på to scenarier:

- A. Pertuzumab (Perjeta) bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler
- B. Pertuzumab (Perjeta) bliver ikke anbefalet som standardbehandling

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

4.1 Ansøgers estimer

4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

Medicinrådet har i rapporten for vurdering af den kliniske merværdi af pertuzumab i kombination med trastuzumab til adjuverende behandling af tidlig HER2+ brystkræft har estimeret, at ca. 265 patienter med N+ er kandidater til behandlingen per år. Dette estimat er ændret fra 225 patienter i protokollen. Ansøger antager, på baggrund af data fra DBCG, at incidensen for N- som har høj risiko for tilbagefald, er 49 patienter per år. Ansøger antager at incidensen for N+ og N- samlet er 225 patienter per år, og antager, på baggrund af input fra to danske klinikere med speciale i brystkræft, at 10 % af patienterne ikke vil modtage behandling pga. alder eller at de takker nej til behandling. Ansøger antager, at 100 % af de kandiderende patienter patienterne vil modtage vedligeholdelsesbehandling med pertuzumab (Perjeta), hvis pertuzumab (Perjeta) anbefales som standardbehandling og 0 % af patienterne vil modtage pertuzumab (Perjeta), hvis pertuzumab (Perjeta) ikke anbefales som standardbehandling.

Tabel 8 Ansøgers estimat af antal nye patienter per år N+

	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
Pertuzumab + trastuzumab	158	158	158	158	158	0	0	0	0	0
Trastuzumab	0	0	0	0	0	158	158	158	158	158

Tabel 9 Ansøgers estimat af antal nye patienter per år N-

	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
Pertuzumab + trastuzumab	44	44	44	44	44	0	0	0	0	0
Trastuzumab	0	0	0	0	0	44	44	44	44	44

Amgros' vurdering af estimeret patientantal

Ansøger har anvendt estimaterne fra protokollen for N+ og antager at estimatet på 225 patienter omfatter både N+ og N-, hvilket resulterer i en incidens, som er lavere end den nævnte i protokollen og merværdirapporten. Amgros vurderer, at det er mere retvisende at anvende estimatet på 265 patienter med N+ per år fra rapporten med Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for pertuzumab i kombination med trastuzumab til adjuverende behandling af tidlig HER2+ brystkræft. Amgros vurderer, at ansøgers estimat for incidensen af patienter med N- med høj risiko for tilbagefald er plausibelt. Ansøgers øvrige estimater virker rimelige.

4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser

Ansøger har inkluderet de samme omkostninger i budgetkonsekvensanalysen, som der er inkluderet i omkostningsanalysen med undtagelse af patientomkostninger.

Med de indlagte antagelser estimerer ansøger, at anvendelse af pertuzumab (Perjeta) vil resultere i budgetkonsekvenser ca. 50 mio. DKK per år for N+ og ca. 15 mio. DKK per år for N-.

Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af tabel 10 og tabel 11.

Tabel 10 Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser for N+, MIO. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4
Anbefales	76	76	76	76
Anbefales ikke	28	28	28	28
Totale budgetkonsekvenser	48	48	48	48

Tabel 11 Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser for N-, MIO. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4
Anbefales	21	21	21	21
Anbefales ikke	8	8	8	8
Totale budgetkonsekvenser	14	14	14	14

Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at ansøgers analyse er meget forsimplet, og at budgetkonsekvenserne bliver betydeligt underestimerede ved ansøgers tilgang. Amgros udarbejder derfor en ny korrigeret analyse.

4.2 Amgros' estimat af budgetkonsekvenser

Amgros har korrigeret følgende estimater i forhold til ansøgers analyse:

- Omkostningerne fra Amgros' hovedanalyse anvendes med undtagelse af patientomkostninger og diskontering
- Incidensen for N+ antages at være 265 patienter per år
- Incidensen for N- antages at være 335 patienter per år

Med de indlagte antagelser estimerer Amgros, at anvendelse af pertuzumab (Perjeta) vil resultere i budgetkonsekvenser ca. 75 mio. DKK per år for N+ og ca. 15 mio. DKK per år for N-.

Amgros' estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af tabel 12 og tabel 13.

Tabel 12 Amgros' hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser for N+, MIO. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4
Anbefales	117	117	117	117
Anbefales ikke	40	40	40	40
Totale budgetkonsekvenser	77	77	77	77

Tabel 12 1Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser for N+, MIO. DKK, ikke-diskonterede tal

Tabel 13 Amgros' hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser for N-, MIO. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4
Anbefales	21	21	21	21
Anbefales ikke	8	8	8	8
Totale budgetkonsekvenser	14	14	14	14

5 DISKUSSION

Amgros vurderer, at behandling med pertuzumab (Perjeta) i tillæg til trastuzumab er forbundet med høje meromkostninger sammenlignet med behandling med trastuzumab.

Meromkostningerne er primært drevet af prisen på pertuzumab (Perjeta), og meromkostningerne er derfor også følsomme over for behandlingens længde af pertuzumab (Perjeta). Administrations- og monitoreringsomkostninger, bivirkningsomkostninger, og patientomkostninger har mindre betydning for resultatet.

En stor begrænsning ved det kliniske studie (APHINITY), som danner grundlaget for den sundhedsøkonomiske model er, at det ikke inkluderede patienter, som var i neoadjuverende behandling. Det er således meget usikkert hvorvidt der opnås valide estimater for meromkostningerne for denne population ved at anvende data fra dette studie.

6 REFERENCER

1. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ CK (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014 [Internet]. National Cancer Institute. Bethesda, MD. Available from: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/
2. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Kejs AMT, Hertzum-Larsen R, Johannesen TB, Khan S, Leinonen MK, Ólafsdóttir E, Petersen T, Schmidt LKH THS. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries. [Internet]. Version 7.3. 2016. Available from: <http://www-dep.iarc.fr/nordcan.htm>
3. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Baggrundsnotat for anti-HER2 behandling af brystkræft. København. København; 2016.
4. 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. J Natl Cancer Inst [Internet]. 2015 Jun;107(6):djv048. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25825511>
5. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation for behandling af anti-HER2 behandling af brystkræft. 2016.
6. Medicinrådet. Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af pertuzumab i kombination med trastuzumab til adjuverende behandling af tidlig HER2+ brystkræft [Internet]. 2018. Available from: http://www.medicinraadet.dk/media/9120/protokol_11_pertuzumab-og-trastuzumab_tidlig-her2plus-brystkraeft.pdf
7. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med [Internet]. 2017 Jul 13;377(2):122–31. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1703643>
8. European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics - Perjeta. 2018.
9. Sørensen J. Analyse af forskelle i ressourceforbrug og omkostninger ved intravenøs og subkutan administration af Herceptin til behandling af HER2 positiv brystkræft. 2014.
10. Rigshospitalet - RH Takstkatalog 2017 i 2017 PL. Rigshospitalets takstkatalog. 2017.
11. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation for anti-HER2 behandling af brystkræft [Internet]. 2016. Available from: <http://rads.dk/media/2120/beh-rek-anti-her-2-feb-2016.pdf>

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

20 September 2018

Høringssvar vedr. Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for Pertuzumab i kombination med Trastuzumab til adjuverende behandling af tidlig HER2+ brystkræft

Kære Medicinråd

Roche har med interesse læst jeres endelige kategorisering af kombinationsbehandlingen ved seneste rådsmøde den 13.09.2018. Heraf fremgår det, at Medicinrådet underkender Fagudvalgets kategorisering af PICO spørgsmål 1 og en "Lille klinisk merværdi" svarende til en kategori 3 ændres til "ingen klinisk merværdi" svarende til en kategori 4.

Beslutningen om ændring af merværdi sker på baggrund af forholdet mellem IDFS og de observerede bivirkninger, og det noteres, at der ikke kan dokumenteres OS effekt efter 4 år.

Roche finder helt grundlæggende ikke, at Medicinrådet på nogen måde argumenterer for, hvorfor Fagudvalgets kategorisering underkendes og undres over, om det er en subjektiv betragtning, der ligger til grund?

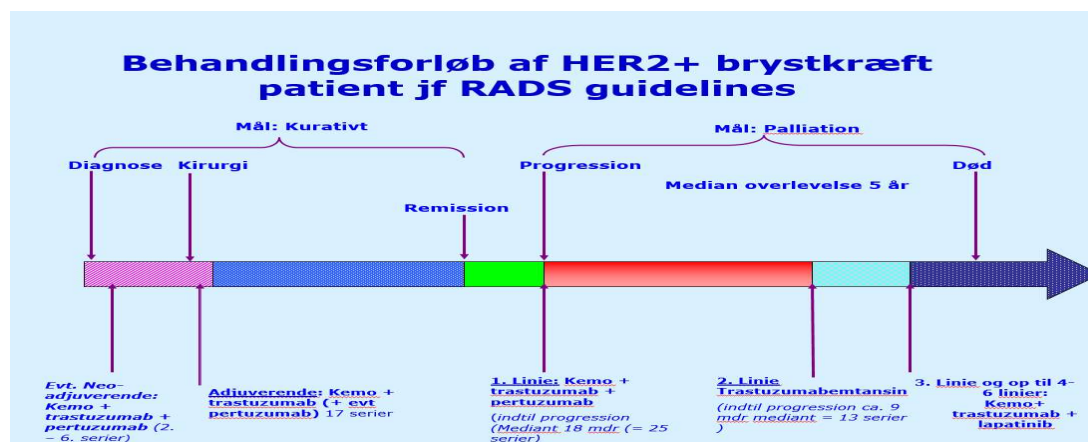
Kurativt sigte

Indledningsvis finder vi i Roche et behov for at præcisere, at protokollen påpeger at "Formålet med behandlingen er dermed kurativ"¹.

Ansøgningen til Medicinrådet skal ses i lyset af dette og ses som et forbedret behandlingstilbud til brystkræftpatienter, som mindsker risikoen for tilbagefald af sygdommen og dermed mindsker risikoen for, at behandlingen går fra et kurativt sigte mod et palliativt sigte med livsforlængelse som eneste formål.

¹ Prokol af 22. juni 2018, side 4.

Illustreret i nedenstående figur, som er udarbejdet på tilgængelig lægemiddelrekommendation² fra Fagudvalget for Brystkræft, er der med Aphinty studiet tale om en reduktion i risiko på 23 procent for brystkræftpatienter i PICO 1 (lymfeknudepositiv status) .



Oversat til en konkret dansk behandlingssituation, med HER2+ patienter med spredning til lymfeknuderne (PICO1 populationen), baseret på et udtræk over faktisk behandlede patienter i DBCG's database³ med 164 behandlede patienter i 2017, vil indførelse af kombinationsbehandlingen i et adjuverende regi dermed resultere i, at 9-10 brystkræftpatienter vil kunne undgå at dø af deres sygdom.

Andelen fremkommer ved at inddrage tidligere studiers resultater, hvor vi fra HERA studiet⁴ ved, at 1 ud 4 kvinder får tilbagefald i deres sygdomsforløb indenfor 10-11 år.

Manglende OS data i ansøgning

I Medicinrådets vurdering af kategorisering nævnes manglende OS data i ansøgningen.

I EPAR'en⁵ står herom i relation APHINITY studiet:

“The results from the primary analysis of the APHINITY study were after only 4 years of follow-up and this is a relatively short time for an adjuvant study of early breast cancer. Especially, limited conclusions can be drawn regarding OS and many of the secondary endpoints due to the low

² Lægemiddelrekommendation for anti-HER2 behandling af brystkræft, 25. juni 2018

³ Udtræk foranlediget af Chefstatistiker Maj-Britt Jensen 30. maj 2018, DBCG.

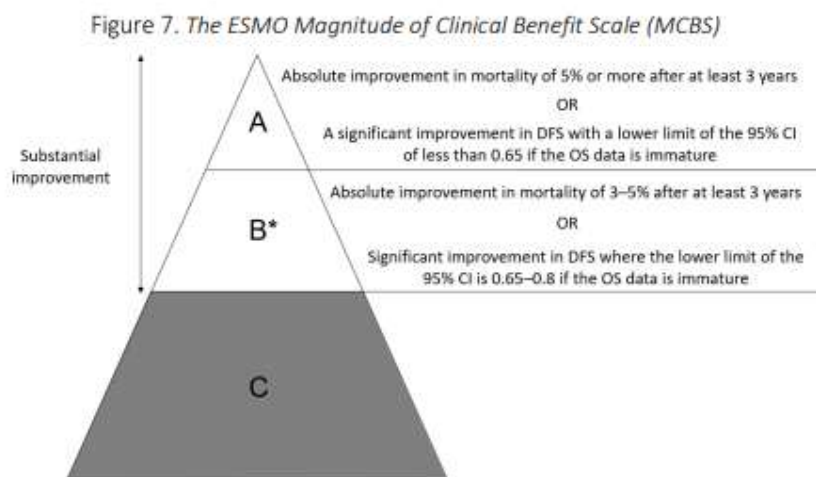
⁴ Goldhirsch A et al: 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2013;382:1021-28

⁵ CHMP extension of indication variation assessment report, 26. April 2018

number of events so far. This is, however, expected, and is not considered an issue with regard to the B/R assessment of the present application.”

Roche finder det derfor nødvendigt at påpege, at EMA (Lægemiddelstyrelsen) er adspurgt omkring studiedesign, endepunkter mm., hvorfor vi undres over, at Medicinrådet afviger fra centrale myndigheders rådgivning i det konkrete studie.

Endvidere finder vi det vigtigt, at ESMO (European Society of Medical Oncology)⁶ kategoriserer behandlingen som et niveau ”B”, som reflekterer et ”substantial improvement” jf. figur nedenfor.



Bivirkningsforhold

Omkring bivirkningsforholdet vil Roche igen påpege, ligesom Fagudvalget har nævnt det i kategoriseringsrapporten, at bivirkningsprofilen er håndterbar, og EMA anerkender, at der ikke er grund til bekymring herom.

Vi vil af den årsag samtidig nævne, som endelig ansøgning til Medicinrådet ligeledes illustrerede, at valget af kemoregime har væsentlig betydning for forekomsten af grad ≥ 3 bivirkninger idet forekomsten af særligt diarré er tæt koblet til kemoregimet.

⁶ Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, Kerst JM, Sobrero A, Zielinski C, et al. A standardized, 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 (ESMOMCBS). *Ann Oncol.* 2015;26(8):1547–73.

	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapy (N=2364)		Placebo + Trastuzumab + Chemotherapy (N=2405)	
Diarrhea event	1683 (71.3%)		1086 (45.2%)	
Grade ≥3	232 (9.8%)		90 (3.7%)	
Discontinuation	38 (1.6%)		7 (0.3%)	
Post-chemotherapy (all grades)	428 (18.1%)		221 (9.2%)	
Post-chemotherapy (grade ≥3)	12 (0.5%)		4 (0.2%)	
Events by chemo regimen	Anthracycline (n=1834)	Non-Anthracycline (n=528)	Anthracycline (n=1894)	Non-Anthracycline (n=510)
Diarrhea event	1235 (67.3%)	447 (84.7%)	772 (40.8%)	314 (61.6%)
Grade ≥3	137 (7.5%)	95 (18.0%)	59 (3.1%)	31 (6.1%)
Discontinuation	25 (1.4%)	13 (2.5%)	4 (0.2%)	3 (0.6%)

DBCG anbefaler et kemoregime svarende til antracyclin /taxan i DBCG's vejledninger⁷.

Generelt om Medicinrådets kategoriseringsrapport

Roche noterer sig i forhold til Medicinrådets behandling af ansøgningen og kategorisering, at der er en ændring i antallet af potentielle patienter, der kandiderer til kombinationsbehandlingen.

I fremsendte protokol er specificeret et antal patienter i omfang af 225 patienter baseret på DBCG's database.

Tallet er i kategoriseringsrapporten nu ændret til 265 patienter med lymfeknudepositiv status svarende til en andel på 44 pct. ud af 600 patienter.

Vi har i Roche tidligere betalt for et tilsvarende udtræk fra DBCG's database (30. maj 2018), hvori der for 2017 fremgår et totalt tal på 505 HER2+ patienter i 2016 og 547 HER2+ patienter i 2017. Det tal omfatter både neo-adjuverende patienter og adjuverende patienter.

En beregning af procentuel andel af lymfeknudepositive patienter kan opgøres til 40 %, som er konsistent mellem årene for alle adjuverende HER2+ patienter.

Opdelingen i flg. DBCG's træk viser følgende klassificering af patienter i ft den adjuverende ansøgning:

	HR+	HR-	Total
N+	121	43	164
N-	191	49	49 (inkluderet i label)

⁷ DBCG. Medicinsk Behandling. http://www.dbcg.dk/PDF%20Filer/Kap_6_Medicinsk_behandling07.04.2017.pdf. DBCGDK. 2017.

Afslutningsvis vil vi henvise til, at der i EPAR'en for Perjeta er følgende konklusioner fra EMA omkring kombinationsbehandlingen⁸:

"The target population of patients with HER2-positive early breast cancer still have an unmet medical need, since the risk of recurrence is high with available adjuvant treatment, as up to 1 in 4 women will experience recurrence or death within 10 – 11 years of diagnosis."

Endvidere:

"The overall B/R of Perjeta in the adjuvant treatment of adult patients with HER2-positive early breast cancer at high risk of recurrence is established to be positive."

På baggrund af ovenstående vil Roche kraftigt anmode om, at Medicnrådet, ved sin endelige beslutning den 10. Oktober 2018, inddrager Roches synspunkter og dokumentation, samt specificerer på hvilket grundlag beslutningen træffes ift. EMAs risk/benefit assesment.

Med venlig hilsen,

Roche

Kenneth Forsstrøm

Anette Bøgsted

⁸ CHMP extension of indication variation assessment report, 26. April 2018

Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for pertuzumab i kombination med trastuzumab til adjuverende behandling af tidlig HER2+ brystkræft

Medicinrådets konklusion vedrørende klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at pertuzumab i kombination med trastuzumab til adjuverende behandling af tidlig HER2+ brystkræft giver **ingen klinisk merværdi** til patienter med lymfeknudemetastaser sammenlignet med trastuzumab alene. Evidensens kvalitet vurderes at være moderat.

Medicinrådet vurderer, at pertuzumab i kombination med trastuzumab til adjuverende behandling af tidlig HER2+ brystkræft giver **ingen klinisk merværdi** til patienter uden lymfeknudemetastaser sammenlignet med trastuzumab alene. Evidensens kvalitet vurderes at være lav.

Medicinrådet vurderer, at pertuzumab i kombination med trastuzumab til adjuverende behandling af tidlig HER2+ brystkræft giver **ingen klinisk merværdi** til patienter med HR-negativ sygdom sammenlignet med trastuzumab alene. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

Handelsnavn	Perjeta®
Generisk navn	Pertuzumab
Firma	Roche a/s
ATC-kode	L01XC03
Virkningsmekanisme	Pertuzumab er et monoklonalt antistof, som binder til forskellige domæner på human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (HER2) og dermed hæmmer HER2 signalvejen. Konsekvensen er blokeret tumurvækst.
Administration/dosis	Støddosis: 840 mg pertuzumab som intravenøs infusion, herefter vedligeholdelsesdosis 420 mg pertuzumab som intravenøs infusion hver 3. uge.
EMA-indikation	“Perjeta is indicated for use in combination with trastuzumab and chemotherapy in the adjuvant treatment of adult patients with HER2-positive early breast cancer at high risk of recurrence”
Godkendelsesdato Offentliggørelsesdato Dokumentnummer	13. september 2018 13. september 2018 23665

Versionsnummer	1.0
----------------	-----

Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe, se bilag 1

Definition af klinisk merværdi:

Medicinrådet kategoriserer lægemidlets kliniske merværdi i en af følgende kategorier:

Kategori 1. Stor merværdi: Vedvarende og stor forbedring i effektforhold der ikke tidligere er opnået med et relevant behandlingsalternativ. Eksempler herpå er sygdomsremission, markant stigning i overlevelsestid, langvarigt fravær af alvorlige sygdomssymptomer eller udtalt fravær af alvorlige bivirkninger.

Kategori 2. Vigtig merværdi: Markant forbedring, eksempelvis lindring af sygdomstilstand, moderat stigning i overlevelsestid, lindring af alvorlige symptomer, fravær af alvorlige bivirkninger og væsentligt fravær af andre bivirkninger.

Kategori 3. Lille merværdi: Moderat forbedring, f.eks. reduktion i ikkealvorlige sygdomssymptomer eller fravær af bivirkninger.

Kategori 4. Ingen merværdi: Ingen merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 5. Negativ merværdi: Negativ merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 6. Ikkedokumenterbar merværdi: Ikkedokumenterbar merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger. Effektforskellen kan ikke kvantificeres ud fra det videnskabelige datagrundlag.

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 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.

Forkortelser

ADCC:	Antistofafhængig cellemedieret cytotoxicitet
AR:	Bivirkning (<i>Adverse reaction</i>)
DBCG:	<i>Danish Breast Cancer Cooperative Group</i>
DFS:	Sygdomsfri overlevelse (<i>disease-free survival</i>)
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EORTC-	
QTQ-C30:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30</i>
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
ER:	Østrogenreceptor (<i>estrogen receptor</i>)
HER2:	Human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (<i>human epidermal growth factor receptor 2</i>)
HR:	Hazard Ratio
IDFS:	Invasiv sygdomsfri overlevelse (<i>invasive disease-free survival</i>)
IDFS-SPNBC:	IDFS-inklusive anden primær ikke-bryst kræft (<i>IDFS-including second primary non-breast cancer</i>)
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
LABC:	Lokalt fremskreden brystkræft (<i>locally advanced breast cancer</i>)
LVEF:	<i>Left ventricular ejection fraction</i>
MAPK:	<i>Mitogen-activated protein kinase</i>
NA:	Ikke tilgængelig (<i>not available</i>)
OR:	Odds ratio
OS:	Overlevelse (<i>overall survival</i>)
PgR:	Progesteronreceptor
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>randomized controlled trial</i>)
RFI:	Recidivfrit interval (<i>Relapse-free interval</i>)
RR:	Relativ risiko
SAR:	Alvorlig bivirkning (<i>serious adverse reaction</i>)

Indhold

1	Formål.....	5
2	Baggrund	5
3	Metode.....	7
4	Litteratursøgning	7
5	Databehandling.....	8
6	Klinisk merværdi	10
6.1	Konklusion klinisk spørgsmål 1	10
6.1.1	Gennemgang af studier	10
6.1.2	Resultater og vurdering	12
6.1.3	Evidensens kvalitet.....	17
6.1.4	Konklusion for klinisk spørgsmål 1.....	18
6.2	Konklusion klinisk spørgsmål 2	18
6.2.1	Gennemgang af studier.....	18
6.2.2	Resultater og vurdering	19
6.2.3	Konklusion for klinisk spørgsmål 2.....	20
6.2.4	Evidensens kvalitet.....	21
7	Andre overvejelser.....	21
8	Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	21
9	Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	22
10	Relation til eksisterende behandlingsvejledning	22
11	Referencer.....	23
12	Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	24
13	Bilag 2: Tabel med omregning af OR over til RR.....	25
14	Bilag 3: GRADE-evidensprofiler	26
14.1	Cochrane Risk of Bias	26
14.2	GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af pertuzumab i kombination med trastuzumab.....	28

1 Formål

Formålet med Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af pertuzumab i kombination med trastuzumab til adjuverende behandling af tidlig HER2+ brystkræft er at vurdere den kliniske merværdi i forhold til et eller flere lægemidler til samme patientgruppe (komparatorer).

Med udgangspunkt i den kliniske merværdi og en omkostningsanalyse udarbejdet af Amgros vurderer Medicinrådet, om pertuzumab i kombination med trastuzumab anbefales som mulig standardbehandling.

2 Baggrund

Brystkræft

Brystkræft er den hyppigste kræftform hos kvinder verden over med en årlig incidens på omkring 100 pr. 100.000 med den største forekomst hos kvinder over 50 år [1]. I Danmark diagnosticeres omkring 4.700 nye tilfælde årligt og 5-års overlevelsen er omkring 86 % [2]. I dag lever omkring 64.000 kvinder i Danmark med diagnosen brystkræft [2].

Brystkræft kan opdeles i 4 biologiske subtyper afhængig af østrogenreceptor (ER) og HER2-status. Omkring 15 % af tidlig og 25 % af metastatisk brystkræft klassificeres som HER2+, karakteriseret ved overekspression af HER2-receptoren og/eller amplifikation af genet, der koder for HER2 [3,4]. Ifølge Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG) diagnosticeres omkring 760 nye HER2+ brystkræfttilfælde årligt i Danmark. Heraf har ca. 600 tidlig HER2+ brystkræft og vil blive tilbudt neoadjuverende eller adjuverende HER2-rettet behandling. Omkring 25 % af patienterne, som initialt diagnosticeres med tidlig HER2+ brystkræft, vil få tilbagefald svarende til en incidens på omkring 190 patienter [3]. Patienter med lymfeknudemetastaser (omkring 44 % af patienterne) har øget risiko for tilbagefald.

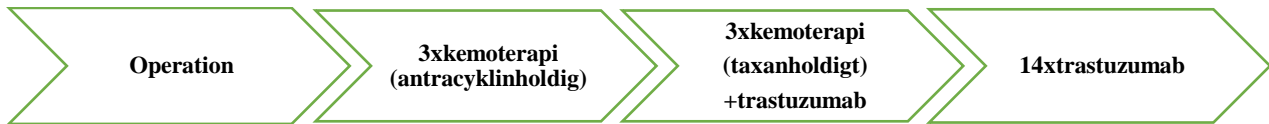
Nuværende behandling

Langt de fleste HER2+ brystkræfttilfælde diagnosticeres tidligt i sygdomsforløbet, mens kræften stadig er lokoregional [4]. Ved tidlig brystkræft uden fjerne metastaser vil behandlingen oftest bestå af en kombination af operation, medicinsk behandling og strålebehandling. Med den aktuelle behandlingsstrategi [5] kan man forvente at 75-80 % af patienterne opnår varig helbredelse jf. www.DBCG.dk. Formålet med behandlingen er derfor kurativ [3].

Af de omkring 600 nydiagnosticerede patienter om året med tidlig HER2+ brystkræft, der skal modtage HER2-rettet behandling, vil omkring 20-25 % modtage neoadjuverende behandling med kombination af pertuzumab og trastuzumab (downstaging/sizing og lokalt fremskreden brystkræft (LABC)) som følgende [5]:



For de resterende cirka 450-480 patienter er den nuværende adjuverende postoperative HER2-rettede behandling i dag behandling med trastuzumab som følgende [5]:



Behandlingsvarigheden er 1 år eller indtil ophør grundet bivirkninger eller tilbagefald af sygdom.

Anvendelse af det nye lægemiddel

Pertuzumab er et monoklonalt antistof rettet mod HER2's ekstracellulære subdomæne II. Binding af pertuzumab til HER2 antages at hæmme dimerisering af HER2-receptoren med HER1, HER3 eller HER4, som ultimativt fører til hæmning af mitogen-activated protein kinase (MAPK) og PI3K/AKT proteinerne, som er involveret i henholdsvis celleproliferation og celleoverlevelse. Trastuzumab er ligeledes et monoklonalt antistof, men binder til et andet ekstracellulært domæne (subdomæne IV) end pertuzumab på HER2 [3]. Trastuzumab hæmmer den ligand-uafhængige HER2-signalering og den aktiverende proteolytiske spaltning af HER2's ekstracellulære domæne. Både pertuzumab og trastuzumab medierer antistofafhængig cellemedieret cytotoxicitet (ADCC). Virkningsmekanismerne for pertuzumab og trastuzumab formodes at være komplementære og resulterer i blokeret tumurvækst, proliferation, differentiering, adhæsion, motilitet og migration ved at blokere HER2-signalvejen.

Pertuzumab har aktuelt disse indikationer [6]:

- I kombination med trastuzumab og kemoterapi til neoadjuverende behandling af voksne patienter med HER2-positiv, lokalt avanceret eller inflammatorisk brystkræft eller tidlig brystkræft med høj risiko for tilbagefald.
- I kombination med trastuzumab og kemoterapi indiceret til voksne patienter med HER2-positiv, metastatisk eller lokalt recidiverende, ikke-resecérbar brystkræft, der ikke tidligere har fået anti-HER2-behandling eller kemoterapi for deres metastatiske sygdom.

Den søgte indikationsudvidelse til adjuverende behandling af tidlig HER2+ brystkræft kan indgå i følgende behandlinger:

- *Patienter, som har afsluttet neoadjuverende behandling (downstaging/downsizing og LABC), er blevet opereret og skal modtage adjuverende behandling:* kombinationsbehandling med pertuzumab og trastuzumab (13-14 serier).
- *Patienter, som er kandidater til adjuverende behandling:* antracyklinholdig kemoterapi (3 serier) efterfulgt af pertuzumab og trastuzumab kombinationsbehandling sammen med taxanholdig kemoterapi (3 serier) efterfulgt af pertuzumab og trastuzumab kombinationsbehandling (14 serier).

Behandlingsvarigheden ved kombinationsbehandling er på max 17 serier (1 år) eller indtil uacceptable bivirkninger eller tidlig tilbagefald.

Kombinationsbehandlingen administreres således:

- pertuzumab 840 mg (støddosis uge 0) efterfulgt af 420 mg (vedligeholdelsesdosis hver 3. uge) som intravenøs infusion
- trastuzumab 8 mg/kg (støddosis uge 0) efterfulgt af 6 mg/kg (vedligeholdelsesdosis hver 3. uge) som intravenøs infusion ellers subkutan som 600 mg dosis hver 3. uge.

Indikationsudvidelsen til adjuverende behandling er begrænset til patienter med høj risiko for tilbagefald. Risikovurderingen foretages klinisk og inkluderer blandt andet udredning for lymfeknudemetastaser. Ifølge DBCG formodes omkring 265 patienter (44 % lymfeknudepositive af 600 patienter) om året at være kandidater til kombinationsbehandlingen.

3 Metode

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

Ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode, jf. protokol version 1.1, som blev godkendt i Medicinrådet den 21. juni 2018.

Ansøger har i overensstemmelse med protokollen indsendt en endelig ansøgning den 8. august 2018, herunder også en omkostningsanalyse. Ansøgningen indeholder subgruppedata fra en direkte sammenligning af pertuzumab i kombination med trastuzumab og placebo i kombination med trastuzumab til adjuverende behandling af tidlig HER2+ brystkræft.

Version 1.0 af protokollen indeholdt ét klinisk spørgsmål, hvor den kliniske merværdi af pertuzumab i kombination med trastuzumab skulle vurderes til en subgruppe af patienter (lymfeknudepositive). Protokollen blev senere ændret ved tilføjelse af et nyt klinisk spørgsmål, hvor den kliniske merværdi desuden skulle vurderes til lymfeknudenegative patienter. Det skete, da fagudvalget blev opmærksom på, at EMA-indikationen kunne tolkes som dækkende begge subgrupper.

Ved modtagelsen af den endelige ansøgning blev det tydeligt, at populationen i klinisk spørgsmål 2 ikke stemmer overens med EMA-definitionen af høj-risiko-patienter. EMA-definitionen omfatter patienter med lymfeknudepositiv (som stemmer overens med klinisk spørgsmål 1) *eller* hormonreceptor (HR)-negativ sygdom. Klinisk spørgsmål 2 (lymfeknudenegative patienter) og EMA-indikationen vedr. HR-negative patienter afviger dermed fra hinanden. EMA-godkendelsen dækker ikke alle lymfeknudenegative patienter men kun en undergruppe af disse (se tabel 1), nemlig patienter med lymfeknudenegativ/HR-negativ sygdom. For at forholde sig både til patientpopulationen defineret i klinisk spørgsmål 2 samt EMA-indikationen, har fagudvalget derfor valgt at dele sin vurdering af klinisk spørgsmål 2 op i de to subgrupper, de lymfeknudenegative (uanset HR-status, selvom en undergruppe af disse ikke er EMA-indiceret) patienter og de HR-negative (uanset lymfeknudestatus) patienter. Der henvises desuden til afsnit 4 og 5 for yderligere information.

Tabel 1. EMA-indikation for pertuzumab i kombination med trastuzumab

	HR+	HR-
Lymfeknudepositive	EMA-indiceret	EMA-indiceret
Lymfeknudenegative	Ikke-EMA-indiceret	EMA-indiceret

4 Litteratursøgning

Ansøger har i overensstemmelse med protokollen foretaget en systematisk litteratursøgning efter kliniske studier på pertuzumab i kombination med trastuzumab sammenlignet med placebo i kombination med trastuzumab, jf. protokollen. Ansøgers PRISMA-diagram og litteraturgennemgang fremgår af ansøgningen.

Søgningen resulterede i identifikationen af en publikation fra et randomiseret dobbeltblindet fase III klinisk studie (RCT), APHINITY-publikationen [7], som opfyldte Medicinrådets præspecificerede kriterier. Publikationen er beskrevet nedenfor og i afsnit 6:

von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(2):122–31.

APHINITY-publikationen.

Publikationen indeholder ikke data for samtlige effektmål på populationerne defineret i de to kliniske spørgsmål i protokollen. Ansøger har derfor valgt at indsende upublicerede data (data-on-file) til besvarelse af de to kliniske spørgsmål. Den del af de upublicerede data, som ansøger i den endelige ansøgning har markeret som fortrolige (klinisk spørgsmål 2), er ikke indgået i vurderingen, jf. Medicinrådets fortrolighedspolitik ([Medicinrådets fortrolighedspolitik](#)). Fagudvalget har i stedet baseret sin vurdering vedr. klinisk spørgsmål 2 på data fra APHINITY-studiet, som ikke er offentliggjort i publikationen [7] men i European Product Assessment Report (EPAR) [8] og produktresuméet [6] for pertuzumab (se afsnit 5).

Fra evidens til kategori. Medicinrådet vurderer den kliniske merværdi 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 af klinisk merværdi vægter de kritiske højest, de vigtige næsthøjest og de mindre vigtige indgår ikke.

Den kliniske merværdi kategoriseres først enkeltvis pr. effektmål, hvorefter der foretages en vurdering af den samlede kategori for lægemidlet på tværs af effektmålene. Kategoriseringen pr. effektmål foretages på baggrund af absolutte og relative værdier for det enkelte effektmål. Den relative effekt beskrives med et estimat og et konfidensinterval, der sammenholdes med generiske væsentlighedskriterier. Den absolutte effekt sammenholdes med den i protokollen beskrevne ”mindste klinisk relevante forskel”. Den endelige kategorisering af lægemidlets kliniske merværdi er en delvis kvalitativ proces, hvor der foretages en vurdering af det samlede datagrundlag på tværs af effektmålene.

Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og udtrykker tiltroen til evidensgrundlaget for de enkelte effektstørrelser og den endelige kategori for klinisk merværdi. 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.

5 Databehandling

Klinisk spørgsmål 1 vedr. lymfeknudepositive patienter

Til besvarelse af klinisk spørgsmål 1, hvor pertuzumab i kombination med trastuzumab vurderes til lymfeknudepositive patienter, har ansøger baseret sin ansøgning på en præspecificeret subgruppeanalyse af data fra APHINITY-studiet. Subgruppeanalysen er foretaget på patienter med positiv lymfeknudestatus, og patienterne i studiet er stratificeret på baggrund heraf.

Ansøger har opgjort data på bivirkninger som odds ratio (OR). Medicinrådet har ikke fundet anledning til at foretage yderlige ændringer af beregninger foretaget af ansøger. Medicinrådets sekretariat og fagudvalget vurderer, at vurderingen kan basere sig på de indsendte analyser med følgende bemærkninger:

- Da lymfeknudepositive patienter var en prædefineret, stratificeret subgruppe i APHINITY-studiet, kan subgruppeanalysen ligge til grund for vurderingen af den kliniske merværdi.

- Ansøger har indsendt data på bivirkninger som odds ratio (OR). I henhold til Medicinrådets metoder er disse blevet omregnet til RR af Medicinrådets sekretariat for vurdering af den kliniske merværdi af bivirkninger (se bilag 2).
- Ansøger har ikke kunnet indsende de ønskede 5-års data på overlevelse (OS), som specificeret i protokollen [9], da data ikke er modne endnu. Fagudvalget har derfor valgt at se bort fra OS i vurderingen af klinisk merværdi.
- Ansøger har ikke indsendt kvantitative data på livskvalitet. Effektmålet gennemgås narrativt.
- Resultater vedr. invasiv sygdomsfri overlevelse (invasive disease free survival (IDFS)) stammer fra den offentliggjorte publikation [7] samt EPARen [8]. Data for øvrige effektmål er data-on-file. Dette fremhæves i vurderingen af evidensens kvalitet.

Tabel 2. Oversigt over effektmål og databehandling vedr. klinisk spørgsmål 1

	Lymfeknudepositive
Dataanalyse	ITT [§]
Population (n)	Pertuzumab + trastuzumab, n = 1503 Placebo + trastuzumab, n = 1502
Studietype	Dobbeltblindet placebokontrolleret fase III RCT
Median opfølgningstid	44,5 måneder
Kritiske effektmål	
<i>IDFS</i>	IDFS-rate ved 4 år
<i>Bivirkninger</i>	Andel af patienter, som oplever en eller flere grad 3-4 bivirkninger, fraset kardiotoxicitet Andel af patienter, som oplever alvorlige bivirkninger (SAR) Kvalitativ vurdering af bivirkninger
Vigtige effektmål	
<i>Overlevelse (OS)</i>	NA
<i>Distant-RFI</i>	Distant-RFI-rate ved 4 år
<i>Livskvalitet</i>	EORTC QLQ-C30/BR23 og EQ-5D-5L*
<i>Kardiotoxicitet</i>	NYHA klasse III og IV hjerteinsufficiens og substantiel formindskelse af LVEF

§ Dataanalysen er foretaget på baggrund af alle randomiserede patienter tilsvarende intention-to-treat (ITT) populationen. Bivirkninger er beregnet ud fra safety populationen (patienter, som har modtaget minimum en dosis studiemedicin).

* Ansøger har ikke indsendt kvantitative data på livskvalitet. Effektmålet gennemgås narrativt.

Klinisk spørgsmål 2 vedr. lymfeknudenegative patienter og HR-negative patienter

Til besvarelse af klinisk spørgsmål 2 har ansøger indsendt fortrolige data, som ikke kan ligge til grund for vurderingen af klinisk merværdi. For både at forholde sig til patientpopulationen defineret i protokollen (lymfeknudenegative patienter) samt patienter dækket af EMA-indikationen, men ikke af protokollen (HR-negative patienter), har fagudvalget besluttet sig for at vurdere den kliniske merværdi til begge subgrupper, som var prædefineret og stratificeret i APHINITY-studiet. Vurderingen baseres på de offentligt tilgængelige subgruppedata fra APHINITYstudiet [7], pertuzumab's EPAR [8] samt produkteresuméet [6]. Vurderingen

er baseret på data for de kritiske effektmål IDFS og bivirkninger. På øvrige effektmål foreligger der ikke data.

Tabel 3. Oversigt over effektmål og databehandling vedr. klinisk spørgsmål 2

	Lymfeknudenegative	HR-negative
Dataanalyse	ITT [§]	ITT [§]
Population (n)	Pertuzumab + trastuzumab, n = 897 Placebo + trastuzumab, n = 902	Pertuzumab + trastuzumab, n = 864 Placebo + trastuzumab, n = 858
Studietype	Dobbeltblindet placebokontrolleret fase III RCT	Dobbeltblindet placebokontrolleret fase III RCT
Median opfølgningstid	48,3 måneder	NA
Kritiske effektmål		
<i>IDFS</i>	IDFS-rate ved 4 år	IDFS-rate ved 4 år
<i>Bivirkninger</i>	Andel af patienter, som oplever en eller flere grad 3-4 bivirkninger, fraset kardiotoxicitet Andel af patienter, som oplever alvorlige bivirkninger (SAR) Kvalitativ vurdering af bivirkninger	
Vigtige effektmål		
<i>Overlevelse (OS)</i>	NA	NA
<i>Distant-RFI</i>	NA	NA
<i>Livskvalitet</i>	NA	NA
<i>Kardiotoxicitet</i>	NA	NA

§ Dataanalysen er foretaget på baggrund af alle randomiserede patienter tilsvarende intention-to-treat (ITT) populationen. Bivirkninger er beregnet ud fra safety populationen (patienter, som har modtaget minimum en dosis studiemedicin).

6 Klinisk merværdi

6.1 Konklusion klinisk spørgsmål 1

Hvilken klinisk merværdi giver pertuzumab i kombination med trastuzumab sammenlignet med trastuzumab alene til adjuverende behandling af patienter med tidlig HER2+ brystkræft med lymfeknudemetastaser

Fagudvalget vurderer, at pertuzumab i kombination med trastuzumab til adjuverende behandling af patienter med tidlig HER2+ brystkræft med lymfeknudemetastaser giver en **lille klinisk merværdi** sammenlignet med trastuzumab alene (moderat evidenskvalitet).

6.1.1 Gennemgang af studier

Karakteristika

I sammenligningen af pertuzumab i kombination med trastuzumab med trastuzumab alene indgår subgruppedata fra det identificerede studie; APHINITY.

APHINITY

Dette studie er et dobbeltblindet placebokontrolleret fase 3 randomiseret studie. Det var et multicenterstudie (549 onkologiske centre) med inklusion fra 43 lande, hvoraf 9 centre og 87 patienter deltog fra Danmark. I alt blev 4804 patienter (3005 lymfeknudepositive og 1799 lymfeknudenegative; 3082 HR-positive og 1722 HR-negative) randomiseret i en ratio på 1:1 til at modtage pertuzumab + trastuzumab eller placebo + trastuzumab, i kombination med deres adjuverende kemoterapi. Patienter blev randomiseret fra den 8. november 2011 til den 31. august 2013, og studiet er planlagt at køre i 10 år fra randomisering af den sidste patient. Protokollen blev ændret, efter at 3655 patienter blev randomiseret, hvorefter kun lymfeknudepositive patienter blev rekrutteret (protokolændring B). Dette blev gjort for at inkludere forholdsvis flere lymfeknudepositive patienter med henblik på at opnå den lymfeknudedistribution, der blev forventet, da studiet blev designet. Patienter blev stratificeret efter lymfeknudestatus, kemoterapi (antracyklinholdig versus ikke-antracyklinholdig), hormonreceptorstatus, geografi og protokolversion (protokol A versus B). Deltagerne i studiet havde nydiagnosticeret tidlig HER2+ (bekræftet af en autoriseret patologiafdeling) primær brystkræft og var kandidater til adjuverende systemisk kemoterapi efter kirurgisk fjernelse af primærtumor. Studiets primære endepunkt er invasiv sygdomsfri overlevelse (IDFS) defineret som tid fra randomisering til første forekomst af ipsilateral lokal eller regional invasiv brystkræft, fjernrecidiv, kontralateral invasiv brystkræft eller død af enhver årsag. Sekundære endepunkter er IDFS-inklusive anden primær ikke-brystkræft (IDFS-including second primary non-breast cancer (IDFS-SPNBC)), sygdomsfri overlevelse (disease-free survival (DFS)), samlet overlevelse (overall survival (OS)), recidivfrit interval (relapse-free interval (RFI)), fjernrecidivfrit interval (distant-RFI), sikkerhed samt livskvalitet (EORTC QLQ-C30/QLQ-BR23 og EQ-5D). Median opfølgningstid ved data cut-off (19. december 2016) er på 45,4 måneder (48,3 måneder for lymfeknudenegative patienter og 44,5 måneder for lymfeknudepositive patienter) [7]. Alle effektanalyser blev udført på ITT-populationen. Sikkerhedsanalyser blev udført på alle patienter, der som minimum modtog en dosis studiemedicin (safety population).

Population

Der var ikke nogen signifikante forskelle i baselinekarakteristika mellem placebo- og interventionsarmen eller på subgruppeniveau. Relevante baselinekarakteristika for alle patienter i studiet fremgår i tabel 4.

Tabel 4. Baselinekarakteristika for intervention- og placeboarmen i APHINITY studiet

		Pertuzumab + trastuzumab + kemoterapi (n = 2400)	Placebo + trastuzumab + kemoterapi (n = 2404)
Demografi	Median alder (år)	51 (22-86)	51 (18-85)
	Antal pt. < 40 år (%)	326 (13,6)	327 (13,6)
	Antal pt. 40-64 år (%)	1759 (73,3)	1784 (74,2)
	Antal pt. ≥ 65 år (%)	315 (13,1)	293 (12,2)
	Race (%)		
	Kaukasiske	(71,2)	(70,5)
	Asiatiske	(24,7)	(24,9)
	Andet	(4,1)	(4,6)
Brystkræft baselinekarakteristika	Histologisk grade - no. (%)		
	Grade 1	53 (2,2)	42 (1,7)
	Grade 2	770 (32)	764 (31,7)
	Grade 3	1493 (62,1)	1506 (62,5)
	Kan ikke evalueres	87 (3,6)	94 (3,9)
	Ukendt	0	2 (< 0,1)

Brystkræft baselinekarakteristika	HER2 status (immunhistokemi) - no. (%)		
	0	6 (0,3)	2 (< 0,1)
	1+	16 (0,7)	9 (0,4)
	2+	193 (8,0)	200 (8,3)
	3+	2184 (91,0)	2190 (91,2)
	Primær kirurgi - no. (%)		
	Mastektomi	1280 (53,3)	1327 (55,2)
	Brystbevarende operation	1118 (46,7)	1076 (44,8)
Stratifikationsfaktorer for randomisering	Lymfeknudestatus - no. (%)		
	0 positive og tumor ≤ 1 cm	90 (3,8)	84 (3,5)
	0 positive og tumor > 1 cm	807 (33,6)	818 (34,0)
	1-3 positive ≥ 4 positive	907 (37,8) 596 (24,8)	900 (37,4) 602 (25,0)
	Adjuverende kemoterapi - no. (%)		
	Antracyklinholdig	1865 (77,7)	1877 (78,1)
	Ikke-antracyklinholdig	535 (22,3)	527 (21,9)
	Hormonreceptor status - no. (%)		
	Negativ (ER og PgR negativ)	864 (36,0)	858 (35,7)
	Positiv (ER og/eller PgR positiv)	1536 (64,0)	1546 (64,3)
	Protokol version - no. (%)		
	Protokol A	1828 (76,2)	1827 (76,0)
	Protokol ændring B	572 (23,8)	577 (24,0)

Fagudvalget finder, at baselinekarakteristika fra APHINITY-studiet er velbalanceret mellem de to arme. Fagudvalget bemærker, at studiet ikke matcher den danske population, hvad angår frekvensen af patienter, der får ikke-antracyklinholdig kemoterapi (lavere frekvens i Danmark) samt patienter med asiatisk baggrund. Derudover matcher frekvensen af brystbevarende operation i studiet ikke danske tal (højere frekvens i Danmark). Disse afvigelser skønnes dog ikke at påvirke vurderingen af effektestimaterne fra studierne samt overførbareheden af disse til den danske patientpopulation.

6.1.2 Resultater og vurdering

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor. Den samlede kliniske merværdi af pertuzumab i kombination med trastuzumab til adjuverende behandling af patienter med tidlig HER2+ brystkræft med lymfeknudemetastaser baseres på studiets længst mulige opfølgningstid.

Invasiv sygdomsfri overlevelse (IDFS) (kritisk)

IDFS ønskes opgjort som IDFS-rate ved 4 år. I analysen anvendes der subgruppedata for lymfeknudepositive patienter (prædefineret subgruppe) fra APHINITY-studiet.

Tabel 5. Vurdering af klinisk merværdi: Invasiv sygdomsfri overlevelse

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater
Absolutte forskelle	3 %-point	3,2 % [0,68;5,72]
Relative forskelle	Stor merværdi	
	Vigtig merværdi	
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,0

	Ingen merværdi		
	Negativ merværdi		
Evidensens kvalitet	Moderat		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

IDFS-raten ved 4 år for pertuzumab + trastuzumab armen var 89,88 % sammenlignet med 86,68 % for placebo + trastuzumabarmen. Den absolutte effektforskel på 3,2 %-point til fordel for pertuzumab + trastuzumabarmen overstiger den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel på 3 %-point. Tilsvarende indikerer den relative effektforskel, at pertuzumab i kombination med trastuzumab har en lille klinisk merværdi vedr. IDFS sammenlignet med trastuzumab alene, idet den øvre konfidensgrænse for HR er $< 1,0$. Samlet vurderer fagudvalget, at pertuzumab i kombination med trastuzumab har en **lille klinisk merværdi** sammenlignet med trastuzumab alene til patienter med tidlig HER2+ brystkræft med lymfeknudemetastaser, hvad angår IDFS-rate ved 4 år med moderat evidenskvalitet.

Bivirkninger (kritisk)

Udover en kvalitativ vurdering af bivirkninger ønskes bivirkninger opgjort som: andel patienter, som en eller flere grad 3-4 bivirkninger, fraset kardiotoxicitet samt andel af patienter, som oplever alvorlige bivirkninger (SAR). Data opgøres først separat for de to måleenheder og til sidst udføres en samlet merværdikategorisering baseret på de opgjorte data samt den kvalitative vurdering af bivirkningsprofilen.

Andel af patienter, som oplever en eller flere grad 3-4 bivirkninger, fraset kardiotoxicitet

I analysen anvendes der subgrupperedata fra safety populationen for lymfeknudepositive patienter i APHINITY-studiet, og effektmålet blev opgjort som grad 3-4 bivirkninger (adverse reaction (AR)) fraset kardiotoxicitet.

Tabel 6. Vurdering af klinisk merværdi: Andel af patienter, som oplever en eller flere grad 3-4 bivirkninger

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	5 %-point		4,4 % [0,89;7,91]
Relative forskelle	Stor merværdi		
	Vigtig merværdi		
	Lille merværdi		
	Ingen merværdi		
	Negativ merværdi	Øvre og nedre konfidensgrænse $> 1,0$	RR = 1,08 [1,02;1,13]
Evidensens kvalitet	Moderat		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

62,3 % af patienterne, der modtog pertuzumab + trastuzumab oplevede grad 3-4 bivirkninger sammenlignet med 57,9 % af patienterne, der modtog placebo + trastuzumab. Den absolutte forskel på 4,4 %-point, til fordel for placebo + trastuzumab, ligger dermed under den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel på 5 %-point. Den relative effektforskel indikerer, at pertuzumab i kombination med trastuzumab har en negativ klinisk merværdi sammenlignet med trastuzumab alene, idet både den øvre og nedre konfidensgrænse for RR er $> 1,0$. Samlet vurderer fagudvalget, at pertuzumab i kombination med trastuzumab har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med trastuzumab alene til patienter med tidlig HER2+ brystkræft med lymfeknudemetastaser, hvad angår grad 3-4 bivirkninger med moderat

evidenskvalitet. Fagudvalget lægger vægt på, at den absolutte effektforskel ligger under den mindste klinisk relevante forskel på 5 %-point, og at hovedparten af bivirkningerne er klinisk håndterbare.

Andel af patienter, som oplever alvorlige bivirkninger (SAR)

I analysen anvendes der subgruppedata fra safety populationen for lymfeknudepositive patienter i APHINITY-studiet, og effektmålet blev opgjort som alvorlige bivirkninger (serious adverse reaction (SAR)).

Tabel 7. Vurdering af klinisk merværdi: Andel af patienter, som oplever alvorlige bivirkninger

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	5 %-point		3,7 % [0,49;6,83]
Relative forskelle	Stor merværdi		
	Vigtig merværdi		
	Lille merværdi		
	Ingen merværdi		
	Negativ merværdi	Øvre og nedre konfidensgrænse > 1,0	RR = 1,15 [1,02;1,29]
Evidensens kvalitet	Moderat		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

28,4 % af patienterne, som modtog pertuzumab + trastuzumab oplevede en eller flere SAR's sammenlignet med 24,7 % af patienterne, som modtog placebo + trastuzumab. Den absolutte effektforskel på 3,7 %-point, til fordel for placebo + trastuzumab ligger dermed under den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel på 5 %-point. Den relative effektforskel indikerer at pertuzumab i kombination med trastuzumab har en negativ klinisk merværdi sammenlignet med trastuzumab alene, idet både den øvre og nedre konfidensgrænse for RR er > 1,0. Samlet vurderer fagudvalget, at pertuzumab i kombination med trastuzumab har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med trastuzumab alene til patienter med tidlig HER2+ brystkræft med lymfeknudemetastaser, hvad angår alvorlige bivirkninger med moderat evidenskvalitet. Fagudvalget lægger vægt på, at den absolutte effektforskel ligger under den mindste klinisk relevante forskel på 5 %-point og at hovedparten af bivirkningerne er klinisk håndterbare.

Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

Bivirkningsprofilen for pertuzumab i kombination med trastuzumab blev vurderet kvalitativt som supplement til de ovenstående kvantitative vurderinger af bivirkninger. Den kvalitative gennemgang stammer fra studiets safety population, som inkluderede 4769 patienter (2364 i pertuzumab + trastuzumabarmen og 2405 patienter i placebo + trastuzumabarmen). Der ses ikke en forskel i bivirkningsprofilen på subgruppeniveau. Generelt var bivirkningsprofilen fra APHINITY-studiet konsistent med den kendte bivirkningsprofil for pertuzumab/trastuzumab kombinationsbehandling ved metastatisk sygdom (fra CLEOPATRA-studiet [10]) eller neoadjuverende behandling (fra NEOSPHERE-studiet [11]). Ingen nye og uventede bivirkninger blev registreret. Der refereres til produktresuméet for pertuzumab for detaljeret beskrivelse af bivirkninger [6].

Tabel 8 giver et overblik over de hyppigste rapporterede \geq grad 3 bivirkninger i lymfeknudepositive patienter i APHINITY-studiet.

Tabel 8. Oversigt over \geq grad 3 bivirkninger i den lymfeknudepositive subgruppe

	Lymfeknudepositive	
	Pertuzumab + trastuzumab + kemoterapi (n=1473)	Placebo + trastuzumab + kemoterapi (n=1509)
Diarré	9,4 %	3,4 %
Udslæt	2,0 %	1,3 %
Leukopeni	36,6 %	35,6 %
Febril neutropeni	11,7 %	10,6 %
Anafylaksi og overfølsomhedsreaktioner	0,7 %	0,9 %
Mucositis	4,3 %	2,1 %
Interstitiel lungesygdom	0,2 %	0,2 %

Tabellen viser, at diarré og mucositis er de bivirkninger, der adskiller sig mellem pertuzumab + trastuzumabarmen og placebo + trastuzumabarmen. Diarré var hyppigst i den periode, hvor pertuzumab + trastuzumab blev givet kombineret med kemoterapi. APHINITY-studiet viste desuden, at tilfældene af diarré startede før, var af højere sværhedsgrad og varede længere i pertuzumab + trastuzumabarmen sammenlignet med placebo + trastuzumabarmen [8]. Dette er beskrevet detaljeret i produktresuméet [6].

Kardiotoksicitet (se tabel 11) var også hyppigere i pertuzumab + trastuzumabarmen end i placebo + trastuzumabarmen. Kardiotoksicitet er opgjort i et effektmål for sig (se tabel 11). APHINITY-studiet viste, at frekvensen af primær cardiac event (NYHA klasse III og IV hjerterinsufficiens og substantiel formindskelse af LVEF) var højere i pertuzumab + trastuzumabarmen og at tiden til bedring efter en primær cardiac event ligeledes var længere [8]. Størstedelen af hændelserne blev indberettet hos antracyclinbehandlede patienter. Dette afspejles også i markedsføringstilladelsen fra EMA, som er betinget af, at ansøger indsender data vedrørende kardiotoksicitet fra et igangværende studie (PERUSE-studiet) med deadline i september 2020 [8].

Tabel 9. Samlet vurdering af effektmålet bivirkninger

Effektmål	Vigtighed	Merværdi	Evidenskvalitet
Bivirkninger grad 3-4 (AR's)	Kritisk	Ingen	Moderat
Alvorlige bivirkninger	Kritisk	Ingen	Moderat
Samlet vurdering		Ingen	Moderat

Fagudvalget anerkender, at pertuzumab i kombination med trastuzumab har flere bivirkninger end trastuzumab alene, men fremhæver, at bivirkningerne er acceptable, kendte og håndterbare i klinisk praksis. På baggrund af dette vurderer fagudvalget, at for det samlede effektmål bivirkninger, har pertuzumab i kombination med trastuzumab **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med trastuzumab alene til patienter med tidlig HER2+ brystkræft med lymfeknudemetastaser med moderat evidenskvalitet.

Overlevelse (OS) (vigtig)

OS ønskes opgjort som OS-rate ved 5 år. Da OS-data stadigvæk er umodne, har ansøger ikke indsendt data for den lymfeknudepositive subgruppe men for interventions- og placeboarmen for den samlede studiepopulation ved 3 år fremfor 5 år.

På baggrund af dette vurderer fagudvalget, at pertuzumab i kombination med trastuzumab på nuværende tidspunkt ikke kan dokumentere en klinisk merværdi vedr. overlevelse, og at effektmålet ikke bør indgå i den samlede vurdering af klinisk merværdi.

Distant relapse-free-interval (RFI) (vigtig)

Distant RFI ønskes opgjort som rate ved 4 år. I analysen anvendes der subgruppedata for lymfeknudepositive patienter fra APHINITY-studiet.

Tabel 10. Vurdering af klinisk merværdi: Distant relapse-free-interval

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	2 %-point		2,12 % [-0,06;4,31]
Relative forskelle	Stor merværdi		
	Vigtig merværdi		
	Lille merværdi		
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,0	HR = 0,78 [0,6;1,01]
	Negativ merværdi		
Evidensens kvalitet	Lav		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecifiserede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Distant RFI-raten ved 4 år for pertuzumab + trastuzumabarmen var 92,4 % sammenlignet med 90,28 % for placebo + trastuzumabarmen. Den absolutte effektforskel på 2,12 %-point til fordel for pertuzumab + trastuzumab overstiger den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel på 2 %-point. Den relative effektforskel indikerer, at pertuzumab i kombination med trastuzumab har ingen klinisk merværdi vedr. distant RFI sammenlignet med trastuzumab alene, idet den øvre konfidensgrænse for HR er > 1,0. Samlet vurderer fagudvalget, at pertuzumab i kombination med trastuzumab har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med trastuzumab alene til patienter med tidlig HER2+ brystkræft med lymfeknudemetastaser, hvad angår distant RFI-rate ved 4 år med lav evidens kvalitet. Fagudvalget har lagt vægt på den relative effekt i sin vurdering af distant RFI og fremhæver, at den absolutte effektforskel ikke er statistisk signifikant.

Livskvalitet (vigtig)

Livskvalitet er et patientrelevant effektmål, som giver indblik i sygdomsbyrden, samt om bivirkningerne ved lægemidlet påvirker patienternes livskvalitet. Ansøger har ikke opgjort kvantitative data på livskvalitet. Effektmålet bliver dermed gennemgået narrativt.

Ifølge ansøger viste den gennemsnitlige globale livskvalitetsscore, målt med EORTC QLQ-C30, en forværring i livskvalitet sammenlignet med baseline score efter endt taxanholdig kemoterapi (ved uge 13) for lymfeknudepositive patienter. Derefter returnerede den globale livskvalitetsscore til baselineværdier. Dette sås både i interventions- og placeboarmen, og det kan tyde på, at forværringen var forbundet med kemoterapibehandling og ikke den HER2-targeterede behandling. Sammenlagt indikerer disse resultater, at tilføjelsen af pertuzumab til trastuzumabarmen ved adjuverende behandling ikke resulterede i forværring i patienternes globale livskvalitet.

Ifølge pertuzumab's EPAR [8] var diarré symptom score, målt med EORTC QLQ-C30, højest (dvs. værst) efter endt taxanholdig kemoterapi (uge 13) og forblev højere end ved baseline gennem hele perioden med HER2-targeteret behandling i begge arme. Dette stemmer overens med den højere frekvens af diarré i pertuzumab + trastuzumabarmen (se afsnit om kvalitativ gennemgang af bivirkninger). Tab af appetit viste også klinisk betydningsfuld forværring efter endt taxanholdig kemoterapi, men kun i pertuzumab + trastuzumabarmen. Efter endt HER2-targeteret behandling vendte alle livskvalitetsmålinger tilbage til baselineværdier.

På baggrund af den narrative gennemgang vurderer fagudvalget, at pertuzumab i kombination med trastuzumab har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med trastuzumab alene til patienter med tidlig HER2+ brystkræft med lymfeknudemetastaser, hvad angår effektmålet livskvalitet med lav evidens kvalitet.

Kardiotoksicitet (vigtig)

Kardiotoksicitet ønskes opgjort som NYHA klasse III og IV hjereteinsufficiens og substantiel formindskelse af LVEF. I analysen anvendes der subgruppedata for lymfeknudepositive patienter fra APHINITY-studiet.

Tabel 11. Vurdering af klinisk merværdi: Kardiotoksicitet

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater	
Absolutte forskelle	2 %-point	0,4 % [-0,16;0,86]	
Relative forskelle	Stor merværdi		
	Vigtig merværdi		
	Lille merværdi		
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,0	RR = 2,05 [0,7;5,93]
	Negativ merværdi		
Evidensens kvalitet	Lav		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Kardiotoksicitet sås i pertuzumab + trastuzumabarmen hos 0,7 % sammenlignet med 0,3 % i placebo + trastuzumabarmen. Den absolutte effektforskel på 0,4 %-point til fordel for placebo + trastuzumab overstiger ikke den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel på 2 %-point. Den relative effektforskel var tilsvarende ikke statistisk signifikant, da konfidensintervallet indeholder 1,0. Samlet vurderer fagudvalget, at pertuzumab i kombination med trastuzumab har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med trastuzumab alene til patienter med tidlig HER2+ brystkræft med lymfeknudemetastaser, hvad angår effektmålet kardiotoksicitet med lav evidens kvalitet.

6.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for den kliniske merværdi, som pertuzumab i kombination med trastuzumab tilbyder sammenlignet med trastuzumab alene til adjuverende behandling af patienter med tidlig HER2+ brystkræft med lymfeknudemetastaser, er samlet set vurderet som værende **moderat**. Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 3.

Der er udarbejdet en GRADE-profil for det kliniske spørgsmål. Hvor evidensen er nedgraderet, er dette foretaget på baggrund af inkonsistens (der foreligger kun et studie) og unøjagtighed (manglende datagrundlag (livskvalitet) og bredt konfidensinterval (kardiotoksicitet)).

6.1.4 Konklusion for klinisk spørgsmål 1

Fagudvalget vurderer, at pertuzumab i kombination med trastuzumab til adjuverende behandling af patienter med tidlig HER2+ brystkræft med lymfeknudemetastaser giver en **lille klinisk merværdi** sammenlignet med trastuzumab alene (moderat evidenskvalitet).

Nedenstående tabel viser en oversigt med konklusioner vedrørende klinisk merværdi af pertuzumab i kombination med trastuzumab pr. effektmål til patienter med tidlig HER2+ brystkræft med lymfeknudemetastaser.

Tabel 12. Oversigt over merværdi og evidenskvalitet for kritiske og vigtige effektmål

Effektmål	Vigtighed	Merværdi	Evidenskvalitet
IDFS	Kritisk	Lille	Moderat
Bivirkninger: - Bivirkninger grad 3-4 - Alvorlige bivirkninger (SAR's)	Kritisk	Ingen	Moderat
Overlevelse	Vigtig	Vurderes ikke	Vurderes ikke
Distant RFI	Vigtig	Ingen	Lav
Livskvalitet	Vigtig	Ingen	Lav
Kardiotoksicitet	Vigtig	Ingen	Lav
Samlet vurdering		Lille	Moderat

Den dokumenterede effektstørrelse for invasiv sygdomsfri overlevelse (IDFS) ligger på 3,2 % (89,9 % i interventionsarmen sammenlignet med 86,7 % i kontrolarmen) med en relativ nedsættelse af recidivraten på 24 % (HR på 0,76). I den samlede vurdering af den kliniske merværdi af pertuzumab i kombination med trastuzumab har fagudvalget lagt vægt på den forbedrede invasive sygdomsfrie overlevelse i kombinationsbehandlingen, og at bivirkningerne er acceptable og håndterbare i dansk klinisk praksis.

6.2 Konklusion klinisk spørgsmål 2

Hvilken klinisk merværdi giver pertuzumab i kombination med trastuzumab sammenlignet med trastuzumab alene til adjuverende behandling af patienter med tidlig HER2+ brystkræft uden lymfeknudemetastaser

Fagudvalget vurderer, at pertuzumab i kombination med trastuzumab til adjuverende behandling af tidlig HER2+ brystkræft giver **ingen klinisk merværdi** til patienter uden lymfeknudemetastaser sammenlignet med trastuzumab alene. Evidensens kvalitet vurderes at være lav.

Fagudvalget vurderer, at pertuzumab i kombination med trastuzumab til adjuverende behandling af tidlig HER2+ brystkræft giver **ingen klinisk merværdi** til patienter med HR-negativ sygdom sammenlignet med trastuzumab alene. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

6.2.1 Gennemgang af studier

Karakteristika

Til besvarelse af klinisk spørgsmål 2 er der benyttet det samme studie som for spørgsmål 1. Se yderligere under punkt 6.1.1.

Population

Fagudvalget har både vurderet subgruppen af patienter, der er lymfeknudenegative, uafhængigt af HR-status (se n-tal i tabel 3), og subgruppen af patienter, der er HR-negative, uafhængigt af lymfeknudestatus (se n-tal i

tabel 3). Begge subgrupper var prædefineret, stratificeret i APHINITY-studiet. Se karakteristika for hele studiepopulationen i punkt 6.1.1, tabel 4.

6.2.2 Resultater og vurdering

Ved klinisk spørgsmål 2 har fagudvalget valgt at dele sin vurdering vedr. den kliniske merværdi til både lymfeknudenegative patienter (uanset HR-status, se tabel 1) og HR-negative patienter (uanset lymfeknude-status, se tabel 1). Det sker på baggrund af protokollen, version 1.1 og EMA indikationen (se yderligere under afsnit 3, 4 og 5). Vurderingen baseres på de tilgængelige publicerede data fra APHINITY-publikationen [7], pertuzumab's EPAR [8] og produktresumé [6]. Der foreligger kun data på de to kritiske effektmål; IDFS og bivirkninger, som dermed ligger til grund for kategoriseringen.

Invasiv sygdomsfri overlevelse (IDFS) (kritisk)

IDFS ønskes opgjort som IDFS-rate ved 4 år. I analysen anvendes der subgruppedata for lymfeknudepositive patienter (prædefineret subgruppe) og HR-negative patienter (prædefineret subgruppe) fra APHINITY studiet.

Tabel 13. Vurdering af klinisk merværdi: Invasiv sygdomsfri overlevelse

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater	
			Lymfeknude-negative	HR-negative
Absolutte forskelle	3 %-point		-0,5 %-point	2,3 %-point
Relative forskelle	Stor merværdi			
	Vigtig merværdi			
	Lille merværdi			
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,0	1,13 [0,68;1,86]	0,76 [0,56;1,04]
	Negativ merværdi			
Evidensens kvalitet	Moderat			

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Lymfeknudenegative patienter

IDFS-raten ved 4 år for pertuzumab + trastuzumabarmen var 96,2 % sammenlignet med 96,7 % for placebo + trastuzumabarmen. Den absolutte effektforskel på 0,5 %-point til fordel for placebo + trastuzumabarmen ligger dermed under den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel på 3 %-point. Tilsvarende indikerer den relative effektforskel, at pertuzumab i kombination med trastuzumab har ingen klinisk merværdi ved IDFS sammenlignet med trastuzumab alene, idet den øvre konfidensgrænse for HR er > 1,0. Samlet vurderer fagudvalget, at pertuzumab i kombination med trastuzumab har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med trastuzumab alene til patienter med tidlig HER2+ brystkræft uden lymfeknudemetastaser, hvad angår IDFS-rate ved 4 år med lav evidens kvalitet.

HR-negative patienter

IDFS-raten ved 4 år for pertuzumab + trastuzumabarmen var 91,0 % sammenlignet med 88,7 % for placebo + trastuzumabarmen. Den absolutte effektforskel på 2,3 %-point til fordel for pertuzumab + trastuzumabarmen ligger dermed under den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel på 3 %-point. Tilsvarende indikerer den relative effektforskel, at pertuzumab i kombination med trastuzumab har ingen klinisk merværdi ved IDFS sammenlignet med trastuzumab alene, idet den øvre konfidensgrænse for HR er > 1,0. Samlet vurderer fagudvalget, at pertuzumab i kombination med trastuzumab har **ingen klinisk**

merværdi sammenlignet med trastuzumab alene til patienter med tidlig HER2+ brystkræft og HR-negativ sygdom, hvad angår IDFS-rate ved 4 år med meget lav evidenskvalitet.

Bivirkninger (kritisk)

Da bivirkningsdata ikke forventes at adskille sig på subgruppeniveau, betragter fagudvalget, at den kliniske merværdi for effektmålet vurderet ved klinisk spørgsmål 1 til lymfeknudepositive patienter er sammenlignelig med studiets øvrige subgrupper. Der henvises til afsnit 6.1.2, tabel 9.

6.2.3 Konklusion for klinisk spørgsmål 2

Fagudvalget vurderer, at pertuzumab i kombination med trastuzumab til adjuverende behandling af tidlig HER2+ brystkræft giver **ingen klinisk merværdi** til patienter uden lymfeknudemetastaser sammenlignet med trastuzumab alene. Evidensens kvalitet vurderes at være lav.

Fagudvalget vurderer, at pertuzumab i kombination med trastuzumab til adjuverende behandling af tidlig HER2+ brystkræft giver **ingen klinisk merværdi** til patienter med HR-negativ sygdom sammenlignet med trastuzumab alene. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

Nedenstående tabel viser oversigt med konklusioner vedrørende klinisk merværdi af pertuzumab i kombination med trastuzumab pr. effektmål til patienter med tidlig HER2+ brystkræft med lymfeknudemetastaser.

Tabel 14. Oversigt over merværdi og evidenskvalitet for kritiske og vigtige effektmål

Effektmål	Vigtighed	Merværdi		Evidenskvalitet	
		Lymfeknude-negative	HR-negative	Lymfeknude-negative	HR-negative
IDFS	Kritisk	Ingen	Ingen	Lav	Meget lav
Bivirkninger: - Bivirkninger grad 3-4 - Alvorlige bivirkninger (SAR's)	Kritisk	Ingen	Ingen	Moderat	Moderat
Overlevelse	Vigtig	Vurderes ikke	Vurderes ikke	Vurderes ikke	Vurderes ikke
Distant RFI	Vigtig	Vurderes ikke	Vurderes ikke	Vurderes ikke	Vurderes ikke
Livskvalitet	Vigtig	Vurderes ikke	Vurderes ikke	Vurderes ikke	Vurderes ikke
Kardiotoksicitet	Vigtig	Vurderes ikke	Vurderes ikke	Vurderes ikke	Vurderes ikke
Samlet vurdering		Ingen	Ingen	Lav	Meget lav

I den samlede vurdering fremhæver fagudvalget, at der ikke foreligger evidens for gavnlig effekt (IDFS-rate på 96,2 % i interventionsarmen og 96,7 % i kontrolarmen) af kombinationsbehandlingen for patienter uden lymfeknudemetastaser, uanset HR-status.

For de HR-negative patienter, uanset lymfeknudestatus, fremhæver fagudvalget, at der ikke foreligger evidens for gavnlig effekt af kombinationsbehandlingen. Fagudvalget understreger dog, at der ses en trend i retning af gavnlig effekt (IDFS-rate på 91,0 % i interventionsarmen og 88,7 % i kontrolarmen), men at den ikke er statistisk signifikant.

6.2.4 Evidensens kvalitet

Lymfeknudenegative patienter

Evidensens kvalitet for den kliniske merværdi, som pertuzumab i kombination med trastuzumab tilbyder sammenlignet med trastuzumab alene til adjuverende behandling af patienter med tidlig HER2+ brystkræft uden lymfeknudemetastaser, er samlet set vurderet som værende lav. Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 3.

Der er udarbejdet en GRADE-profil for det kliniske spørgsmål, hvor kun evidensen på de kritiske effektmål vurderes, da der ikke foreligger noget data på øvrige effektmål. Hvor evidensen er nedgraderet, er dette foretaget på baggrund af inkonsistens (der foreligger kun et studie) og unøjagtighed (bredt konfidensinterval, som krydser det kliniske besluthningsgrundlag (IDFS)).

HR-negative patienter

Evidensens kvalitet for den kliniske merværdi, som pertuzumab i kombination med trastuzumab tilbyder sammenlignet med trastuzumab alene til adjuverende behandling af patienter med tidlig HER2+ brystkræft og HR-negativ sygdom, er samlet set vurderet som værende lav. Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 3.

Der er udarbejdet en GRADE-profil for det kliniske spørgsmål, hvor kun evidensen på de kritiske effektmål vurderes, da der ikke foreligger noget data på øvrige effektmål. Hvor evidensen er nedgraderet, er dette foretaget på baggrund af inkonsistens (der foreligger kun et studie), indirekte evidens (populationen afviger fra den definerede i protokollen) og unøjagtighed (konfidensintervallet krydser det kliniske besluthningsgrundlag (IDFS)).

7 Andre overvejelser

Fagudvalget understreger, at vurderingen af den kliniske merværdi af pertuzumab i kombination med trastuzumab til lymfeknudenegative og HR-negative patienter afspejler, at data stadigvæk er umodne. Fagudvalget foreslår, at vurderingen af den kliniske merværdi for pertuzumab i kombination med trastuzumab til adjuverende behandling revurderes, når der foreligger mere modne overlevelses- og IDFS-data.

8 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget vurderer, at pertuzumab i kombination med trastuzumab til adjuverende behandling af tidlig HER2+ brystkræft giver en:

- **lille klinisk merværdi** til patienter med lymfeknudemetastaser sammenlignet med trastuzumab alene. Evidensens kvalitet vurderes at være moderat.
- **ingen klinisk merværdi** til patienter uden lymfeknudemetastaser sammenlignet med trastuzumab alene. Evidensens kvalitet vurderes at være lav.
- **ingen klinisk merværdi** til patienter med HR-negativ sygdom sammenlignet med trastuzumab alene. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

9 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Medicinrådet vurderer, at pertuzumab i kombination med trastuzumab til adjuverende behandling af tidlig HER2+ brystkræft giver en:

- **ingen klinisk merværdi** til patienter med lymfeknudemetastaser sammenlignet med trastuzumab alene. Evidensens kvalitet vurderes at være moderat.
- **ingen klinisk merværdi** til patienter uden lymfeknudemetastaser sammenlignet med trastuzumab alene. Evidensens kvalitet vurderes at være lav.
- **ingen klinisk merværdi** til patienter med HR-negativ sygdom sammenlignet med trastuzumab alene. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

Vurderingen er truffet på baggrund af forholdet mellem IDFS og de observerede bivirkninger. Medicinrådet har herudover noteret sig, at der ikke er dokumenteret effekt på OS på nuværende tidspunkt efter 4 år.

10 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Der foreligger en RADS behandlingsvejledning vedr. anti-HER2-behandling af brystkræft [5]. Medicinrådet vurderer ud fra et klinisk perspektiv, at pertuzumab i kombination med trastuzumab til adjuverende behandling af tidlig HER2+ brystkræft er ligestillet med trastuzumab alene.

11 Referencer

1. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ CK (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014 [internet]. National Cancer Institute. Bethesda, MD. Tilgængelig fra: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/
2. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Kejs AMT, Hertzum-Larsen R, Johannesen TB, Khan S, Leinonen MK, Ólafsdóttir E, Petersen T, Schmidt LKH, Trykker H SH. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries [internet]. Version 7.3. 2016. Tilgængelig fra: <http://www-dep.iarc.fr/nordcan.htm>
3. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Baggrundsnotat for anti-HER2 behandling af brystkræft. København; 2016.
4. 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.
5. RADS. Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation for behandling af anti-HER2 behandling af brystkræft. 2016;1-5.
6. European Medicines Agency. Produktresumé Perjeta [internet]. SmPC. 2018. s. 1-39. Tilgængelig fra: http://www.ema.europa.eu/docs/da_DK/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002547/WC500140980.pdf
7. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med. 2017;377(2):122-31.
8. European Medicines Agency. Perjeta CHMP Extension of Indication Variation Assessment Report [internet]. Assessment Report. 2018. Tilgængelig fra: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002547/WC500251174.pdf
9. Medicinrådet. Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af pertuzumab i kombination med trastuzumab til adjuverende behandling af tidlig HER2 + brystkræft [internet]. 2018. s. 1-14. Tilgængelig fra: http://medicinraadet.dk/media/9120/protokol_11_pertuzumab-og-trastuzumab_tidlig-her2plus-brystkraeft.pdf
10. Baselga J, Cortés J, Kim S-B, Im S-A, Hegg R, Im Y-H, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. N Engl J Med. 2012;366(2):109-19.
11. Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, Roman L, Tseng L-M, Liu M-C, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2012;13(1):25-32.

12 Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende brystkræft

<i>Formand</i>	<i>Indstillet af</i>
Peter Michael Vestlev Overlæge, lægelig leder, speciallægekonsulent	Lægevidenskabelige selskaber (LVS)
<i>Medlemmer</i>	<i>Udpeget af</i>
Har ikke udpeget	Region Nordjylland
Hanne Melgaard Nielsen Overlæge, ph.d.	Region Midt
Jeanette Dupont Jensen Afdelingslæge, ph.d., klinisk lektor	Region Syddanmark
Har ikke udpeget	Region Sjælland
Har ikke udpeget	Region Hovedstaden
Iben Kümler Afdelingslæge, ph.d.	Danish Breast Cancer Cooperative Group
Har ikke udpeget	Dansk Brystkirurgisk Selskab
Eva Balslev Overlæge, områdeleder	Danish Breast Cancer Cooperative Group patologiudvalg
Henrik Horwitz Læge, ph.d.	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Michael Green Lauridsen Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Susanne Geneser	Danske Patienter
1 patient	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Agla Fridriksdottir (projekt- og metodeansvarlig) Charlotte Wulff Johansen (koordinator) Jette Østergaard Rathe (sundhedsvidenskabelig konsulent) Tenna Bekker (teamleder)

13 Bilag 2: Tabel med omregning af OR over til RR

	Effekt mål	OR		antal pt. i komparatorgruppen	antal pt. med hændelsen i komparatorgruppen	ACR	RR			RR (95% CI)	
		OR lower	OR upper				RR lower	RR upper			
Kliniske spørgsmål 1	Grad 3-4 bivirkninger	1,20	1,04	1,39	1509	874	0,579	1,08	1,02	1,13	1,08 (1,02; 1,13)
	Alvorlige bivirkninger	1,21	1,03	1,42	1509	373	0,247	1,15	1,02	1,29	1,15 (1,02; 1,29)
	Kardiotoksicitet	2,06	0,70	6,03	1509	5	0,003	2,05	0,70	5,93	2,05 (0,70; 5,93)

ACR - antaget hændelsesrate i komparatorgruppen

$RR = OR / (1 - ACR * (1 - OR))$

$RR_{lower} = OR_{lower} / (1 - ACR * (1 - OR_{lower}))$

$RR_{upper} = OR_{upper} / (1 - ACR * (1 - OR_{upper}))$

14 Bilag 3: GRADE-evidensprofiler

14.1 Cochrane Risk of Bias

Risk of bias – APHINITY-lymfeknudepositiv subgruppe	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (selection bias)	• <u>Lav risiko for bias</u>	Stratificeret blokrandomisering. Stratificeret efter lymfeknudestatus, kemoterapi (antracyklinholdig versus ikke-antracyklinholdig), hormon receptorstatus, geografi og protokolversion (protokol A versus B).
Allocation concealment (selection bias)	• <u>Lav risiko for bias</u>	Blokrandomisering med et webbaseret system, hvor patienter blev randomiseret 1:1 til en af de to behandlingsgrupper. Ingen cross-over var tilladt.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	• <u>Lav risiko for bias</u>	Både patienter og personale var blindede.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	• <u>Lav risiko for bias</u>	Study management team og studiets statistikere var blindede.
Incomplete outcome data (attrition bias)	• <u>Lav risiko for bias</u>	Alle effektmål blev analyseret i “intention-to-treat-population” og på prædefineret subgruppeniveau.
Selective reporting (reporting bias)	• <u>Lav risiko for bias</u>	De effektmål, der beskrives i metodeafsnittet, er rapporteret i studiet
Other bias	• <u>Uklar risiko for bias</u>	Analysen stammer fra data-on-file, som ikke kan verificeres.

Risk of bias – APHINITY-lymfeknudenegativ subgruppe	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (selection bias)	• <u>Lav risiko for bias</u>	Stratificeret blokrandomisering. Stratificeret efter lymfeknudestatus, kemoterapi (antracyklinholdig versus ikke-antracyklinholdig), hormon receptorstatus, geografi og protokolversion (protokol A versus B).
Allocation concealment (selection bias)	• <u>Lav risiko for bias</u>	Blokrandomisering med et webbaseret system, hvor patienter blev randomiseret 1:1 til en af de to behandlingsgrupper. Ingen cross-over var tilladt.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	• <u>Lav risiko for bias</u>	Både patienter og personale var blindede.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	• <u>Lav risiko for bias</u>	Study management team og studiets statistikere var blindede.

Incomplete outcome data (attrition bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Alle effektmål blev analyseret i “intention-to-treat-population” og på prædefineret subgruppeniveau.
Selective reporting (reporting bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	De effektmål, der beskrives i metodeafsnittet, er rapporteret i studiet
Other bias	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Uklar risiko for bias</u> 	Analyser stammer fra data-on-file, som ikke kan verificeres.

Risk of bias – APHINITY-HR-negativ subgruppe	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Stratificeret blokrandomisering. Stratificeret efter lymfeknudestatus, kemoterapi (antracyklinholdig versus ikke-antracyklinholdig), hormon receptorstatus, geografi og protokolversion (protokol A versus B).
Allocation concealment (selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Blokrandomisering med et webbaseret system, hvor patienter blev randomiseret 1:1 til en af de to behandlingsgrupper. Ingen cross-over var tilladt.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Både patienter og personale var blindede.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Study management team og studiets statistikere var blindede.
Incomplete outcome data (attrition bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Alle effektmål blev analyseret i “intention-to-treat-population” og på prædefineret subgruppeniveau.
Selective reporting (reporting bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	De effektmål, der beskrives i metodeafsnittet, er rapporteret i studiet
Other bias	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Uklar risiko for bias</u> 	Analyser stammer fra data-on-file, som ikke kan verificeres.

14.2 GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af pertuzumab i kombination med trastuzumab

Hvilken klinisk merværdi giver pertuzumab i kombination med trastuzumab sammenlignet med trastuzumab alene til adjuverende behandling af patienter med tidlig HER2+ brystkræft med lymfeknudemetastaser

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Pertuzumab i kombination med trastuzumab	trastuzumab alene	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
IDFS - 4-års-rate												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	139/1503 (9.2%)	181/1502 (12.1%)	HR 0.76 (0.61 to 0.95)	28 fewer per 1.000 (from 6 fewer to 45 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Bivirkninger-grad 3-4 fraset kardiotoxicitet												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	918/1473 (62.3%)	874/1509 (57.9%)	RR 1.08 (1.02 to 1.13)	46 more per 1.000 (from 12 more to 75 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Alvorlige bivirkninger												

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Pertuzumab i kombination med trastuzumab	trastuzumab alene	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	418/1473 (28.4%)	373/1509 (24.7%)	RR 1.15 (1.02 to 1.29)	37 more per 1.000 (from 5 more to 72 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
OS- 3-års-rate - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	Evidensens kvalitet vurderes ikke da den kliniske merværdi ikke kan dokumenteres på nuværende tidspunkt.			-	IMPORTANT	
Distant RFI - 4-års-rate												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	104/1503 (6.9%)	132/1502 (8.8%)	HR 0.78 (0.60 to 1.01)	19 fewer per 1.000 (from 1 more to 34 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Livskvalitet (assessed with: EORTC-QLQ-C30)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	Narrativ syntese			⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT	

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Pertuzumab i kombination med trastuzumab	trastuzumab alene	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Kardiotoksicitet (assessed with: NYHA klasse III og IV og substantiel formindskelse af LVEF)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^c	none	10/1473 (0.7%)	5/1509 (0.3%)	RR 2.05 (0.70 to 5.93)	3 more per 1.000 (from 1 fewer to 16 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT

Forkortelser: **CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **HR:** Hazard ratio

Forklaringer

- a. Data kommer fra et studie
- b. Nedgraderes pga. manglende datagrundlag
- c. Bredt konfidensinterval

Hvilken klinisk merværdi giver pertuzumab i kombination med trastuzumab sammenlignet med trastuzumab alene til adjuverende behandling af patienter med tidlig HER2+ brystkræft uden lymfeknudemetastaser

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Pertuzumab i kombination med trastuzumab	trastuzumab alene	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
IDFS - 4-års-rate												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	32/897 (3.6%)	29/902 (3.2%)	HR 1.13 (0.68 to 1.86)	4 more per 1.000 (from 10 fewer to 27 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Bivirkninger grad 3-4 fraset kardiotoxicitet												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	Fagudvalget vurderer, at data på bivirkninger ikke afviger på subgruppeniveau.			⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL	
Alvorlige bivirkninger												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	Fagudvalget vurderer, at data på bivirkninger ikke afviger på subgruppeniveau.			⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL	

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Pertuzumab i kombination med trastuzumab	trastuzumab alene	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
OS - 3-års-rate - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	Evidensens kvalitet vurderes ikke da den kliniske merværdi ikke kan dokumenteres på nuværende tidspunkt.	-	-	-	-	IMPORTANT
Distant-RFI - 4-års-rate - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
Livskvalitet - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
Kardiotoksicitet - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT

Forkortelser: **CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **HR:** Hazard ratio

Forklaringer

a. Data kommer fra et studie

b. Bredt konfidensinterval som krydser den kliniske beslutningsgrænse

Hvilken klinisk merværdi giver pertuzumab i kombination med trastuzumab sammenlignet med trastuzumab alene til adjuverende behandling af patienter med tidlig HER2+ brystkræft med HR-negativ sygdom

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Pertuzumab i kombination med trastuzumab	trastuzumab alene	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
IDFS - 4-års-rate												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^b	serious ^c	none	71/864 (8.2%)	91/858 (10.6%)	HR 0.76 (0.56 to 1.04)	24 fewer per 1.000 (from 4 more to 45 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	
Bivirkninger - grad 3-4 fraset kardiotoxicitet												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^b	not serious	none	Fagudvalget vurderer at, data på bivirkninger ikke afviger på subgruppeniveau.			⊕⊕○○ LOW		
Alvorlige bivirkninger												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^b	not serious	none	Fagudvalget vurderer at, data på bivirkninger ikke afviger på subgruppeniveau.			⊕⊕○○ LOW		

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Pertuzumab i kombination med trastuzumab	trastuzumab alene	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
OS - 3-års rate - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	Evidensens kvalitet vurderes ikke da den kliniske merværdi ikke kan dokumenteres på nuværende tidspunkt.		-	-	-	
Distant RFI - 4-års rate - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Livskvalitet - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Kardiotoksicitet - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

Forkortelser: **CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **HR:** Hazard ratio

Forklaringer

- Data kommer fra et studie
- Populationen (HR-negative patienter) afviger fra den definerede i protokollen (lymfeknudenegative patienter).
- Konfidensintervallet krydser den kliniske beslutningsgrænse.

Application for the assessment of clinically added value of pertuzumab (Perjeta®) in combination with trastuzumab (Herceptin®) for adjuvant treatment of early HER2+ breast cancer with high risk of recurrence

Contents

1	Basic information.....	2
2	Abbreviations.....	3
3	Summary.....	4
4	Executive summary.....	5
5	Literature search.....	7
5.1	Relevant studies	7
5.2	Main characteristics of included studies	7
6	Clinical questions	10
6.1	PICO Question 1: What added clinical value does pertuzumab in combination with trastuzumab give compared with trastuzumab monotherapy for adjuvant treatment of patients with early HER2+ breast cancer with lymph node metastases.....	10
6.1.1	Presentation of the study	10
6.1.2	Results per study	11
6.2	PICO Question 2: What added clinical value does pertuzumab in combination with trastuzumab give compared with trastuzumab monotherapy for adjuvant treatment of patients with early HER2+ breast cancer with no lymph node metastases.....	21
6.2.1	Presentation of the study	21
6.2.2	Results per study	21
7	Additional information	23
8	Conclusions.....	24
9	References.....	24
10	Appendices	27
	Search history	27

1 Basic information

Table 1. *Contact information*

Name	Kenneth Forsstrøm Jensen
Title	Strategic Market Access Manager,
Area of responsibility	Economic and negotiation
Phone	+45 4214 29 55
E-mail	kenneth.forsstrom_jensen@roche.com
Name	Pavika Jain Lyngsie
Title	Value Demonstration Manger
Area of responsibility	Clinical
Phone	+45 4214 29 38
E-mail	Pavika.jain@roche.com

Table 2. *Overview of the pharmaceutical*

Proprietary name	Pertuzumab
Generic name	Perjeta
Marketing authorization holder in Denmark	Roche Registration GmbH Emil-Barrell-Strasse1 79639 Grenzach-Wyhlen Germany
ATC code	L01XC13
Pharmacotherapeutic group	Antineoplastic agent, monoclonal antibody
Active substance(s)	Pertuzumab is a humanised IgG1 monoclonal antibody produced in mammalian (Chinese hamster ovary) cells by recombinant DNA technology.
Pharmaceutical form(s)	Concentrate for solution for infusion. Clear to slightly opalescent, colourless to pale yellow, liquid.
Mechanism of action	Pertuzumab binds to the extracellular domain of HER2 inhibiting the ligand-dependent activation of the HER2 signaling pathway by blocking the dimerization of HER2 with other HER family receptors (including HER3)
Dosage regimen	The recommended initial loading dose of pertuzumab is 840 mg administered as a 60-minute intravenous infusion, followed every 3 weeks thereafter by a maintenance dose of 420 mg administered over a period of 30 to 60 minutes. Pertuzumab, with Trastuzumab is administered as infusion every third week from the first day of taxan-based chemotherapy in up to 52 weeks (18 cycles), Pertuzumab and Trastuzumab is administered sequentially.
Therapeutic indication relevant for assessment (as defined by the European Medicines Agency, EMA)	Adjuvant HER2+ breast cancer
Other approved therapeutic indications	Neoadjuvant and metastatic HER2+ breast cancer

Will dispensing be restricted to hospitals?	Yes
Combination therapy and/or co-medication	Combination therapy
Packaging – types, sizes/number of units, and concentrations	
Orphan drug designation	No

2 Abbreviations

AE Adverse event

BIG Breast International Group

CI Confidence interval

DCIS Ductal carcinoma in situ

DFS Disease-free survival

DRFI Distant recurrence-free interval

eBC Early breast cancer

EORTC European Organisation for Research and Treatment of Cancer

H Trastuzumab (Herceptin®)

HER2 Human epidermal growth factor receptor-2

HR Hazard ratio

HR- Hormone receptor-negative

HR+ Hormone receptor positive

HRQoL Health-related quality of life

IDFS Invasive disease-free survival

IHC Immunohistochemistry

ITT Intention-to-treat

IV Intravenous

LVEF Left ventricular ejection fraction

NCI-CTCAE National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events

NYHA New York Heart Association

N+ Lymph node-positive

N- Lymph node-negative

OS Overall survival

PH Pertuzumab (Perjeta®) and trastuzumab (Herceptin®)

PgR Progesterone receptor

RFI Recurrence-free interval

SAP Statistical analysis plan

3 Summary

Breast cancer is the most common cancer in women and the second most common cause of cancer-related deaths in women worldwide. In Denmark, nearly 4500 new cases of breast cancer are diagnosed each year, and among 10-15% has amplification of the gene coding for HER2. Breast cancers that overexpress HER2 (3+ by immunohistochemistry and/or HER2 gene amplification by in situ hybridization; referred to as HER2-positive breast cancers) appear to be driven by HER2 signaling, and this is associated with increased tumor aggressiveness, higher rates of recurrence, and increased mortality [1-6]. With the current treatment options available (surgery, radiation therapy and medical treatment) between 75-80% of the treated patients remain disease free. This emphasizes the need for further treatment options as disease recurrence in up to 25% of the patients (incurable metastatic disease) is linked to longer periods of medical treatment with the aim of relieving symptoms and prolonging life [7]. The standard Danish treatment algorithm to patients with early breast cancer is one year adjuvant treatment with trastuzumab given every third week concomitant to a taxan-based or sequential to an anthracycline-based chemo regime [8].

The presence or absence of axillary node involvement is the single most important prognostic factor for patients with eBC. In lymph node-positive disease (N+), the risk of recurrence is sufficiently significant to warrant adjuvant systemic therapy [9]. In eBC, including HER2-positive breast cancer, lymph node involvement is associated with poor prognosis even in the setting of adjuvant treatment with Trastuzumab [10-12]. Due to the important prognostic effect of lymph node status, it is typically used as a stratification factor when testing new therapies; e.g., in the APHINITY study [13].

Despite advances in treatment with Trastuzumab and chemotherapy in HER2-positive eBC, the treatment outcomes differ between lymph node-positive (N+) and node-negative patients (N-). N+ disease remains one of most important risk factors for disease recurrence.

This application provides efficacy data of Perjeta® (pertuzumab) plus Herceptin® (trastuzumab) and chemotherapy from the pivotal Phase III APHINITY [13] study. The study is an ongoing, prospective, randomized, multicenter, double-blinded, placebo-controlled, two-arm Phase III study in a setting with curative intent, in patients with operable human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive primary breast cancer, who have had their primary tumor excised. The study was designed to compare invasive disease-free survival (IDFS, the primary endpoint) in patients randomized to Pertuzumab or placebo, in combination with Trastuzumab plus chemotherapy, all given in the adjuvant (post-surgical) setting.

Data in this application is based on the Perjeta® label defined by EMA in adjuvant treatment of adult patients with HER2-positive early breast cancer at high risk of recurrence. In the adjuvant setting, based on data from the APHINITY study, HER2-positive early breast cancer patients at high risk of recurrence are defined as those with lymph node-positive (N+) or hormone receptor-negative (HR-) disease [16].

Regarding this application data is submitted in the way in terms of EMA label, PICO question 1 and 2 the data:

Figure 1. *Lymph node status and hormone receptor status*

	HR +	HR -
N+	On-label	On-label
N-	Off label	On-label

 PICO question 1

 PICO question 1

The data presented in this application is based on a clinical cut-off date of December 19 2016, the date the 379th IDFS event in the study was reported to the Sponsor. Although only one study is summarized in this document, positive efficacy and favorable safety data from studies of Pertuzumab indicative of a favorable benefit-risk balance have previously been submitted and constituted the basis for regulatory approvals in the neoadjuvant and metastatic settings. Therefore, APHINITY adds to the totality of the data on the role of dual HER2 blockade with Trastuzumab plus Pertuzumab across all (eBC and mBC) HER2-positive breast cancer (BC) settings.

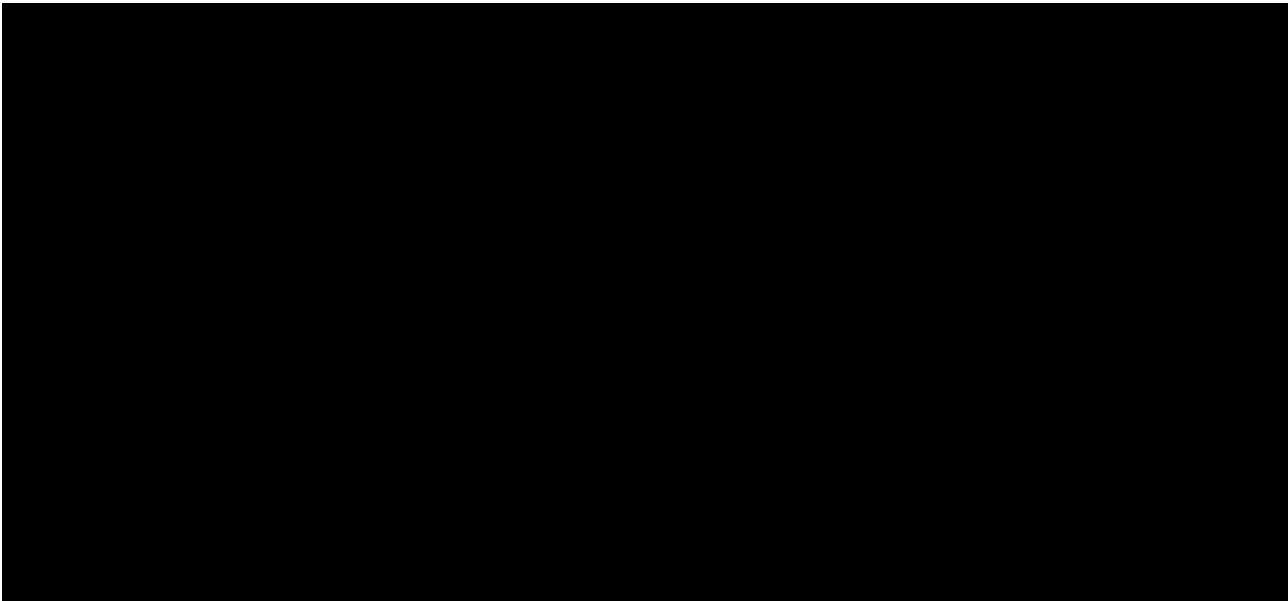
Danish hospitals were well represented in this study with 9 centers and 87 patients enrolled in APHINITY study

4 Executive summary

- Breast cancer is the most common invasive cancer in women and causes more deaths among women than any other cancer. Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer is associated with increased tumor aggressiveness, high rates of recurrence and increased mortality.
- Patients with lymph node-positive disease or hormone receptor-negative status are subgroups of HER2-positive early breast cancer (eBC) patients that are considered to be at high risk of relapse.
- Despite current treatment with adjuvant Trastuzumab in combination with chemotherapy, approximately 1 in 4 patients diagnosed with HER2-positive eBC will experience disease recurrence or death within approximately 10 years of diagnosis. Therefore, improved initial therapy may produce meaningful delays in disease recurrence and death.
- APHINITY (Study BO25126 / BIG 4-11 / TOC4939g; (NCT01358877) is an ongoing, Phase III, prospective, two-arm randomized, multicentre, multinational, double-blind, placebo-controlled study in the adjuvant setting of Pertuzumab plus Trastuzumab and standard chemotherapy

(Ptz+H+Chemo) versus adjuvant placebo plus Trastuzumab and standard chemotherapy (Pla+H+Chemo), in patients with operable HER2-positive primary breast cancer

- The primary objective of the study was to compare IDFS (excluding second primary non-breast cancers [SPNBCs]) in patients with HER2-positive eBC randomized to adjuvant treatment with Ptz+H+Chemo or Pla+H+Chemo. Secondary objectives of the study were to compare IDFS including SPNBCs (IDFS SPNBC), DFS, OS, recurrence free interval (RFI), distant recurrence-free interval (DRFI), cardiac safety, overall safety, and HRQoL in the two treatment arms
- PICO question 1: For a subgroup of high risk patients with node-positive disease (N-) (a pre-defined subgroup at higher risk of relapse within the HER2-positive eBC population), there is significant clinically meaningful differences in effect and an acceptable side effect profile according to the protocol:
 - A significant improvement in invasive disease free survival (IDFS) at 4 years: 3.2%, 95% CI [0.68, 5.72]
 - A significant improvement in distant relapse free interval (DRFI) at 4 years: 2.12%, 95% CI [-0.06, 4.31]
 - Difference in proportion of patients experiencing grade 3-4 side effects: 4.4%, 95% CI [0.89, 7.91]
 - Difference in proportion of patients experiencing serious side effects: 3.7%, 95% CI [0.49, 6.83]
 - Difference in proportion of patients experiencing New York Heart Association (NYHA) class III or IV heart failure and substantial decrease in left ventricular ejection fraction: 0.4%, 95% CI [-0.16, 0.86]
 - OS rate at 5 years is not available
 - Quality of life data suggest that the addition of Pertuzumab to Trastuzumab and chemotherapy did not have an adverse effect on patient's global health status



5 Literature search

Databases and search strategy

A systematic literature search has been conducted covering the search strategy provided by the Medicines Council. An electronic search was conducted using MEDLINE/PubMed and Cochrane Central. All known generic, trade names, and alternative names for interventional treatment drug and comparator have been used.

Two internal employees of Roche DK have independently screened references on title and abstract level using Endnote. Reasons for excluding references are substantiated in appendix 1, table 11.

The full literature search and selection is available in the attached PRISMA flow chart.

The literature search was conducted on June 7th. The time period was set at a fixed time between 1st of January 2010 up to June 7th 2018. This allows for a time period of approximately 3 years before market approval of the interventional drug.

EMA's relevant scientific discussion, both with regards to the new medicine and the comparator(s) has been consulted as well as the draft for the EMA's European public assessment report (EPAR) and the updated SmPC.

5.1 Relevant studies

Table 3. *Relevant studies included in the assessment*

Reference (title, author, journal, year)	Trial name	NCT number	Dates of study (start and expected completion date)	Relevant for clinical question <1>*
Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. von Minckwitz G et al. <i>N Engl J Med.</i> 2017 Jul 13;377(2):122-131. doi: 10.1056/NEJMoa1703643. Epub 2017 Jun 5.	APHINITY	<u>NCT01358877</u>	First Patient Randomized: 08 November 2011 Last Patient Entered: 31 August 2013 Clinical Cutoff Date for Primary Analysis: 19 December 2016 Study ongoing. This schedule is to continue for approximately 10 years from the date of randomization of the last patient	1
<i>*when multiple clinical questions are defined in the protocol</i>				

5.2 Main characteristics of included studies

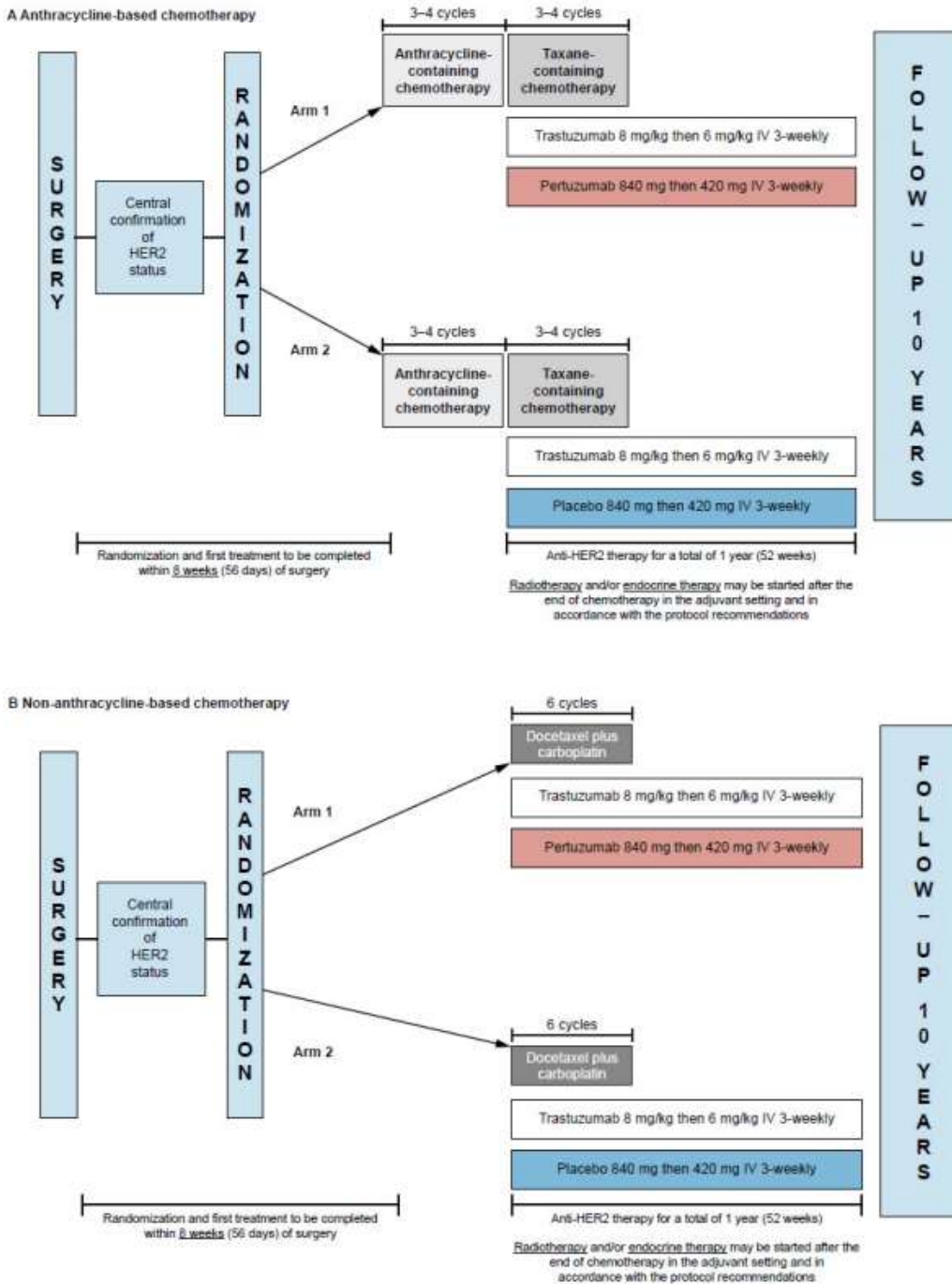
After reviewing the studies identified by the literature search, the APHINITY study was the only study that provided a head-to-head comparison with the current standard of care treatment in the adjuvant setting. Main characteristics of the study can be found in table 4 [13].

Table 4. Key Demographic Data, Baseline Disease Characteristics and Stratification Factors (ITT Population)

		Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapy N = 2400	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapy N = 2404
Demographics	Age, median, range (years)	51.0 (22 – 86)	51.0 (18 – 85)
	< 65 years	2085 (86.9%)	2111 (87.8%)
	≥ 65 years	315 (13.1%)	293 (12.2%)
	Weight, median, range (kg)	65 (37–154)	65 (37–162)
	Sex, female/male	99.9/ 0.1%	99.7/ 0.3%
	Race, White/ Asian/ Other	71.2/ 24.7/ 4.1%	70.5/ 24.9/ 4.6%
Baseline Breast Cancer Characteristics	Histologic Grade of Primary Tumor^a		
	Grade 1	53 (2.2%)	42 (1.7%)
	Grade 2	770 (32.0%)	764 (31.7%)
	Grade 3	1493 (62.1%)	1506 (62.5%)
	Unevaluable	87 (3.6%)	94 (3.9%)
	Unknown	0	2 (<0.1%)
	HER2 status by Central lab (IHC Result)^{a, b}		
	0	6 (0.3%)	2 (<0.1%)
	1+	16 (0.7%)	9 (0.4%)
	2+	193 (8.0%)	200 (8.3%)
3+	2184 (91.0%)	2190 (91.2%)	
	Type of Primary Surgery^c		
	Mastectomy	1280 (53.3%)	1327 (55.2%)
	Breast Conserving Surgery	1118 (46.7%)	1076 (44.8%)
Randomization Stratification Factors	Nodal Status		
	0 positive nodes and tumor ≤ 1 cm ^d	90 (3.8%)	84 (3.5%)
	0 positive nodes and tumor > 1 cm ^d	807 (33.6%)	818 (34.0%)
	1-3 positive nodes	907 (37.8%)	900 (37.4%)
	≥ 4 positive nodes	596 (24.8%)	602 (25.0%)
	Standard Adjuvant Chemotherapy Regimen (randomized)		
	Anthracycline containing regimen	1865 (77.7%)	1877 (78.1%)
	Non- Anthracycline containing regimen	535 (22.3%)	527 (21.9%)
	Hormone receptor status (central)		
	Negative (ER and PgR negative)	864 (36.0%)	858 (35.7%)
	Positive (ER and/or PgR positive)	1536 (64.0%)	1546 (64.3%)
	Geographic Region		
	USA	296 (12.3%)	294 (12.2%)
Canada/Western Europe/Australia- New Zealand/South Africa	1294 (53.9%)	1289 (53.6%)	
Eastern Europe	200 (8.3%)	200 (8.3%)	
Asia-Pacific	550 (22.9%)	557 (23.2%)	
Latin America	60 (2.5%)	64 (2.7%)	
Protocol Version			
Protocol A	1828 (76.2%)	1827 (76.0%)	
Protocol Amendment B	572 (23.8%)	577 (24.0%)	

APHINITY (Study BO25126 / BIG 4-11 / TOC4939g; (NCT01358877) is an ongoing, Phase III, prospective, two-arm randomized, multicentre, multinational, double-blind, placebo-controlled study in the adjuvant setting of Pertuzumab plus Trastuzumab and standard chemotherapy (Ptz+H+Chemo) versus adjuvant placebo plus Trastuzumab and standard chemotherapy (Pla+H+Chemo), in patients with operable HER2-positive primary breast cancer. The overall study design is presented in Figure 2 [14, 15].

Figure 2. APHINITY study design



The primary objective of the study was to compare IDFS (excluding second primary non-breast cancers [SPNBCs]) in patients with HER2-positive eBC randomized to adjuvant treatment with Ptz+H+Chemo or Pla+H+Chemo. Secondary objectives of the study were to compare IDFS including SPNBCs (IDFS SPNBC), DFS, OS, recurrence free interval (RFI), distant recurrence-free interval (DRFI), cardiac safety, overall safety, and HRQoL in the two treatment arms [16].

Eligible patients had to have newly diagnosed, primary invasive breast cancer that was HER2-positive (immunohistochemistry 3+ or fluorescence in situ hybridization [FISH]/chromogenic in situ hybridization positive) confirmed by a central pathology laboratory prior to enrolment and had to be suitable for treatment with adjuvant systemic chemotherapy following definitive surgery [15, 17].

Patients were randomized in a 1:1 ratio to one of two treatment arms, Ptz+H+Chemo or Pla+H+Chemo and stratified according to nodal status, type of adjuvant chemotherapy regimen (anthracycline-based versus non-anthracycline-based), hormone-receptor status, geographical region and protocol version (Protocol Version A versus Protocol Version B) [13]. Protocol version (A versus B) was introduced as a stratification factor. For each individual patient, the Investigator in consultation with the patient selected one of the standard anthracycline-based or non anthracycline-based chemotherapy regimens before randomization [15, 17].

6 Clinical questions

6.1 PICO Question 1: What added clinical value does pertuzumab in combination with trastuzumab give compared with trastuzumab monotherapy for adjuvant treatment of patients with early HER2+ breast cancer with lymph node metastases

6.1.1 Presentation of the study

This submission is based on the APHINITY study [13], a single large pivotal study, rigorously designed, conducted and analyzed in an academic-industry collaboration. The APHINITY study is an ongoing, randomized, double-blind, two-arm, Phase III study of adjuvant Trastuzumab and chemotherapy plus Pertuzumab or placebo, in patients with primary operable breast cancer.

Despite the currently available adjuvant treatment (chemotherapy and trastuzumab), up to 1 in 4 women with HER2-positive early breast cancer will experience recurrence or death within 10-11 years of diagnosis. It is also estimated that approximately two-thirds of patients with HER2-positive metastatic breast cancer originally presented with early disease and relapsed after treatment. Once metastases are diagnosed, the disease becomes incurable.

There is a need to do more to reduce the risk of relapse, by improving the results of initial therapy when the disease is at an early stage and still localized to the breast and regional lymph nodes, to offer the only chance of a cure to patients.

Nodal status and hormone receptor status are routinely assessed in all patients with breast cancer undergoing adjuvant therapy.

The clinical and biologic characteristics of lymph node involvement and hormone receptor (HR) status are recognized as important factors influencing outcome. For this reason, they were included as randomization stratification factors in the APHINITY study, as well as being pre-specified in the protocol and statistical analysis plan (SAP) for subgroup analyses. Patients with hormone receptor-negative disease (HR-) have a tendency to relapse earlier than patients with hormone receptor-positive (HR+) disease [18]. These patients also have fewer treatment options after relapse than patients with HR+ disease.

The APHINITY trial further confirmed that patients with node-positive (N+) or hormone receptor negative (HR-) disease are at higher risk of disease recurrence compared to patients with node-negative (N-) or hormone receptor-positive (HR+) disease. Survival estimates in the placebo arm were lower for patients with node-positive (N+) or hormone receptor-negative (HR-) disease, compared to the placebo arms in the node-negative (N-) and hormone receptor-positive subgroups (HR+). Estimates of invasive disease-free survival (IDFS) at four years in the placebo arm were 86.7% and 88.7% for patients with node-positive (N+) and hormone receptor-negative disease (HR-), respectively, compared to 96.7% and 91.6% in the node-negative (N-) and hormone receptor-positive population (HR+), respectively. Thereby, confirming that patients with lymph node-positive (N+) disease regardless of hormone receptor status are at higher risk of recurrence and that these are clinically relevant prognostic factors.

In the APHINITY study, patients in these pre-specified, clinically relevant high risk subgroups (N+ and/or HR-) derived benefit from the addition of pertuzumab to standard adjuvant therapy, with hazard ratios of 0.76 (95% CI [0.61, 0.96]) and 0.76 (95% CI [0.56, 1.04]).[19]. On the 1st of June 2018, EMA granted approval for pertuzumab, in combination with Trastuzumab and chemotherapy, for the adjuvant treatment of adult patients with HER2-positive early breast cancer (eBC) at high risk of recurrence defined as lymph node-positive (N+) and/or hormone receptor-negative (HR-).

Based on APHINITY data, CHMP recognized that the efficacy of adding pertuzumab to standard therapy chemotherapy is demonstrated in the high-risk subgroups of patients with lymph node-positive (N+) or hormone-receptor-negative (HR-) disease, where the efficacy has been significantly demonstrated to a clinically relevant extent [20]. The benefit of the addition of pertuzumab for patients with HER2+ eBC at high risk of recurrence is supported by the latest EU clinical guidelines from St. Gallen, and AGO in Germany [21, 22].

Data in this application is based on the Perjeta® label defined by EMA in adjuvant treatment of adult patients with HER2-positive early breast cancer at high risk of recurrence. In the adjuvant setting, based on data from the APHINITY study, HER2-positive early breast cancer patients at high risk of recurrence are defined as those with lymph node-positive (N+) or hormone receptor-negative disease (HR-) [16]. See figure 1.

6.1.2 Results per study

Each defined outcome measure is given for the lymph node-positive cohort (stratified and pre-specified subgroup of high risk patients with node-positive disease) and with the longest follow up possible. Please consult table 13 for exact numbers, as well as absolute and relative risk calculations.

Results per outcome measures: Critical outcomes

Invasive disease free survival (IDFS)

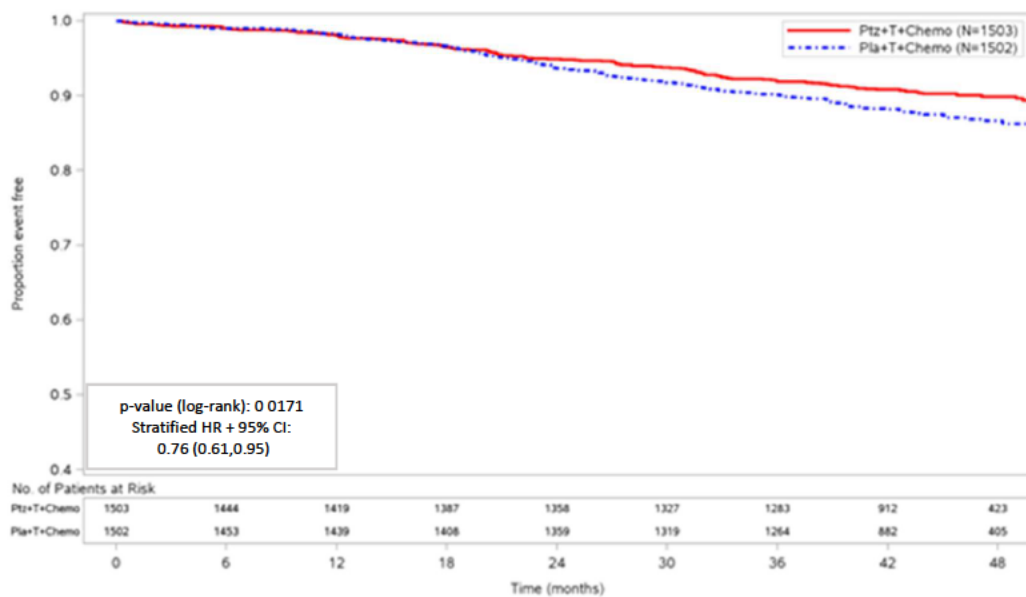
Patients with lymph node-positive disease (N+) (a pre-defined subgroup at higher risk of relapse within the HER2-positive eBC population) showed clear benefit with Ptz+H+Chemo treatment with IDFS event-free rates of 89.88% vs. 86.68% at 4 years (HR = 0.76, 95% CI [0.61, 0.95]) Table 5 and Figure 3) [15, 19].

Table 5. Summary of Time to First IDFS Event by Treatment Regimen, Stratified Analysis, Node-Positive Cohort (ITT Population)

	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapy (N=1503)	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapy (N=1502)
Patients included in analysis	1503 (100.0%)	1502 (100.0%)
Patients with event (%)	139 (9.2%)	181 (12.1%)
Invasive disease free survival 4 YEARS		
Patients remaining at risk	423	405
Event free proportion	89.88	86.68
95% CI	(88.22, 91.54)	(84.79, 88.58)
Stratified Analysis		
p-value (log-rank)		0.0171
Hazard Ratio		0.76
95% CI		(0.61, 0.95)

Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Figure 3. Kaplan-Meier Plot of IDFS Node-Positive Cohort (ITT Population)



Proportion of patients experiencing one or more grade 3-4 side effects

Safety data is available for 2982 lymph node-positive patients in the APHINITY study (N=1473 Ptz+H+Chemo; N=1509 Pla+H+Chemo). The safety population included patients who received any amount of study medication (chemotherapy, pertuzumab/placebo, or Trastuzumab). Grade 3-4 treatment-related side effects occurred in 62.3% of patients in the Ptz+H+Chemo population and in 57.9% of patients in the Pla+H+Chemo population. This analysis only included grade 3-4 side effects and does not include cardiotoxic. This corresponds to an absolute difference of 4.4% and OR=1.2 (95% CI 1.04-1.39; P=0.0141) [19].

Proportion of patients experiencing serious side effects (SAR)

In the lymph node-positive patient population (N=1473 Ptz+H+Chemo; N=1509 Pla+H+Chemo), serious side effects (SAR) occurred in 28,4% of patients in the Ptz+H+Chemo population and in 24,7% of patients in the Pla+H+Chemo population. This corresponds to an absolute difference of 3,7% and OR=1,21 (95% CI 1,03-1,42; P=0,0237) [19].

Qualitative review of side effects in order to assess severity, manageability and weight of side effects

Overview of APHINITY safety data

The safety data will be summarized based on the safety population which includes patients who received any amount of study medication (chemotherapy, Pertuzumab/placebo, or Trastuzumab), according to the treatment actually received. A total of 4769 patients were included in the safety population (2364 patients in the Pertuzumab and Trastuzumab arm and 2405 patients in the Trastuzumab arm). Thirty-eight patients randomized to the PH arm received study treatment but did not receive Pertuzumab, and were therefore included in the Trastuzumab arm for safety analyses (none of these patients went on to receive Trastuzumab or taxane therapy as part of 'study treatment', although three received 'non-study' adjuvant treatment with Trastuzumab and a taxane). Conversely, 24 patients randomized to the Trastuzumab arm received at least one dose of Pertuzumab and, therefore, were included in the Pertuzumab and Trastuzumab arm for safety analyses [15, 19]

The overall safety profile of Pertuzumab and Trastuzumab in the APHINITY study was consistent with the known safety profile of Pertuzumab in combination with Trastuzumab and chemotherapy in both the metastatic and neoadjuvant (pre- surgery) setting HER2-positive breast cancer, and no new or unexpected toxicities were reported. The frequency and nature of adverse events (AEs) reported were as expected for this study population, and for the treatment regimens being assessed [15, 19].

An overview of the safety data reported in the APHINITY study up to the primary clinical cut-off date (December 19 2016) for both the safety population as well as the node-positive and node-negative cohorts are provided in Tables 7, 8, and 9 and are summarized below [15, 19].

- Exposure to study treatment was balanced between the treatment arms, and most patients completed study treatment as planned.
- Almost all patients in both treatment arms experienced at least one AE. Consistent with the known safety profiles of the two treatment regimens, the most common AEs ($\geq 30\%$ in either treatment arm) were diarrhea (71.3% versus 45.2% in the Ptz+H+Chemo and Pla+H+Chemo arms, respectively), nausea (69.0% versus 65.5%), alopecia (66.7% versus 66.9%), fatigue (48.8% versus 44.3%), vomiting (32.5% versus 30.5%), arthralgia (28.7% versus 32.5%) and constipation (28.9% versus 31.6%).
- The proportion of patients who experienced at least one AE (any grade), fatal (Grade 5) AE, based on AEs leading to death that started during the overall treatment period, AE leading to withdrawal from targeted treatment, and AE leading to withdrawal from any study treatment, was similar in the Ptz+H+Chemo and Pla+H+Chemo arms.
- A higher proportion of patients in the Ptz+H+Chemo arm experienced one or more Grade ≥ 3 AEs, SAEs, AEs leading to dose modification/interruption of any study treatment and AEs considered related to study treatment compared to the Pla+H+Chemo arm. Of all Grade ≥ 3 AEs, diarrhea was the only event to occur with a $\geq 3\%$ difference in incidence between treatment arms.

- Other than cardiac events, events to monitor (EtMs) for Pertuzumab in the APHINITY study were diarrhea, rash, leukopenia, infusion-related reactions (IRRs), anaphylaxis and hypersensitivity, interstitial lung disease (ILD), and mucositis.
- The overall incidence and severity of EtMs for Pertuzumab (in combination with Trastuzumab and chemotherapy) in this study was consistent with the known safety profile of Pertuzumab. Diarrhea, rash and mucositis were more frequently reported in the Ptz+H+Chemo arm than in the Pla+H+Chemo arm.
- There were no new safety signals. Overall, the nature and severity of AEs reported in the two treatment arms was consistent with the known safety profile of Ptz+H+Chemo and of H+Chemo.
- The safety profiles in the node-positive and node-negative cohorts were generally consistent with the overall safety population.

The safety profile does not raise major concerns. The unfavorable effect of most significance is the high incidence of diarrhea (71.3%), with an incidence of grade ≥ 3 of 9.8% in the pertuzumab arm. Although no fatal events, diarrhea led to dose modifications and discontinuations, however, within an acceptable range. The event was more pronounced and affected patient reported outcomes during chemotherapy [20].

Other common toxicities that may affect quality of life, such as nausea, alopecia, fatigue, vomiting, mucositis, neutropenia and anaemia were almost exclusively related to the chemotherapy treatment, although mucositis seem worsened by pertuzumab. There were also an increased number of infusion-related reactions, but this is known with pertuzumab and manageable. However, a slight increase in the incidence of heart failure (NYHA III or IV) with LVEF decline of at least 10 Ejection Fraction points from baseline AND to below 50% associated with Pertuzumab is noted, together with tendency to a lower rate of recovery from the event, and a much longer median time to LVEF recovery. Deaths due to AEs were uncommon and no imbalances were observed [20].

The following will provide a brief overview of grade 3-4 adverse events with an incidence of $>5\%$.

Diarrhea

An overview of diarrhea events recorded in the APHINITY study can be found in Table 6.

Overall, a higher incidence of diarrhea was reported in the Ptz+H+Chemo arm (71.3%) compared to the Pla+H+Chemo arm (45.2%), with the majority of the reported events being Grade 1 or 2 in severity. Grade ≥ 3 diarrhea was reported in 9.8% of patients in the Pertuzumab arm vs. 3.7% in the placebo arm. The highest incidence of diarrhea (all Grades) was reported during the targeted therapy plus taxane chemotherapy period (61.4% of patients in the Pertuzumab arm vs. 33.8% of patients in the placebo arm). The incidence of diarrhea was much lower after cessation of chemotherapy, affecting 18.1% of patients in the Pertuzumab arm vs. 9.2% of patients in the placebo arm in the post-chemotherapy targeted therapy period [20].

Diarrhea can be described as an expected side effect of taxanes, anthracyclines, Trastuzumab and (based on nonclinical and clinical studies) Pertuzumab. Diarrhea is also a common side effect of other agents which target the HER1 receptor [23-25]. The diarrhea caused by Pertuzumab is secretory in nature rather than caused by epithelial damage. Although the mechanism is not fully understood, it is thought to be caused by disruption of intestinal chloride balance following inhibition of HER1/HER2 and HER2/HER3 heterodimer formation [26]. In previous Pertuzumab studies, diarrhea has been shown to be closely associated with taxane therapy and the incidence decreases markedly once taxane therapy stops [27].

Despite the high rate of all Grades diarrhea (preferred term), the rate of treatment discontinuation due to diarrhea was low (0.8% of patients in the Ptz+H+Chemo arm vs. <0.1% of patients in the Pla+H+Chemo arm discontinued Pertuzumab/placebo due to diarrhea and 1.6% vs. 0.3% respectively, discontinued any study treatment due to diarrhea) indicating that the diarrhea was manageable and did not lead to treatment discontinuation in most cases [20].

As seen in Table 6, both the incidence and discontinuation rate of diarrhea vary depending on the chemotherapy regimen, with non-anthracycline regimens recording a higher number of instances in both categories.

Table 6. Safety summary of Diarrhea by Treatment Regimen and Chemotherapy Regimen

	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapy (N=2364)		Placebo + Trastuzumab + Chemotherapy (N=2405)	
Diarrhea event	1683 (71.3%)		1086 (45.2%)	
Grade ≥3	232 (9.8%)		90 (3.7%)	
Discontinuation	38 (1.6%)		7 (0.3%)	
Post-chemotherapy (all grades)	428 (18.1%)		221 (9.2%)	
Post-chemotherapy (grade ≥3)	12 (0.5%)		4 (0.2%)	
Events by chemo regimen	Anthracycline (n=1834)	Non-Anthracycline (n=528)	Anthracycline (n=1894)	Non-Anthracycline (n=510)
Diarrhea event	1235 (67.3%)	447 (84.7%)	772 (40.8%)	314 (61.6%)
Grade ≥3	137 (7.5%)	95 (18.0%)	59 (3.1%)	31 (6.1%)
Discontinuation	25 (1.4%)	13 (2.5%)	4 (0.2%)	3 (0.6%)

The Danish guidelines for chemotherapy (DBCG) recommends a regime of taxanes and anthracyclines [8].

Neutropenia and febrile neutropenia

The two most common grade 3-4 leukopenia events were neutropenia (16.3% vs 15.7%) and febrile neutropenia (12.1% vs 11.1%) [20].

Other side effects

Other Grade 3-4 side effects with an incidence of ≥5% were anaemia (6.9% vs 4.7%) and decreased neutrophil count (9.6% vs 9.6%) [20].

Table 7. Safety Summary by Treatment Regimen (Safety Population)

	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapy (N=2364)	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapy (N=2405)
Total number of patients with at least one event (AE/death)*	2361 (99.9%)	2393 (99.5%)
Total number of events (AE/death)*	49988	45998
Total number of deaths	73 (3.1%)	95 (4.0%)
<i>Total number of patients with at least one</i>		
AE with fatal outcome	10 (0.4%)	14 (0.6%)
Serious AE	692 (29.3%)	585 (24.3%)
AE leading to withdrawal from pertuzumab/placebo treatment	166 (7.0%)	139 (5.8%)
AE leading to withdrawal from any treatment	309 (13.1%)	277 (11.5%)
AE leading to dose modification/interruption of pertuzumab/ placebo	723 (30.6%)	632 (26.3%)
AE leading to dose modification/interruption of any study treatment	1217 (51.5%)	1064 (44.2%)
Related (HER2-targeted) AE	1538 (65.1%)	1369 (56.9%)
NCI-CTCAE Grade >=3 AE	1518 (64.2%)	1379 (57.3%)
AE during pertuzumab/placebo infusion	240 (10.2%)	181 (7.5%)
<i>Cardiac Safety</i>		
Symptomatic Cardiac Dysfunction (Primary Cardiac Event)	17 (0.7%)	8 (0.3%)
Heart failure (NYHA III or IV) and significant LVEF decline	15 (0.6%)	6 (0.2%)
Cardiac death (definite or probable)	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)
Secondary cardiac endpoint	64 (2.7%)	67 (2.8%)
<i>Medical concepts: patients with</i>		
Diarrhea	1685 (71.3%)	1086 (45.2%)
NCI-CTCAE Grade >=3	233 (9.9%)	90 (3.7%)
Rash	1226 (51.9%)	1002 (41.7%)
NCI-CTCAE Grade >=3	59 (2.5%)	36 (1.5%)
Leukopenia	1178 (49.8%)	1158 (48.1%)
NCI-CTCAE Grade >=3	881 (37.3%)	841 (35.0%)
Febrile neutropenia	287 (12.1%)	266 (11.1%)
NCI-CTCAE Grade >=3	287 (12.1%)	266 (11.1%)
Anaphylaxis and hypersensitivity	116 (4.9%)	86 (3.6%)
NCI-CTCAE Grade >=3	18 (0.8%)	17 (0.7%)
Mucositis	1348 (57.0%)	1180 (49.1%)
NCI-CTCAE Grade >=3	115 (4.9%)	55 (2.3%)
Interstitial lung disease	19 (0.8%)	22 (0.9%)
NCI-CTCAE Grade >=3	5 (0.2%)	4 (0.2%)

Percentages are based on N in the column headings. * Includes deaths for patients that had no adverse events; 1 patient had a death without any AE in the placebo arm. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of AEs' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately. Table includes AEs with onset from first dose of any study treatment through 28 days after last dose of study treatment. Total number of deaths are counted over the whole study period, including post-treatment follow-up. Significant LVEF decline defined as a decline of >=10% points to a value <50%.

Key safety results in subgroups based on nodal status are provided in Tables 8 and 9. The results in these subgroups are generally consistent with the observed for the overall population.

Table 8. Safety Summary by Treatment Regimen, Node-Positive Cohort (Safety Population)

	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapy (N=1473)	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapy (N=1509)
Total number of patients with at least one event (AE/death)*	1472 (>99.9%)	1501 (99.5%)
Total number of events (AE/death)*	30742	28149
Total number of deaths	60 (4.1%)	83 (5.5%)
<i>Total number of patients with at least one</i>		
AE with fatal outcome	6 (0.4%)	11 (0.7%)
Serious AE	418 (28.4%)	373 (24.7%)
AE leading to withdrawal from pertuzumab/placebo treatment	104 (7.1%)	93 (6.2%)
AE leading to withdrawal from any treatment	185 (12.6%)	173 (11.5%)
AE leading to dose modification/interruption of pertuzumab/ placebo	439 (29.8%)	393 (26.0%)
AE leading to dose modification/interruption of any study treatment	733 (49.8%)	653 (43.3%)
Related (HER2-targeted) AE	944 (64.1%)	837 (55.5%)
NCI-CTCAE Grade >=3 AE	920 (62.5%)	879 (58.3%)
AE during pertuzumab/placebo infusion	151 (10.3%)	105 (7.0%)
<i>Cardiac Safety</i>		
Symptomatic Cardiac Dysfunction (Primary Cardiac Event)	12 (0.8%)	7 (0.5%)
Heart failure (NYHA III or IV) and significant LVEF decline	10 (0.7%)	5 (0.3%)
Cardiac death (definite or probable)	2 (0.1%)	2 (0.1%)
Secondary cardiac endpoint	39 (2.6%)	49 (3.2%)
<i>Medical concepts: patients with</i>		
Diarrhea	1028 (69.8%)	650 (43.1%)
NCI-CTCAE Grade >=3	139 (9.4%)	51 (3.4%)
Rash	725 (49.2%)	607 (40.2%)
NCI-CTCAE Grade >=3	30 (2.0%)	20 (1.3%)
Leukopenia	736 (50.0%)	741 (49.1%)
NCI-CTCAE Grade >=3	539 (36.6%)	537 (35.6%)
Febrile neutropenia	172 (11.7%)	160 (10.6%)
NCI-CTCAE Grade >=3	172 (11.7%)	160 (10.6%)
Anaphylaxis and hypersensitivity	66 (4.5%)	53 (3.5%)
NCI-CTCAE Grade >=3	10 (0.7%)	14 (0.9%)
Mucositis	816 (55.4%)	699 (46.3%)
NCI-CTCAE Grade >=3	63 (4.3%)	31 (2.1%)
Interstitial lung disease	13 (0.9%)	12 (0.8%)
NCI-CTCAE Grade >=3	3 (0.2%)	3 (0.2%)

Percentages are based on N in the column headings. * May include deaths for patients that had no adverse events; 1 patient had a death without any AE in the placebo arm. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of AEs' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately. Table includes AEs with onset from first dose of any study treatment through 28 days after last dose of study treatment. Total number of deaths are counted over the whole study period, including post-treatment follow-up. Significant LVEF decline defined as a decline of >=10% points to a value <50%.

Table 9. Safety Summary by Treatment Regimen, Node-negative Cohort (Safety Population)

	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapy (N=891)	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapy (N=896)
Total number of patients with at least one event (AE/death)*	889 (99.8%)	892 (99.6%)
Total number of events (AE/death)*	19246	17849
Total number of deaths	13 (1.5%)	12 (1.3%)
Total number of patients with at least one		
<i>AE with fatal outcome</i>	4 (0.4%)	3 (0.3%)
Serious AE	274 (30.8%)	212 (23.7%)
AE leading to withdrawal from pertuzumab/placebo treatment	62 (7.0%)	46 (5.1%)
AE leading to withdrawal from any treatment	124 (13.9%)	104 (11.6%)
AE leading to dose modification/interruption of pertuzumab/ placebo	284 (31.9%)	239 (26.7%)
AE leading to dose modification/interruption of any study treatment	484 (54.3%)	411 (45.9%)
Related (HER2-targeted) AE	594 (66.7%)	532 (59.4%)
NCI-CTCAE Grade >=3 AE	598 (67.1%)	500 (55.8%)
AE during pertuzumab/placebo infusion	89 (10.0%)	76 (8.5%)
<i>Cardiac Safety</i>		
Symptomatic Cardiac Dysfunction (Primary Cardiac Event)	5 (0.6%)	1 (0.1%)
Heart failure (NYHA III or IV) and significant LVEF decline	5 (0.6%)	1 (0.1%)
Cardiac death (definite or probable)	0	0
Secondary cardiac endpoint	25 (2.8%)	18 (2.0%)
<i>Medical concepts: patients with</i>		
Diarrhea	657 (73.7%)	436 (48.7%)
NCI-CTCAE Grade >=3	94 (10.5%)	39 (4.4%)
Rash	501 (56.2%)	395 (44.1%)
NCI-CTCAE Grade >=3	29 (3.3%)	16 (1.8%)
Leukopenia	442 (49.6%)	417 (46.5%)
NCI-CTCAE Grade >=3	342 (38.4%)	304 (33.9%)
Febrile neutropenia	115 (12.9%)	106 (11.8%)
NCI-CTCAE Grade >=3	115 (12.9%)	106 (11.8%)
Anaphylaxis and hypersensitivity	50 (5.6%)	33 (3.7%)
NCI-CTCAE Grade >=3	8 (0.9%)	3 (0.3%)
Mucositis	532 (59.7%)	481 (53.7%)
NCI-CTCAE Grade >=3	52 (5.8%)	24 (2.7%)
Interstitial lung disease	6 (0.7%)	10 (1.1%)
NCI-CTCAE Grade >=3	2 (0.2%)	1 (0.1%)

Percentages are based on N in the column headings. * May include deaths for patients that had no adverse events; 1 patient had a death without any AE in the placebo arm. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of AEs' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately. Table includes AEs with onset from first dose of any study treatment through 28 days after last dose of study treatment. Total number of deaths are counted over the whole study period, including post-treatment follow-up. Significant LVEF decline defined as a decline of >=10% points to a value <50%.

Results per outcome measures: important outcomes

Overall survival (OS) at 5 years

OS rate at 5 years is not available. The OS for APHINITY is immature. Less than 4% of patients had died at the time of the clinical cutoff (169 deaths, i.e., 26% of the 640 deaths planned at the final OS analysis). Numerically, the interim OS results favor patients receiving Ptz+H+Chemo (80 deaths [3.3%] in the Ptz+H+Chemo arm vs. 89 deaths [3.7%] in the Pla+H+Chemo arm; HR = 0.89, 95% CI [0.66, 1.21]; p = 0.4673) (Table 10). However, the estimated HR did not meet the O'Brien-Fleming stopping boundary of the Lan-DeMets α -spending function for this first interim analysis of survival (HR < 0.52; p < 0.00001). The most common reason for death was recurrence of disease. The Kaplan-Meier plot of OS is presented in Figure 4; no separation of the curves is apparent. This was not unexpected considering the limited number of events and therefore high Kaplan-Meier survival estimates at the time of this analysis. The Kaplan-Meier analysis of time to censoring for OS showed that the length of follow-up for survival was similar for the two treatment arms. The median length of study follow-up was 45.3 vs. 45.4 months in the Ptz+H+Chemo vs. Pla+H+Chemo arms, respectively [19].

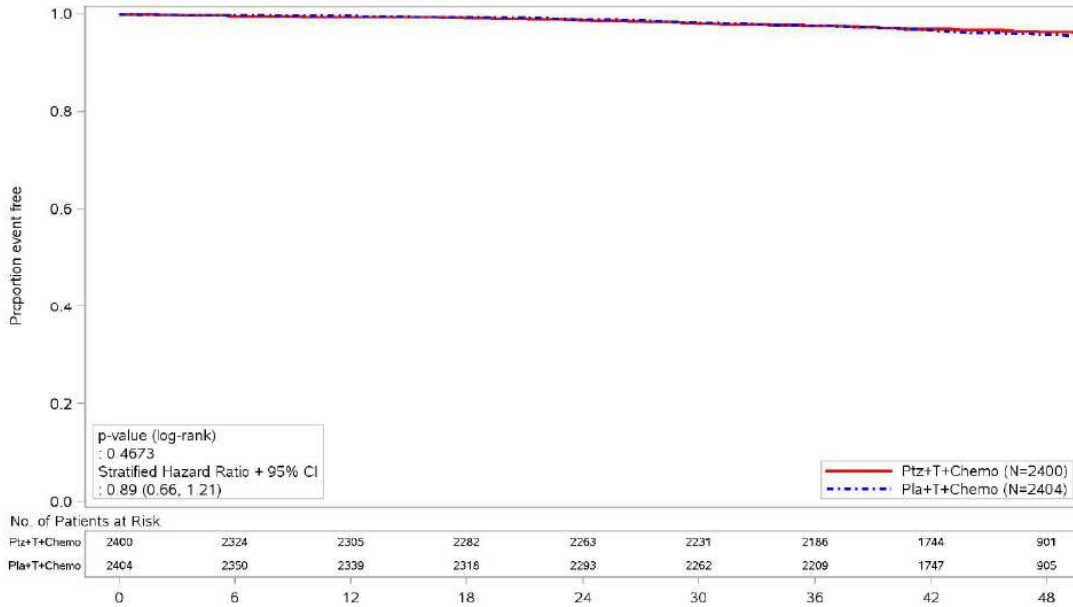
The total number of deaths reported in the safety population (73 in PH versus 95 in H) differs to the number of deaths reported in the ITT population (80 in PH versus 89 in H; [interim OS results]) and this is due to the following reasoning: One of the patients randomized to receive Pertuzumab died and received no study medication, and is therefore excluded from the safety analysis population [15, 19, 28]. Six patients randomized to receive Pertuzumab who died, received anthracyclines and either died during the anthracycline period or stopped all study treatment during the anthracycline period (and died at a later stage in the study) and therefore never received any Pertuzumab treatment. Under the rules of the safety analysis population, these patients were included in the placebo arm for safety analysis [15, 19].

Due to the current immature nature of the APHINITY data, subgroup analysis of overall survival data has not been undertaken.

Table 10. Summary of overall survival (ITT Population)

	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapy (N=2400)	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapy (N=2404)
Patients with event (%)	80 (3.3%)	89 (3.7%)
Patients without event (%)	2320 (96.7%)	2315 (96.3%)
Stratified Analysis		
p-value (log-rank)	0.4673	
Hazard Ratio	0.89	
95% CI	(0.66, 1.21)	
3 year duration		
Patients remaining at risk	2186	2209
Event Free Rate (%)		
95% CI	97.65 (97.03, 98.27)	97.67 (97.06, 98.29)

Figure 4. Kaplan-Meier Plot of Overall Survival (ITT Population)



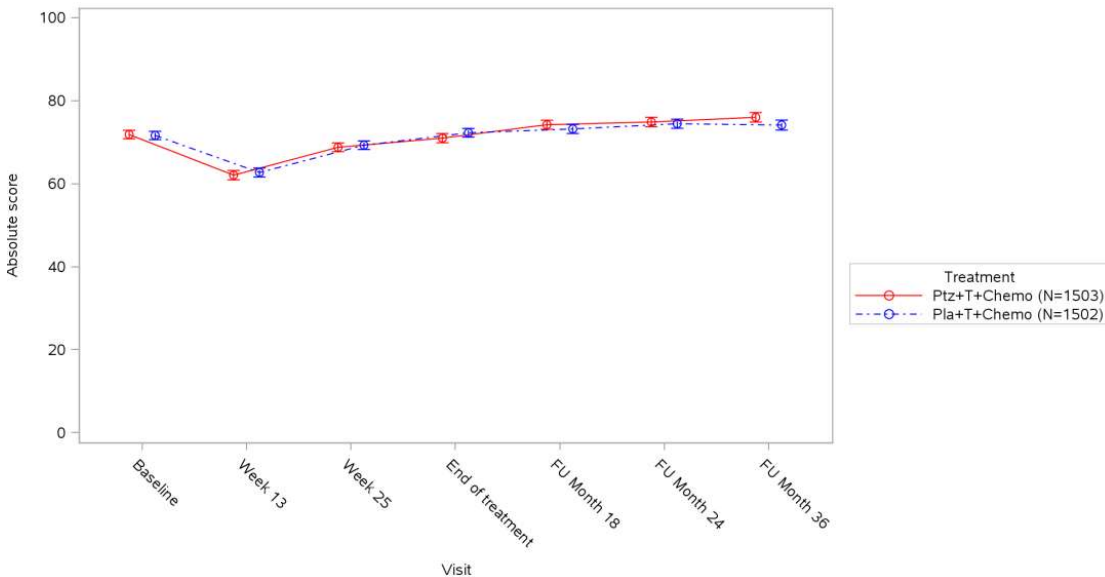
Distant relapse free interval (DRFI) at 4 years

Patients with node-positive disease (a pre-defined subgroup at higher risk of relapse within the HER2-positive eBC population) showed clear benefit with Ptz+H+Chemo treatment event-free rates at 4 years were 92.40% vs. 90.28%, respectively. [19].

Quality of life

For patients with node-positive disease the mean global health status scores showed worsening from the baseline mean score (at the end of taxane treatment - Week 13) and returned to baseline thereafter (Figure 5) in both arms. The results suggest that the addition of Pertuzumab to Trastuzumab and chemotherapy did not have an adverse effect on patient’s global health status [19].

Figure 5. Mean Scores of EORTC QLQ-C30 Global Health Status Node-Positive Cohort (ITT Population)



New York Heart Association (NYHA) class III or IV heart failure and substantial decrease in left ventricular ejection fraction (LVEF)

In the lymph node-positive patient population (N=1473 Ptz+H+Chemo; N=1509 Pla+H+Chemo), NYHA class III or class IV heart failure and substantial decrease in LVEF occurred in 0.7% of patients in the Ptz+H+Chemo population and in 0.3% of patients in the Pla+H+Chemo population. This corresponds to an absolute difference of 0.4% and OR=2.06 (95% CI 0.7-6.03; P=0.1892) [19].

6.2 PICO Question 2: What added clinical value does pertuzumab in combination with trastuzumab give compared with trastuzumab monotherapy for adjuvant treatment of patients with early HER2+ breast cancer with no lymph node metastases

6.2.1 Presentation of the study

This submission is based on the APHINITY study, a single large pivotal study, rigorously designed, conducted and analyzed in an academic-industry collaboration. The APHINITY study is an ongoing, randomized, double-blind, two-arm, Phase III study of adjuvant Trastuzumab and chemotherapy plus Pertuzumab or placebo, in patients with primary operable breast cancer. See section 6.1.1

Data in this application is based on the Perjeta® label defined by EMA in adjuvant treatment of adult patients with HER2-positive early breast cancer at high risk of recurrence. In the adjuvant setting, based on data from the APHINITY study, HER2-positive early breast cancer patients at high risk of recurrence are defined as those with lymph node-positive (N+) or hormone receptor-negative disease (HR -) [16]. See figure 1.

Assessing treatment effect in subgroups of subgroups, including patients with hormone receptor-negative (HR-) and lymph node-negative (N-) disease raises major statistical concerns. It is important to note that:

- these analyses were not pre-specified before data were unblinded
- the trial was not powered to detect a significant difference between treatment arms within subgroups of subgroups
- the split of the data will generate a low number of events in subgroups of subgroups

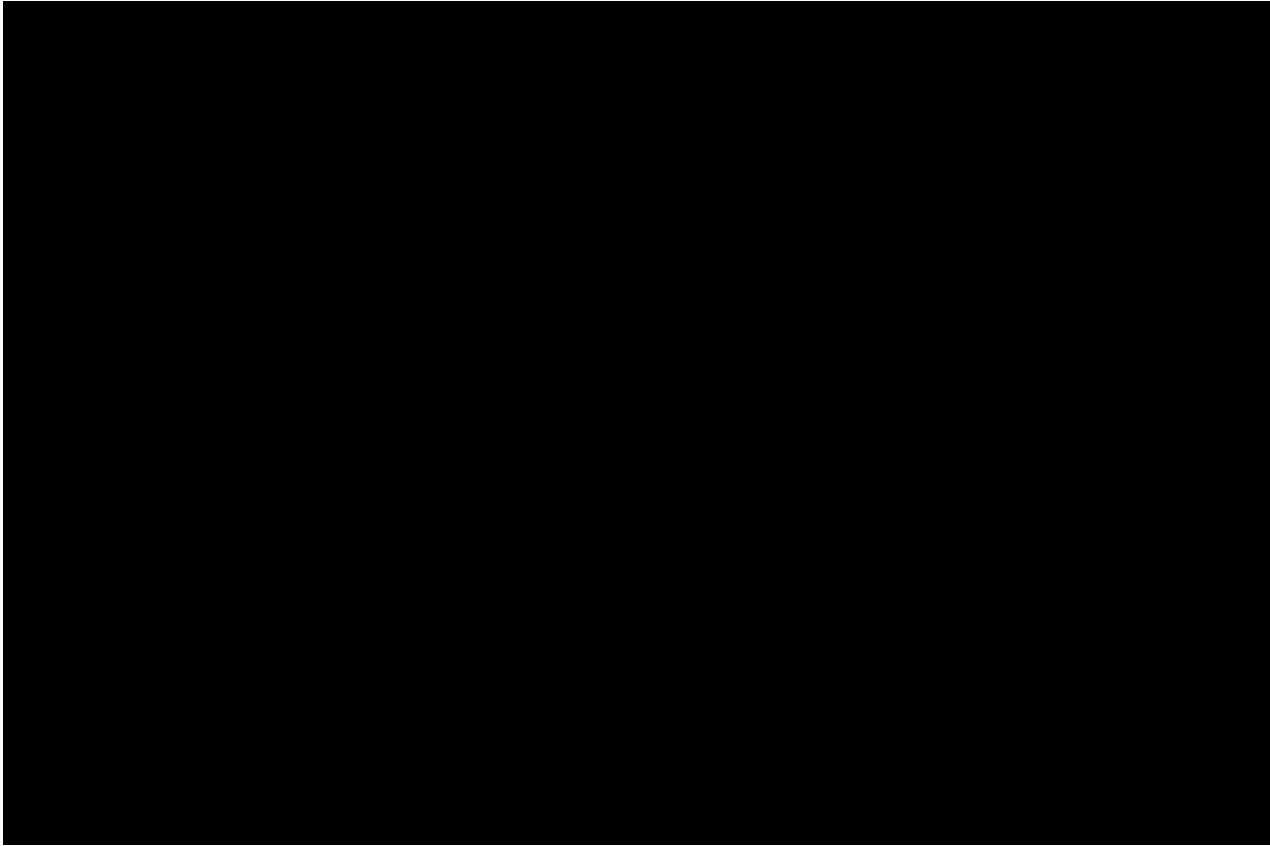
Splitting the data, and thus the events, into smaller groups increases the variability associated with these estimates. Furthermore, when multiple subgroup analyses are performed, the probability of a false positive findings can be substantial. Considering these limitations, it is impossible to draw reliable conclusions from these analyses.

Thus, despite providing these data, Roche has concerns regarding the relevance of these analyses.

6.2.2 Results per study

Each defined outcome measure is given for the high risk lymph node-negative cohort and with the longest follow up possible. Please consult Table 14 for exact numbers, as well as absolute and relative risk calculations.

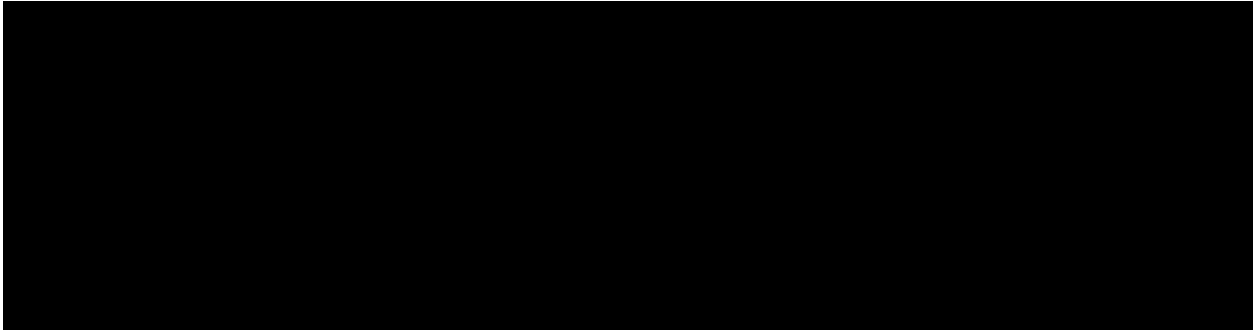
Results per outcome measures: Critical outcomes



Results per outcome measures: important outcomes

Overall survival (OS) at 5 years

See section 6.1.2 for more information regarding APHINITY overall survival data.



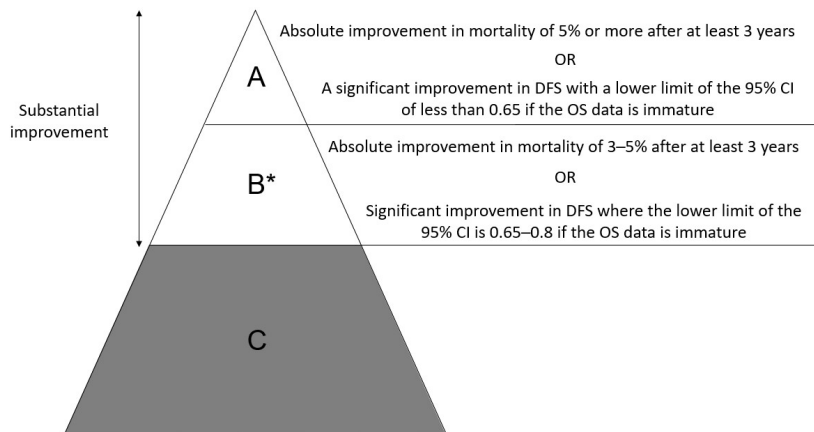
7 Additional information

The Magnitude of Clinical Benefit Scale (MCBS), developed and validated by the European Society for Medical Oncology (ESMO), evaluates clinical benefit of new systemic cancer therapies [29]. For cancers treated with curative intent, the scale is graded A, B or C, with grades A and B representing substantial clinical benefit based on level of absolute improvement in mortality [5% or more, or 3%–5%, at 3 years, respectively] or, if the OS data are immature, a significant improvement in DFS where the lower limit of the 95% CI of the HR is less than 0.65 or 0.65–0.80, respectively) and Grade C representing no relevant clinical benefit [29].

An overview of the classification can be seen in Figure 7 [30, 31].

Based on results from the APHINITY study, Ptz+H+Chemo can be classified as a ‘Group B intervention’ for the ITT population according to the ESMO-MCBS scale. Here characterized by an improvement in DFS primary endpoint, with a lower 95% CI for HR in the range of 0.65–0.8, without mature survival data. This indicates a substantial improvement in clinical benefit in the curative setting.

Figure 7. The ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale (MCBS)



Additionally, based on the results of APHINITY, the St Gallen International Expert Consensus Panel describe HER2-targeted adjuvant therapy with the Pertuzumab - Trastuzumab combination plus chemotherapy as improving outcomes for patients who are at high-risk of recurrence because of lymph node involvement or hormone receptor negativity [22]. Similarly, the 2018 AGO Breast Committee guidelines recommend adjuvant treatment with the Pertuzumab - Trastuzumab combination for patients with node-positive or hormone receptor-negative disease [32].

8 Conclusions

Based on the efficacy and safety results of the APHINITY study, it is considered that the overall benefit-risk balance for Pertuzumab in combination with Trastuzumab and standard chemotherapy is favorable in a setting with curative intent, and that Pertuzumab should be made available for adjuvant use in patients with HER2-positive eBC who are considered to be at high risk of recurrence.

For a subgroup of high risk patients with node-positive disease (a pre-defined subgroup at higher risk of relapse within the HER2-positive eBC population), there is significant clinically meaningful differences in effect and an acceptable side effect profile according to the protocol.

9 References

1. Borg A, Tandon AK, Sigurdsson H, Clark GM, Ferno M, Fuqua SA, et al. HER-2/neu amplification predicts poor survival in node-positive breast cancer. *Cancer research*. 1990;50(14):4332-7.
2. Brown M, Tsodikov A, Bauer KR, Parise CA, Caggiano V. The role of human epidermal growth factor receptor 2 in the survival of women with estrogen and progesterone receptor-negative, invasive breast cancer: the California Cancer Registry, 1999-2004. *Cancer*. 2008;112(4):737-47.
3. Curigliano G, Viale G, Bagnardi V, Fumagalli L, Locatelli M, Rotmensz N, et al. Clinical relevance of HER2 overexpression/amplification in patients with small tumor size and node-negative breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(34):5693-9.
4. Menard S, Fortis S, Castiglioni F, Agresti R, Balsari A. HER2 as a prognostic factor in breast cancer. *Oncology*. 2001;61 Suppl 2:67-72.

5. Ross JS, Fletcher JA. The HER-2/neu Oncogene in Breast Cancer: Prognostic Factor, Predictive Factor, and Target for Therapy. *The oncologist*. 1998;3(4):237-52.
6. Ross JS, Slodkowska EA, Symmans WF, Pusztai L, Ravdin PM, Hortobagyi GN. The HER-2 receptor and breast cancer: ten years of targeted anti-HER-2 therapy and personalized medicine. *The oncologist*. 2009;14(4):320-68.
7. RADS. Baggrundsnotat for anti-HER2 behandling af brystkræft. <http://rads.dk/media/2121/bgn-anti-her2-feb-2016.pdf>. 2016.
8. DBCG. Medicinsk Behandling. http://www.dbcg.dk/PDF%20Filer/Kap_6_Medicinsk_behandling-07.04.2017.pdf. DBCGDK. 2017.
9. Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *The oncologist*. 2004;9(6):606–16.
10. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(16):1659–72.
11. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(14):1273–83.
12. 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*. 2017;389(10075):1195–205.
13. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(2):122–31.
14. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer: Supplementary Appendix. *N Engl J Med*. 2017;377(2).
15. Roche. Access Evidence Dossier. 2018.
16. European Medicines Agency. Perjeta (pertuzumab) Summary of Product Characteristics. 2018.
17. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer: Study Protocol. *N Engl J Med*. 2017;377(2).
18. Strasser-Weippl K, Horick N, Smith IE, O'Shaughnessy J, Ejlertsen B, Boyle F, et al. Long-term hazard of recurrence in HER2+ breast cancer patients untreated with anti-HER2 therapy. *Breast Cancer Research*. 2015;17(1):56.
19. Roche. Data on file. 2018.
20. European Medicines Agency. CHMP extension of indication variation assessment report Perjeta. 2018.
21. AGO. Diagnosis and treatment of patients with primary and metastatic breast cancer. 2018.
22. Curigliano G, Burstein HJ, E PW, Gnant M, Dubsy P, Loibl S, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol*. 2017;28(8):1700–12.
23. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(26):2733-43.
24. Johnston S, Pippen J, Jr., Pivot X, Lichinitser M, Sadeghi S, Dieras V, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(33):5538-46.
25. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo H, Sledge G, Koehler M, et al. Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(7):1124-30.
26. Keely SJ, Uribe JM, Barrett KE. Carbachol stimulates transactivation of epidermal growth factor receptor and mitogen-activated protein kinase in T84 cells. Implications for carbachol-stimulated chloride secretion. *The Journal of biological chemistry*. 1998;273(42):27111-7.

27. Swain SM, Schneeweiss A, Gianni L, Gao JJ, Stein A, Waldron-Lynch M, et al. Incidence and management of diarrhea in patients with HER2-positive breast cancer treated with pertuzumab. *Ann Oncol.* 2017;28(4):761-8.
28. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Sledge G, Geyer CE, Jr., et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2014;32(33):3744–52.
29. Cheryn 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.
30. Cheryn 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.* 2017;28(11):2901-5.
31. Möbus V, Hell S, Schmidt M. Assessing the Clinical Benefit of Systemic Adjuvant Therapies for Early Breast Cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2017;77(10):1079-87.
32. AGO. Diagnosis and treatment of patients with primary and metastatic breast cancer. https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2018-03/EN/Gesamt_PDF_Englisch/Updated_Guidelines_2018.pdf. 2018.

10 Appendices

Literature search

Table 11. Literature search: inclusion and exclusion criteria

<p>Databases and search terms</p>	<p><u>Search in MEDLINE via PubMed</u></p> <p>Filter: 2010-2018; english (("breast neoplasms"[MeSH Terms] OR "breast neoplasms"[Title/Abstract]) OR "breast cancer"[Title/Abstract]) AND (((("pertuzumab"[Supplementary Concept] OR "pertuzumab"[Title/Abstract]) OR "perjeta"[Title/Abstract]) AND (("trastuzumab"[MeSH Terms] OR "trastuzumab"[Title/Abstract]) OR "herceptin"[Title/Abstract])) AND ("2010/01/01"[PDAT] : "2018/12/31"[PDAT]) AND English[lang])</p> <p>Result 446 references</p> <p>Filter: Early; 2010-2018; english (((("breast neoplasms"[MeSH Terms] OR "breast neoplasms"[Title/Abstract]) OR "breast cancer"[Title/Abstract]) AND (((("pertuzumab"[Supplementary Concept] OR "pertuzumab"[Title/Abstract]) OR "perjeta"[Title/Abstract]) AND (("trastuzumab"[MeSH Terms] OR "trastuzumab"[Title/Abstract]) OR "herceptin"[Title/Abstract]))) AND early[All Fields] AND ("2010/01/01"[PDAT] : "2018/12/31"[PDAT]) AND English[lang])</p> <p>Result 104 references</p> <p><u>Search history</u></p> <p>#28 Add Search ((((((("breast neoplasms"[MeSH Terms]) OR "breast neoplasms"[Title/Abstract]) OR "breast cancer"[Title/Abstract])) AND (((("pertuzumab"[Supplementary Concept]) OR "pertuzumab"[Title/Abstract]) OR "perjeta"[Title/Abstract])) AND (((("trastuzumab"[MeSH Terms]) OR "trastuzumab"[Title/Abstract]) OR "herceptin"[Title/Abstract]))) AND early Filters: Publication date from 2010/01/01 to 2018/12/31; English 104</p> <p>#27 Add Search (((("breast neoplasms"[MeSH Terms]) OR "breast neoplasms"[Title/Abstract]) OR "breast cancer"[Title/Abstract])) AND (((("pertuzumab"[Supplementary Concept]) OR "pertuzumab"[Title/Abstract]) OR "perjeta"[Title/Abstract])) AND (((("trastuzumab"[MeSH Terms]) OR "trastuzumab"[Title/Abstract]) OR "herceptin"[Title/Abstract])) Filters: Publication date from 2010/01/01 to 2018/12/31; English 446</p> <p>#30 Add Search ((((((("breast neoplasms"[MeSH Terms]) OR "breast neoplasms"[Title/Abstract]) OR "breast cancer"[Title/Abstract])) AND (((("pertuzumab"[Supplementary Concept]) OR "pertuzumab"[Title/Abstract]) OR "perjeta"[Title/Abstract])) AND (((("trastuzumab"[MeSH Terms]) OR "trastuzumab"[Title/Abstract]) OR "herceptin"[Title/Abstract]))) AND early 118</p> <p>#29 Add Search ((((((("breast neoplasms"[MeSH Terms]) OR "breast neoplasms"[Title/Abstract]) OR "breast cancer"[Title/Abstract])) AND (((("pertuzumab"[Supplementary Concept]) OR "pertuzumab"[Title/Abstract]) OR "perjeta"[Title/Abstract])) AND (((("trastuzumab"[MeSH Terms]) OR "trastuzumab"[Title/Abstract]) OR "herceptin"[Title/Abstract]))) AND early Filters: English 116</p> <p>#26 Add Search (((("breast neoplasms"[MeSH Terms]) OR "breast neoplasms"[Title/Abstract]) OR "breast cancer"[Title/Abstract])) AND (((("pertuzumab"[Supplementary Concept]) OR "pertuzumab"[Title/Abstract]) OR "perjeta"[Title/Abstract])) AND 479</p>
-----------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>((("trastuzumab"[MeSH Terms]) OR "trastuzumab"[Title/Abstract]) OR "herceptin"[Title/Abstract]) Filters: Publication date from 2010/01/01 to 2018/12/31</p> <p>#25 Add Search (((("breast neoplasms"[MeSH Terms]) OR "breast neoplasms"[Title/Abstract]) OR "breast cancer"[Title/Abstract])) AND (((("pertuzumab"[Supplementary Concept]) OR "pertuzumab"[Title/Abstract]) OR "perjeta"[Title/Abstract])) AND (((("trastuzumab"[MeSH Terms]) OR "trastuzumab"[Title/Abstract]) OR "herceptin"[Title/Abstract])) 533</p> <p>#24 Add Search (((("pertuzumab"[Supplementary Concept]) OR "pertuzumab"[Title/Abstract]) OR "perjeta"[Title/Abstract])) AND (((("trastuzumab"[MeSH Terms]) OR "trastuzumab"[Title/Abstract]) OR "herceptin"[Title/Abstract])) 623</p> <p>#23 Add Search ((("trastuzumab"[MeSH Terms]) OR "trastuzumab"[Title/Abstract]) OR "herceptin"[Title/Abstract]) 9923</p> <p>#22 Add Search (("pertuzumab"[Supplementary Concept]) OR "pertuzumab"[Title/Abstract]) OR "perjeta"[Title/Abstract] 772</p> <p>#21 Add Search (("breast neoplasms"[MeSH Terms]) OR "breast neoplasms"[Title/Abstract]) OR "breast cancer"[Title/Abstract] 327938</p> <p>#20 Add Search "breast cancer"[Title/Abstract] 235467</p> <p>#19 Add Search "breast neoplasms"[Title/Abstract] 8469</p> <p>#18 Add Search "breast neoplasms"[MeSH Terms] 263718</p> <p>HITS: 104</p> <p><u>Search in CENTRAL via Cochrane Library</u></p> <table border="0"> <tr> <td>#1</td> <td>MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>12763</td> </tr> <tr> <td>#2</td> <td>breast neoplasms:ti,ab,kw (Word variations have been searched)</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>15112</td> </tr> <tr> <td>#3</td> <td>"breast cancer":ti,ab,kw (Word variations have been searched)</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>26790</td> </tr> <tr> <td>#4</td> <td>#1 or #2 or #3</td> <td>29336</td> </tr> <tr> <td>#5</td> <td>pertuzumab:ti,ab,kw or perjeta:ti,ab,kw (Word variations have been searched)</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>348</td> </tr> <tr> <td>#6</td> <td>"trastuzumab":ti,ab,kw or "Herceptin":ti,ab,kw (Word variations have been searched)</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>1930</td> </tr> <tr> <td>#7</td> <td>#5 and #6</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>298</td> </tr> <tr> <td>#8</td> <td>#4 and #7</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>278</td> </tr> </table> <p>Result:</p> <table border="0"> <tr> <td>#9</td> <td>#4 and #7 Publication Year from 2010 to 2018</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>271</td> </tr> <tr> <td>#10</td> <td>#9 and early Publication Year from 2010 to 2018</td> <td></td> </tr> </table> <p>HITS: 85</p>	#1	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees				12763	#2	breast neoplasms:ti,ab,kw (Word variations have been searched)				15112	#3	"breast cancer":ti,ab,kw (Word variations have been searched)				26790	#4	#1 or #2 or #3	29336	#5	pertuzumab:ti,ab,kw or perjeta:ti,ab,kw (Word variations have been searched)				348	#6	"trastuzumab":ti,ab,kw or "Herceptin":ti,ab,kw (Word variations have been searched)				1930	#7	#5 and #6				298	#8	#4 and #7				278	#9	#4 and #7 Publication Year from 2010 to 2018				271	#10	#9 and early Publication Year from 2010 to 2018	
#1	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees																																																						
		12763																																																					
#2	breast neoplasms:ti,ab,kw (Word variations have been searched)																																																						
		15112																																																					
#3	"breast cancer":ti,ab,kw (Word variations have been searched)																																																						
		26790																																																					
#4	#1 or #2 or #3	29336																																																					
#5	pertuzumab:ti,ab,kw or perjeta:ti,ab,kw (Word variations have been searched)																																																						
		348																																																					
#6	"trastuzumab":ti,ab,kw or "Herceptin":ti,ab,kw (Word variations have been searched)																																																						
		1930																																																					
#7	#5 and #6																																																						
		298																																																					
#8	#4 and #7																																																						
		278																																																					
#9	#4 and #7 Publication Year from 2010 to 2018																																																						
		271																																																					
#10	#9 and early Publication Year from 2010 to 2018																																																						
Date of search	Cochrane and MEDLINE/PubMed were searched on the 7 th of June 2018																																																						

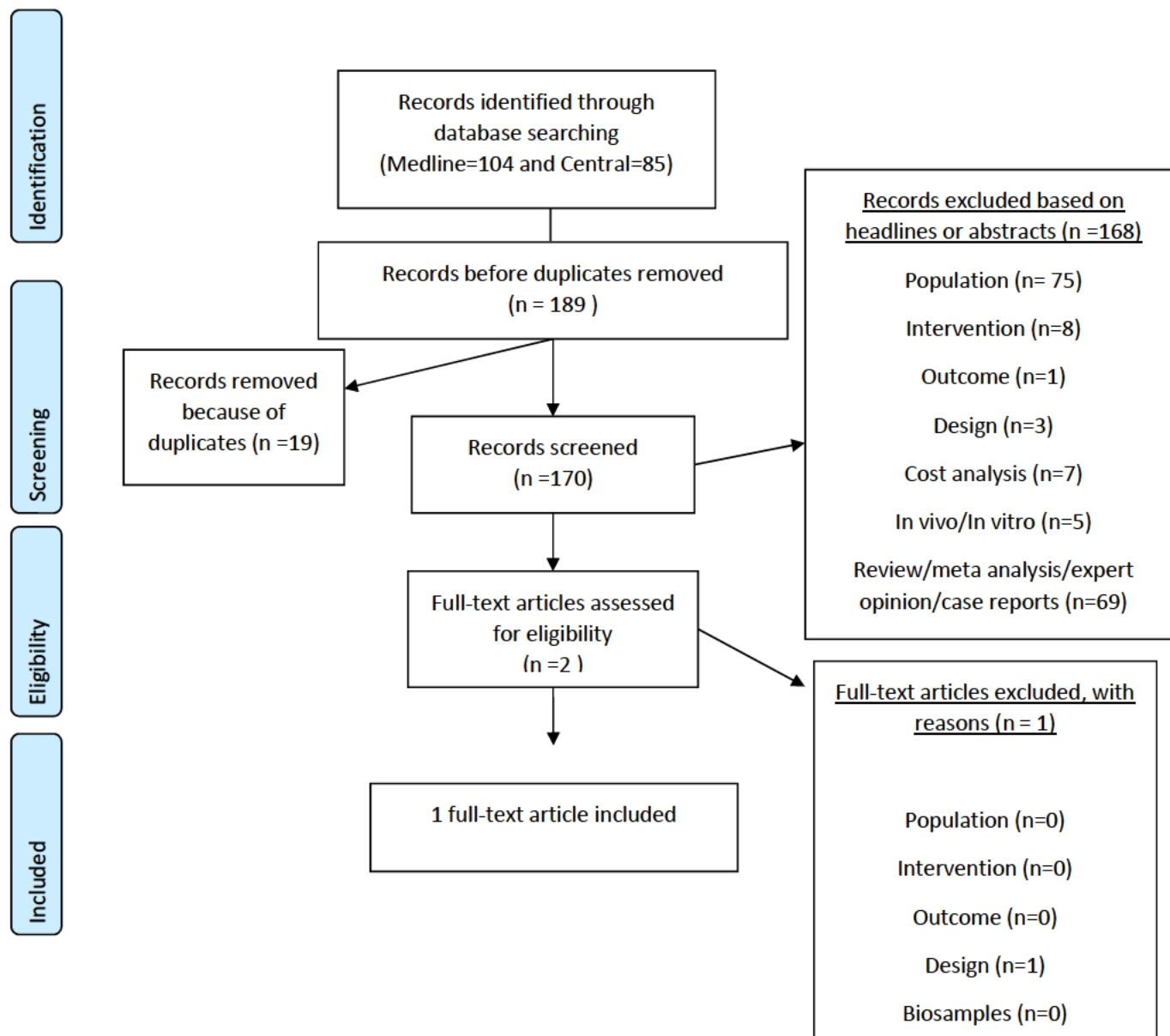
Methods for literature selection	Two investigators independently screened articles for inclusion by title or abstract and full-text if necessary. Disagreements were resolved by consensus and if not possible, by discussion with a third investigator.
PRISMA flow diagram for literature selection	See below

References excluded based on full text				
Author	Year	Title	Journal	Reason for not including
Unknown	2016	ASCO Meeting Abstracts 2016	Journal of clinical oncology. Conference: 2016 annual meeting of the American society of clinical oncology, ASCO 2016. United states. Conference start: 20160603. Conference end: 20160607. 34 (no pagination), 2016. Date of publication: May 2016.	Design; Abstract book from ASCO 2016.

Included study and abstracts			
Author	Year	Title	Journal
Minckwitz, G.; Procter, M.; Azambuja, E.; Zardavas, D.; Benyunes, M.; Viale, G.; Suter, T.; Arahmani, A.; Rouchet, N.; Clark, E.; Knott, A.; Lang, I.; Levy, C.; Yardley, D. A.; Bines, J.; Gelber, R. D.; Piccart, M.; Baselga, J.	2017	Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer	N Engl J Med 2017; 377: 122-131 DOI: 10.1056/NEJMoa1703643



PRISMA 2009 Flow Diagram¹



¹¹ From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

Main characteristics of included studies

Study characteristics

Table 12. APHINITY study characteristics

Trial name	APHINITY
NCT number	NCT01358877
Objective	The study investigated whether pertuzumab, when added to adjuvant trastuzumab and chemotherapy, improves outcomes among patients with HER2-positive early breast cancer.
Publications – title, author, journal, year	Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer, Minckwitz Gv et al. N ENGL J MED 377;2 2017
Study type and design	<p>On-going, prospective, two-group, randomized, multicenter, multinational, double-blind, placebo-controlled trial.</p> <p>A permuted blocks randomization procedure was used, in which patients were randomized between the two treatment arms and stratified according to nodal status, type of standard adjuvant chemotherapy regimen (anthracycline-based versus non-anthracycline-based), hormone receptor status, geographical region and protocol version (Protocol A versus Protocol Version B). Protocol version (A versus B) was introduced as a stratification factor at the time of the first protocol amendment (Version B, dated 20 November 2012).</p> <p>Blinding included all parties (including site personnel, patients, study management teams, and study statisticians). All parties were blinded to treatment assignment in this placebo-controlled study. Investigators could request to be unblinded to treatment allocation for individual patients who experienced relapse or when knowledge of the treatment assignment was deemed essential for the patient's safety. No crossover was allowed during the study</p>
Follow-up time	The median follow-up period in the intention-to-treat population was 45.4 months (48.3 months for patients with node-negative disease and 44.5 months for patients with node-positive disease).
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Non-metastatic operable primary invasive HER2-positive carcinoma of the breast that is histologically confirmed, and adequately excised Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status less than or equal to (</=) 1 • Known hormone receptor status (estrogen receptor and progesterone receptor) • The interval between definitive surgery for breast cancer and the first dose of chemotherapy must be no more than 8 weeks (56 days). The first cycle of chemotherapy must be administered within 7 days of randomization or on Day 56, whichever occurs first • Baseline left ventricular ejection fraction (LVEF) greater than or equal to (>/=) 55 percent (%) measured by echocardiogram (ECHO) or Multiple-Gated Acquisition (MUGA) Scan • Confirmed HER2 positive status • Completion of all necessary baseline laboratory and radiologic investigations prior to randomization • Women of childbearing potential and male participants with partners of childbearing potential must agree to use effective contraception (as defined by the protocol) by the participant and/or partner for the duration of the study treatment and for at least 7 months after the last dose of study drug <p>Exclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • History of any prior (ipsi- and/or contralateral) invasive breast cancer • History of non-breast malignancies within the 5 years prior to study entry, except for carcinoma in situ of the cervix, carcinoma in situ of the colon, melanoma in situ, and basal cell and squamous cell carcinomas of the skin • Any "clinical" T4 tumor as defined by primary tumor/regional lymph nodes/distant metastasis (TNM), including inflammatory breast cancer • Any node-negative tumor

	<ul style="list-style-type: none"> • Any previous systemic chemotherapy for cancer or radiotherapy for cancer • Prior use of anti-HER2 therapy for any reason or other prior biologic or immunotherapy for cancer • Concurrent anti-cancer treatment in another investigational trial • Serious cardiac or cardiovascular disease or condition • Other concurrent serious diseases that may interfere with planned treatment including severe pulmonary conditions/illness • Abnormal laboratory tests immediately prior to randomization • Pregnant or lactating women • Sensitivity to any of the study medications or any of the ingredients or excipients of these medications
Intervention	Participants (n=2400) received pertuzumab or placebo (840 mg as a loading dose administered intravenously, followed by 420 mg intravenously every 3 weeks) and trastuzumab (8 mg per kilogram of body weight intravenously as a loading dose, followed by 6 mg per kilogram intravenously every 3 weeks), both beginning at the first cycle of taxane therapy and continuing for a maximum of 18 cycles within 1 year.
Baseline characteristics	<p>Demographics</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Age, median, range (yrs):</i> 51.0 (22-86) & 51.0 (18-85) • <i>Race, White/ Asian/ Other:</i> 71.2/ 24.7/ 4.1% & 70.5/ 24.9/ 4.6% • <i>Gender distribution:</i> female/male 99.9/ 0.1% & 99.7/ 0.3% • <i>Performance status:</i> Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status less than or equal to 1 • <i>Previous treatments:</i> adjuvant, no prior treatment • <i>Weight, median, range (kg):</i> 65 (37-154) 65 (37-162) • <i>Body surface area:</i> Not stated • <i>Organ function:</i> Not stated (see exclusion criteria)
Primary and secondary endpoints	<p><u>Primary objective/endpoint</u></p> <p>The primary efficacy endpoint was IDFS (Invasive Disease-Free Survival), defined as the time from randomization to the first occurrence of one of the following events:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ipsilateral invasive breast tumor recurrence (i.e., an invasive breast cancer involving the same breast parenchyma as the original primary lesion) • Ipsilateral local-regional invasive breast cancer recurrence (i.e., an invasive breast cancer in the axilla, regional lymph nodes, chest wall, and/or skin of the ipsilateral breast) • Distant recurrence (i.e., evidence of breast cancer in any anatomic site – other than the two above mentioned sites—that was either histologically confirmed or clinically diagnosed as recurrent invasive breast cancer) • Death attributable to any cause including breast cancer, non-breast cancer, or unknown cause (but cause of death was specified if at all possible) • Contralateral invasive breast cancer <p>All second primary non-breast cancers and in situ carcinomas (including DCIS and LCIS) and non-melanoma skin cancer were excluded as an event in this endpoint. If a patient experienced an event on the same day as randomization their time from randomization to event was set as 1 day. Patients who did not have an event at the time of data analysis were censored at the date they were last known to be alive and event-free.</p> <p>Note: this definition of IDFS (which excludes second primary non-breast cancers as events) is not the same as IDFS defined by Hudis et al. (2007) (which includes second primary non-breast cancers as events).</p> <p><u>Secondary objectives/endpoints</u></p> <p>The secondary efficacy endpoints included IDFS-including second primary non-breast cancer (IDFS-SPNBC), disease-free survival (DFS), overall survival (OS), recurrence-free interval (RFI), and distant recurrence-free interval (DRFI).</p> <ul style="list-style-type: none"> • IDFS-SPNBC, was defined in the same way as IDFS but including second primary non-breast invasive cancer as an event (with the exception of non-melanoma skin cancers and in situ carcinoma of any site). This definition of IDFS is often the primary endpoint for breast cancer adjuvant therapy trials since i) it can be difficult to distinguish second

	<p>primaries from breast cancer metastasis and ii) second cancers may be treatment related.</p> <ul style="list-style-type: none"> • DFS was defined as the time between randomization and the date of the first occurrence of an invasive disease-free survival event including second primary non-breast cancer events or contralateral or ipsilateral DCIS. Patients who did not have an event at the time of data analysis were censored at the date last known to be alive and event free. • OS was defined as the time from randomization to death attributable to any cause. Patients who were alive (including lost to follow-up) at the time of the analysis were censored at the last known alive date. • RFI was defined as the time between randomization and the date of local, regional or distant breast cancer recurrence. Patients who did not have a recurrence event at the time of data analysis were censored at the date last known to be alive or at date of death. • DRFI was defined as the time between randomization and the date of distant breast cancer recurrence. Patients who did not have a distant recurrence event at the time of data analysis were censored at the date last known to be alive or at date of death. DRFI was included since distant recurrence was anticipated to account for the majority of first disease recurrence events based on previous published trials.
Method of analysis	<p>The primary analysis population for all efficacy endpoints was the intent-to-treat (ITT) population. All randomized patients were included in the ITT population. Patients were grouped according to the treatment assigned at randomization. The stratified log-rank test was used to compare IDFS between the two treatment arms. The strata levels were the same as the randomization stratification factors, including ‘protocol version’ (Protocol A or Protocol Amendment B), but excluding ‘region’ because of the likely loss of power that would result if ‘region’ was included.</p> <p>The Kaplan–Meier approach was used to estimate and plot IDFS rates for each treatment arm on the basis of the observed event times and follow-up at the time of analysis. The estimated annual rates, including the 3-year time point, were summarized. The stratified Cox proportional hazard model was used to estimate the hazard ratio (HR) between the two treatment arms (i.e., the magnitude of treatment effect) and its 95% confidence interval (CI).</p>
Subgroup analyses	<p>Subgroup analyses were performed for the primary endpoint IDFS and the secondary endpoints OS and DRFI. Pre-defined subgroups of interest were the randomization stratification factors using the categories defined above in section, as well as the following disease- or patient-related prognostic or predictive factors.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nodal status categorized as 0 positive nodes vs. ≥ 1 positive nodes • Central hormonal receptor status (ER-positive PgR-positive; ER-positive PgRnegative; ER-negative PgR-positive; ER-negative PgR-negative) • Menopausal status at screening (pre-menopausal; post-menopausal) • Age (<40, 40-49, 50-64, <65, ≥ 65) • Histological grade (Grade 1; Grade 2; Grade 3) • Type of surgery for primary tumor (breast-conserving surgery; mastectomy) • Tumor size (0 - <2 cm; 2 - 5 cm; ≥ 5 cm) • Loco-regional radiotherapy (Yes; No) • Race (White; Black; Asian; Other) • Sex (female patients; the number of male patients is considered to be insufficient to warrant meaningful subgroup analyses). • Patients enrolled to either of the two node-positive strata during Protocol A vs. Protocol Amendment B • HER2 subgroups (these analyses were not described in the protocol or the SAP but were defined prior to database lock). <p>Statistical power of the analysis:</p>

	<p>The null hypothesis for the primary endpoint was that the survival distributions of IDFS in the two treatment groups were the same. The alternative hypothesis was that the survival distributions of IDFS in the treatment and the control arm were different: H0: $S_{\text{pertuzumab}} = S_{\text{placebo}}$ vs. H1: $S_{\text{pertuzumab}} \neq S_{\text{placebo}}$</p> <p>The study was designed to have 80% power to test the null hypothesis of no true difference in risk of an IDFS event (HR = 1) versus the alternative hypothesis of a difference (HR = 0.75) in HRs with a 5%, 2-sided significance level. Under these assumptions approximately 379 IDFS events were required for the primary analysis of IDFS. Patients who had not had an event at the time of data analysis were censored at the date they were last known to be alive and event-free. The stratified log-rank test was used to compare IDFS between the two treatment arms. The unstratified logrank test was also conducted as a sensitivity analysis. The Kaplan-Meier approach was used to estimate 3-year and 4-year IDFS rates for each treatment arm. The stratified Cox proportional hazards model was used to estimate the hazard ratio between the two treatment arms (i.e., the magnitude of treatment effect) and its 95% confidence interval (CI). The primary analysis was based on the intent-to-treat (ITT) population. Cox proportional hazards regression models were performed in an exploratory manner, to determine if adjustment for additional covariates would modify the conclusions from the primary analysis. Variables considered in addition to the stratification factors were other disease- or patient-related prognostic or predictive factors.</p>
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Results per PICO Question

Table 13. Results referring to PICO question 1: stratified and pre-specified subgroup of high risk patients with node-positive disease

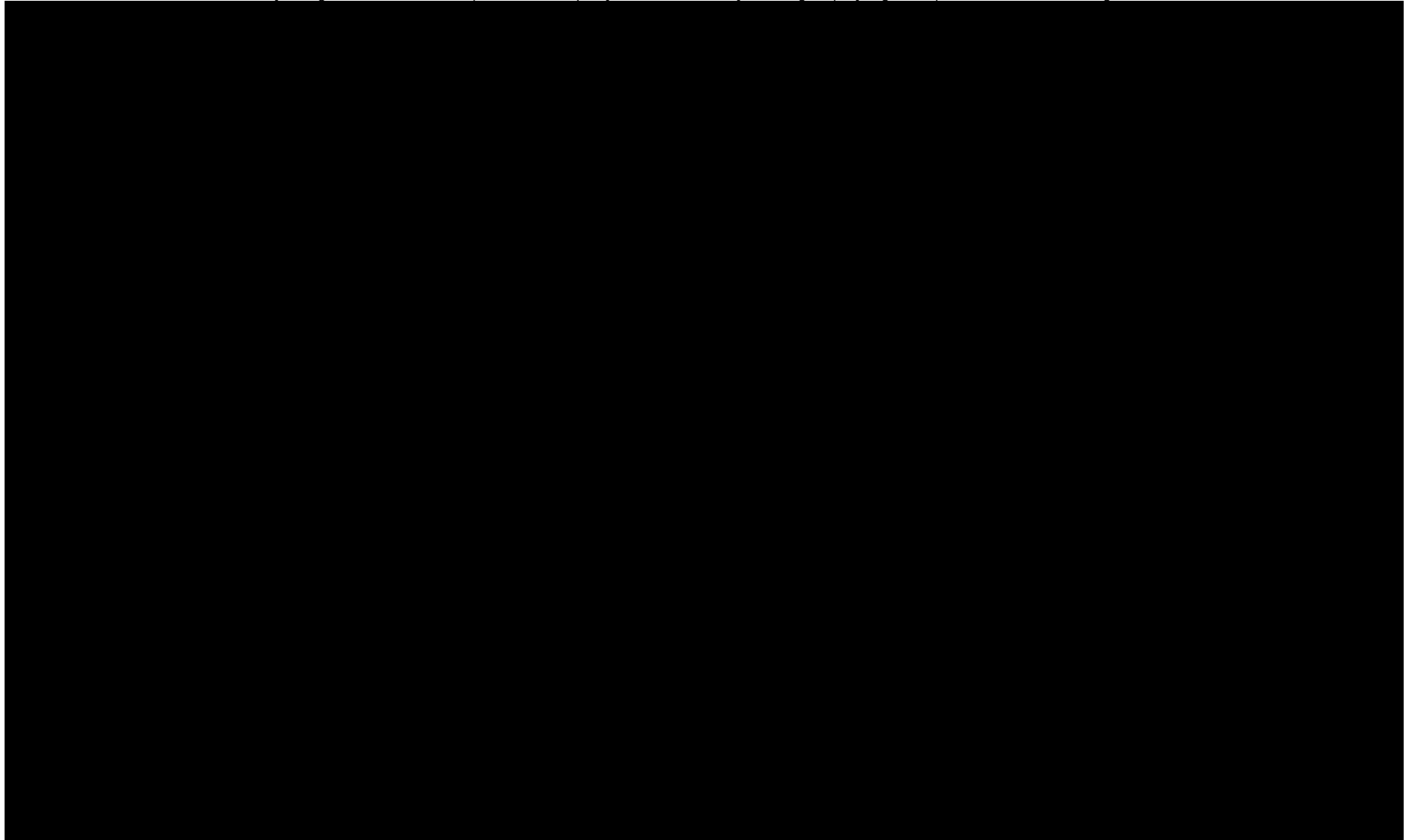
Trial name:		APHINITY								
NCT number:		NCT01358877, von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, Suter T, Arahmani A, Rouchet N, Clark E, Knott A. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. New England Journal of Medicine. 2017 Jul 13;377(2):122-31. Data on file								
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/Odds/Risk ratio	95% CI	P value	
Invasive-disease-free survival rate at 4 years (IDFS)	H	1502 (patients with event 181)	86.68 (84.79, 88.58)	3.2%	0.68-5.72	0.0128	HR: 0.76	0.61-0.95	0.0171	The IDFS rate is based on the Kaplan–Meier estimator. The HR is based on a Cox proportional hazards model with adjustment for stratification, and study arm.
	PH	1503 (patients with event 139)	89.88 (88.22, 91.54)							
Proportion of patients experiencing grade 3-4	H	1509 (patients with event 874)	57.9% (55.43 to 60.41)	4.4%	0.89-7.91	0.0141	OR: 1.2	1.04-1.39	0.0141	Wald Chi-Squared Test
	PH	1473 (patients with event 918)	62.3% (59.85 to 64.8)							
Proportion of patients experiencing serious side effects (SAR)	H	1509 (patients with event 373)	24.7% (22.54 to 26.89)	3.7%	0.49-6.83	0.0236	OR: 1.21	1.03-1.42	0.0237	
	PH	1473 (patients with event 418)	28.4% (26.08 to 30.68)							

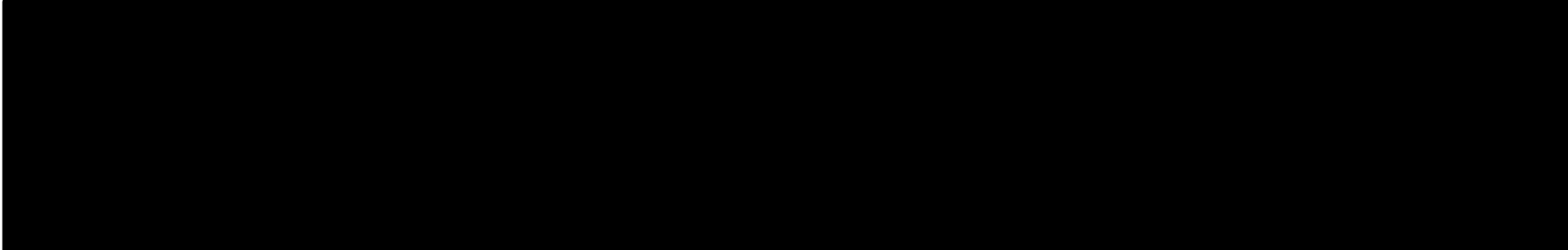
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	95% CI	P value	
Overall survival (OS) at 5 years	NA	NA	NA							The median follow-up of the study (45.30 months for the PH arm and 45.4 months for the H arm) The censored rules for OS The OS at 5-years are not available
	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
Distant relapse free interval at 4 years	H	1502 1473 (patients with event 132)	90.28% (88.65-91.91)	2.12%	-0.06 to 4.31	0.0567	HR: 0.78	0.6-1.01	0.0609	The median IDFS is based on the Kaplan-Meier estimator. The HR is based on a Cox proportional hazards model with adjustment for stratification, and study arm
	PH	1503 1473 (patients with event 104)	92.4% (90.95-93.86)							
QoL				See section 6.1.2						
New York Heart Association (NYHA) class III or IV class III	H	1509 (patients with event 5)	0.3 % (0.04 to 0.62)	0.4%	-0.16 to 0.86	0.1798	OR: 2.06	0.7-6.03	0.1892	Wald Chi-Squared Test
	PH	1473	0.7% (0.26 to 1.10)							

**and IV and
decrease in left
ventricular
ejection
fraction (LVEF)**

(patients with
event 10)

Table 14. Results referring to clinical PICO 2: post-hos analysis for the non-stratified subgroup of high risk patients with node-negative disease





Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af pertuzumab i kombination med trastuzumab til adjuverende behandling af tidlig HER2+ brystkræft

Handelsnavn	Perjeta®
Generisk navn	Pertuzumab
Firma	Roche a/s
ATC-kode	L01XC03
Virkningsmekanisme	Pertuzumab er et monoklonalt antistof, som binder til forskellige domæner på human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (HER2) og dermed hæmmer HER2 signalvejen. Konsekvensen er blokeret tumorvækst.
Administration/dosis	Støddosis: 840 mg pertuzumab som intravenøs infusion, herefter vedligeholdelsesdosis 420 mg pertuzumab som intravenøs infusion hver 3. uge.
Forventet EMA-indikation	“Perjeta is indicated for use in combination with trastuzumab and chemotherapy in the adjuvant treatment of adult patients with HER2-positive early breast cancer at high risk of recurrence”
Godkendelsesdato Offentliggørelsesdato Dokumentnummer Versionsnummer (Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe se bilag 1)	21.06.2018 22.06.2018 20504 1.1

Indhold

1	Formål.....	4
2	Baggrund.....	4
2.1	Nuværende behandling.....	4
2.2	Pertuzumab i kombination med trastuzumab.....	5
3	Kliniske spørgsmål	6
3.1	Klinisk spørgsmål 1	6
3.2	Klinisk spørgsmål 2	6
3.3	Valg af effektmål.....	7
	Tidshorisont.....	8
	Kritiske effektmål.....	8
	Vigtige effektmål	9
4	Litteratursøgning	10
5	Databehandling/analyse.....	11
6	Andre overvejelser	12
7	Referencer	13
8	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	14

Forkortelser

AR:	Bivirkning (<i>Adverse reaction</i>)
ARR:	Absolut risiko reduktion
DBCG:	<i>Danish Breast Cancer Cooperative Group</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EORTC-QTQ-C30:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30</i>
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
ER:	Østrogen receptor (<i>estrogen receptor</i>)
ESMO-MCBS:	<i>European Society for Medical Oncology-Magnitude of Clinical Benefit Scale</i>
HER2:	Human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (<i>human epidermal growth factor receptor 2</i>)
HR:	Hazard Ratio
HR:	Hormonreceptor
IDFS:	Invasiv sygdomsfri overlevelse (<i>invasive disease-free survival</i>)
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
KRIS:	Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin
LABC:	Lokalt fremskreden brystkræft (<i>locally advanced breast cancer</i>)
LVEF:	<i>Left ventricular ejection fraction</i>
OR:	Odds Ratio
OS:	Overlevelse (<i>overall survival</i>)
PICO:	Fokuserede forskningsspørgsmål baseret på Population, Intervention, Komparator og Outcome (effektmål)
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>randomized controlled trial</i>)
RECIST:	<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>
RFI:	<i>Relapse-free survival</i>
RR:	Relativ Risiko
SAE:	Alvorlig uønsket hændelse (<i>serious adverse event</i>)
SAR:	Alvorlig bivirkning (<i>serious adverse reaction</i>)
SMD:	<i>Standardized mean difference</i>

1 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af pertuzumab i kombination med trastuzumab som mulig standardbehandling af patienter med tidlig HER2-positiv (HER2+) brystkræft. I protokollen angives en definition af populationer, komparator 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 pertuzumab i kombination med trastuzumab modtaget 06.04.18.

Protokollen danner grundlaget for den endelige ansøgning for vurderingen af den kliniske merværdi af pertuzumab i kombination med trastuzumab sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol skal besvares med en sammenlignende analyse mellem pertuzumab i kombination med trastuzumab og komparator 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.

2 Baggrund

Brystkræft er den hyppigste kræftform hos kvinder verden over med en årlig incidens på omkring 100 pr. 100.000 med den største forekomst hos kvinder over 50 år [1]. I Danmark diagnosticeres omkring 4.700 nye tilfælde årligt og 5-års overlevelsen er omkring 86 % [2]. I dag lever omkring 64.000 kvinder i Danmark med diagnosen brystkræft [2].

Brystkræft kan opdeles i 4 biologiske subtyper afhængig af østrogen receptor (ER) og HER2 status. Omkring 15 % af tidlig og 25 % af metastatisk brystkræft klassificeres som HER2+, karakteriseret ved overekspression af HER2 receptoren og/eller amplifikation af genet, der koder for HER2 [3,4]. Ifølge Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG) diagnosticeres omkring 760 nye HER2+ brystkræfttilfælde årligt i Danmark. Heraf har ca. 700 tidlig HER2+ brystkræft og vil blive tilbudt neoadjuverende eller adjuverende HER2-rettet behandling. Omkring 10 % af disse er dog ikke egnet til medicinsk behandling, svarende til cirka 75 patienter. Omkring 25 % af patienterne som initialt diagnosticeres med tidlig HER2+ brystkræft vil få tilbagefald sv.t. en incidens på omkring 190 patienter [3]. Patienter med lymfeknudemetastaser har øget risiko for tilbagefald.

2.1 Nuværende behandling

Langt de fleste HER2+ brystkræfttilfælde diagnosticeres tidligt i sygdomsforløbet mens kræften stadig er lokoregional [4]. Ved tidlig brystkræft uden fjernmetastaser vil behandlingen oftest bestå af en kombination af operation, medicinsk behandling og strålebehandling. Med den aktuelle behandlingsstrategi [5] kan man forvente at 75-80 % af patienterne opnår varig helbredelse jf. www.DBCG.dk. Formålet med behandlingen er derfor kurativ [3].

Af de omkring 600 nydiagnosticerede patienter om året, der skal modtage HER2-rettet behandling, vil omkring 20-25 % modtage neoadjuverende behandling med kombination af pertuzumab og trastuzumab (downstaging/sizing og lokalt fremskreden brystkræft (LABC)) som følgende [5]:



For de resterende cirka 450-480 patienter er den nuværende adjuverende postoperative HER2-rettede behandling i dag behandling med trastuzumab som følgende [5]:



Behandlingsvarigheden er 1 år eller indtil tilbagefald af sygdom.

2.2 Pertuzumab i kombination med trastuzumab

Pertuzumab er et monoklonalt antistof rettet mod HER2's ekstracellulære subdomæne II. Binding af pertuzumab til HER2 antages at hæmme dimerisering af HER2-receptoren med HER1, HER3 eller HER4, som ultimativt fører til hæmning af mitogen-activated protein kinase (MAPK) og PI3K/AKT proteinerne, som er involveret i henholdsvis celleproliferation og celleoverlevelse. Trastuzumab er ligeledes et monoklonalt antistof men binder til et andet ekstracellulært domæne (subdomæne IV) end pertuzumab på HER2 [3]. Trastuzumab hæmmer den ligand-uafhængige HER2-signalering og den aktiverende proteolytiske spaltning af HER2's ekstracellulære domæne. Både pertuzumab og trastuzumab medierer antistof-afhængig celle-medieret cytotoxicitet (ADCC). Virkningsmekanismerne for pertuzumab og trastuzumab formodes at være komplementære og resulterer i blokeret tumorvækst, proliferation, differentiering, adhæsion, motilitet og migration ved at blokere HER2-signalvejen.

Den søgte indikationsudvidelse til adjuverende behandling af tidlig HER2+ brystkræft vil indgå i følgende behandlinger:

- *Patienter som har afsluttet neoadjuverende behandling (downstaging/downsizing og LABC), blevet opereret og skal modtage adjuverende behandling: kombinationsbehandling med pertuzumab og trastuzumab (13-14 serier)*
- *Patienter som er kandidater til adjuverende behandling: antracyklinholdig kemoterapi (3 serier) efterfulgt af **pertuzumab og trastuzumab kombinationsbehandling sammen med taxanholdig kemoterapi** (3 serier) efterfulgt af **pertuzumab og trastuzumab kombinationsbehandling** (14 serier).*

Behandlingsvarigheden ved kombinationsbehandling er på max 17 serier eller 1 år eller indtil tilbagefald, hvis dette finder sted indenfor det første år.

Kombinationsbehandlingen administreres således:

- pertuzumab 840 mg (støddosis uge 0) efterfulgt af 420 mg (vedligeholdelsesdosis hver 3. uge) som intravenøs infusion

- trastuzumab 8 mg/kg (støddosis uge 0) efterfulgt af 6 mg/kg (vedligeholdelsesdosis hver 3. uge) som intravenøs infusion ellers subkutan som 600 mg dosis hver 3. uge.

Den søgte indikationsudvidelse til adjuverende behandling er begrænset til patienter med høj risiko for tilbagefald. Definitionen "patienter med høj risiko for tilbagefald" er baseret på en klinisk risikovurdering, som inkluderer blandt andet udredning for lymfeknudemetastaser. Ifølge DBCG's giver det omkring 225 patienter om året som er kandidater til kombinationsbehandlingen.

3 Kliniske spørgsmål

De kliniske spørgsmål skal indeholde specifikation af patientgruppen, interventionen, alternativet/-erne til interventionen og effektmål. Denne protokol indeholder to kliniske spørgsmål, da patientpopulation defineret i EMA-indikationen, risikovurderes med hensyn til lymfeknudemetastaser i dansk klinisk praksis.

3.1 Klinisk spørgsmål 1

Hvilken klinisk merværdi giver pertuzumab i kombination med trastuzumab sammenlignet med trastuzumab alene til adjuverende behandling af patienter med tidlig HER2+ brystkræft med lymfeknudemetastaser

Population

Nydiagnosticerede voksne patienter med tidlig HER2+ brystkræft (se afsnit 2.2) med lymfeknudemetastaser, som er i høj risiko for tilbagefald.

Intervention

Pertuzumab i kombination med trastuzumab og kemoterapi

Komparator

Placebo i kombination med trastuzumab og kemoterapi

Effektmål

Tabel 1 i afsnit 3.2 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste kliniske relevante forskel og kategori.

3.2 Klinisk spørgsmål 2

Hvilken klinisk merværdi giver pertuzumab i kombination med trastuzumab sammenlignet med trastuzumab alene til adjuverende behandling af patienter med tidlig HER2+ brystkræft uden lymfeknudemetastaser

Population

Nydiagnosticerede voksne patienter med tidlig HER2+ brystkræft (se afsnit 2.2) uden lymfeknudemetastaser, som er i høj risiko for tilbagefald.

Intervention

Pertuzumab i kombination med trastuzumab og kemoterapi

Komparator

Placebo i kombination med trastuzumab og kemoterapi

Effektmål

Tabel 1 i afsnit 3.2 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste kliniske relevante forskel og kategori.

3.3 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste kliniske relevante forskel og kategori. For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jævnfør ansøgningskemaet. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (merværdi) jævnfør væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for vurdering af nye lægemidler. De relative effektestimater kan angives i relativ risiko (RR), odds ratio (OR) eller hazard ratio (HR). 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 samt indplacering i de fire kategorier (overlevelse, alvorlige symptomer og bivirkninger, livskvalitet og ikkealvorlige symptomer og bivirkninger). Alle kritiske og vigtige effektmål skal besvares med en sammenlignende analyse af både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder.

Effektmål	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskelle (absolutte værdier)
Invasiv sygdomsfri overlevelse (IDFS)	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	IDFS-rate ved 4 år	En forskel på 3 %-point
Bivirkninger	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter, som oplever en eller flere grad 3-4 bivirkninger fraset kardiotoxicitet	En forskel på 5 %-point
			Andel af patienter, som oplever alvorlige bivirkninger (SAR)	En forskel på 5 %-point
			Kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne med henblik på at vurdere alvorlighed, håndterbarhed og tyngde af bivirkningerne	Narrativ vurdering
Overlevelse (OS)	Vigtig	Dødelighed	OS-rate ved 5 år	En forskel på 2 %-point
Distant-relapse-free interval (RFI)	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Distant-RFI-rate ved 4 år	En forskel på 2 %-point
Livskvalitet	Vigtig	Helbredsrelateret livskvalitet	Gennemsnitlig ændring over tid	Forskel i ændring svarende til de validerede mindste klinisk relevante forskelle for de involverede livskvalitetsspørgeskemaer (se nedenfor)

Kardiotoksicitet	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	NYHA klasse III og IV hjerteinsufficiens og substantiel formindskelse af LVEF (se nedenfor)	En forskel på 2 %-point
------------------	--------	-------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------

Tidshorisont

For alle effektmål, både for intervention og komparator, ønskes data med længst mulig opfølgningstid.

Kritiske effektmål

Invasiv sygdomsfri overlevelse (invasive disease-free survival (IDFS))

IDFS anvendes til vurdering af sygdomsprogression [6,7] og defineres som tid fra randomisering til første tilbagefald af en eller flere af følgende:

- Ipsilateral invasiv brystkræft, dvs. involverer samme bryst, hvor primær tumor var lokaliseret
- Ipsilateral lokoregional invasiv brystkræft i axil, regional lymfeknude, brystvæg og/eller hud ved samme bryst, hvor primær tumor var lokaliseret.
- Invasiv brystkræft ved andre lokalisationer end ovenstående, der er histologisk eller klinisk diagnosticeret som invasiv brystkræft
- Kontralateral invasiv brystkræft
- Dødsfald. Årsag til død skal, hvis muligt, specificeres

IDFS er et standard primært effektmål i brystkræftstudier med kurativ hensigt da det både belyser frekvensen af tilbagefald og død. På baggrund af dette vurderer fagudvalget IDFS som værende et kritisk effektmål.

Ved fastlæggelse af mindste klinisk relevante forskel refererer fagudvalget til ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) v1.1, form 1 [8]. På baggrund af dette finder fagudvalget at en forskel på 3 %-point i IDFS-rate ved 4 år mellem patienter behandlet med pertuzumab i kombination med trastuzumab sammenlignet med trastuzumab alene er klinisk relevant. Fagudvalget vil i den sammenhæng lægge mere vægt på det relative effektestimat end på det absolutte, da 4-års opfølgningstid er kort set i lyset af sygdommens gode prognose.

Bivirkninger

Fagudvalget betragter det som værende relevant at definere bivirkninger (adverse reactions (AR)) som et effektmål, da det belyser hvorvidt pertuzumab i kombination med trastuzumab tolereres sammenlignet med trastuzumab alene. På den baggrund, vurderer fagudvalget bivirkninger som værende et kritisk effektmål og ønsker data på nedenstående måleenheder.

Bivirkninger grad 3-4 fraset kardiotoksicitet

Det er fagudvalgets betragtning, at andelen af patienter, som oplever en eller flere bivirkninger af grad 3 og 4, i henhold til National Cancer Institute CTCAE version 4.03 [9], er relevant for vurderingen, da dette effektmål belyser forskelle i hyppigheden af svære bivirkninger mellem pertuzumab i kombination med trastuzumab og trastuzumab alene. Mindste klinisk relevante forskel sættes til 5 %-point mellem pertuzumab i kombination med trastuzumab og trastuzumab alene.

Alvorlige bivirkninger (SAR)

Fagudvalget ønsker også forskel i andelen af patienter, som oplever alvorlige bivirkninger, oplyst. En alvorlig bivirkning defineres ved, at den, uanset dosis resulterer i død, er livstruende, medfører hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hospitalsophold, resulterer i betydelig eller vedvarende invaliditet eller uarbejdsdygtighed eller fører til en medfødt anomali eller misdannelse. Mindste klinisk relevante forskel sættes ligeledes til 5 %-point.

Kendte bivirkninger

Fagudvalget ønsker derudover en kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne (grad 3-4) forbundet med pertuzumab i kombination med trastuzumab og trastuzumab alene med henblik på at vurdere typer, håndterbarhed samt reversibilitet af bivirkningerne. Ansøger bedes derfor bidrage med bivirkningsdata fra både kliniske studier samt produktresuméerne for lægemidlerne.

Vigtige effektmål

Overall Survival (OS)

Forbedret samlet overlevelse (OS) med mindst mulig toksicitet er det optimale mål for kræftbehandling. Det defineres som tiden fra behandlingsstart til død, uafhængigt af årsag. I lyset af den gode prognose for patienter med tidlig HER2+ brystkræft, vurderer fagudvalget OS som et vigtigt effektmål fremfor kritisk.

Fagudvalget vurderer, at en forskel på 2 %-point ved 5 års overlevelse mellem patienter behandlet med pertuzumab i kombination med trastuzumab og trastuzumab alene er klinisk relevant.

Distant Relapse-free interval (RFI)

Distant RFI defineres som tid fra operation til tilbagefald i form af fjernmetastaser. Fagudvalget finder, at distant RFI er et vigtigt effektmål, idet det er en parameter for hvilke patienter der får uhelbredeligt tilbagefald.

Kun ganske få patienter får uhelbredeligt tilbagefald under den nuværende behandling. Fagudvalget vurderer derfor, at en forskel på 2 %-point i distant-RFI-rate ved 4 år mellem patienter behandlet med pertuzumab i kombination med trastuzumab og trastuzumab alene er klinisk relevant.

Livskvalitet (Health Related Quality of Life, HRQoL)

Livskvalitet er et patientrelevant effektmål, som udover at give indblik i sygdomsbyrden kan give indikation af, 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 følgende validerede spørgeskemaer er relevante, i prioriteret rækkefølge; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30 (EORTC-QLQ-C30) [10], EORTCQLQ-BR23 [11] og EQ-5D [12]. Fagudvalget lægger desuden vægt på, at der i dansk klinisk praksis anvendes EORTC-QLQ-C30 og det brystkræft-specifikke spørgeskema EORTC-QLQ-BR23. Under beskrivelsen af de enkelte måleinstrumenter er de mindste klinisk relevante forskelle beskrevet.

EORTC-QLQ-C30 og EORTC-QLQ-BR23: EORTC-QLQ-C30 består af fem funktionskalaer, tre symptomskalaer og en "global" livskvalitetsskala. Der anvendes en scoringsskala fra 0-100. En høj score på de fem funktionskalaer repræsenterer et højt/positivt funktionsniveau. En høj score for global

helbredsstatus repræsenterer høj livskvalitet, mens en høj score på de tre symptomskalear repræsenterer høj forekomst af symptomer/ problemer [10]. Den mindste klinisk relevante forskel baserer sig på en lille ændring defineret som 5-10 point [13]. Fagudvalget læner sig op ad denne definition og betragter en forskel på ≥ 5 point mellem pertuzumab i kombination med trastuzumab sammenlignet med trastuzumab alene som værende klinisk relevant.

EQ-5D: EQ-5D er et velvalideret generisk spørgeskema, som anvendes til vurdering af helbredsrelateret livskvalitet (EuroQol Group) [12]. Spørgeskemaet består af fem dimensioner (bevægelighed, personlig pleje, sædvanlige aktiviteter, smerte/ubehag og angst/depression). Spørgeskemaet indeholder desuden en visuel analog skala (VAS), der får fra 0 (værest tænkelige helbred) til 100 (bedst tænkelige helbred). Den mindste kliniske relevante forskel er baseret på de britiske værdier fra Pickard et al. [14]. Fagudvalget læner sig op ad denne definition og betragter en forskel på $\geq 0,08$ i EQ-5D index score og ≥ 7 point i EQ-5D visuel analog skala mellem pertuzumab i kombination med trastuzumab sammenlignet med trastuzumab alene som værende klinisk relevant.

Kardiotoksicitet

Da kardiotoksicitet er en velkendt bivirkning ved HER2-rettet behandling, betragter fagudvalget dette som et vigtigt effektmål. Fagudvalget ønsker kardiotoksicitet opgjort som NYHA klasse III og IV hjerteinsufficiens og substantiel formindskelse af LVEF (minimum 10 %-points nedsættelse fra baseline og under 50 %, eller hjertedød).

Fagudvalget definerer den mindste klinisk relevante forskel på 2 %-point mellem patienter behandlet med pertuzumab i kombination med trastuzumab og trastuzumab alene. Tallet afspejler intolerancen for hændelsen, da højere værdi vil tillade accept af flere hændelser.

4 Litteratursøgning

Databaser for søgningen

Relevant litteratur søges i databaserne MEDLINE (via PubMed eller Ovid) og CENTRAL (via Cochrane Library).

Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for de aktuelle lægemidler.

Søgetermer

Søgningen skal inkludere det generiske navn og handelsnavnet for de aktuelle lægemidler, som kombineres med termer for indikationen.

Søgningen skal som minimum indeholde termer, som er beskrivende for de områder, der angivet i tabellen herunder. Både indekseret (f.eks. Medical Subject Headings, MeSH) og fritekstsøgning skal anvendes.

[Pertuzumab, PERJETA] AND [Trastuzumab, HERCEPTIN] <i>Termer for det generiske navn, handelsnavn og alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer</i>	<i>Blokkene til venstre og højre kombineres med AND</i>	[Brystkræft] <i>Termer for indikationen, alternative stavemåder og eventuelle MeSH kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive indikationen korrekt.</i>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<i>skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, f.eks. ved coformuleringer.</i>		
-------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--

De anvendte søgetermer, og hvordan de er blevet kombineret, dokumenteres separat for hver af de to databaser.

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Der ekskluderes først 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 studiedesign end randomiserede kontrollerede studier ekskluderes, fase I og fase IIa studier ekskluderes. Derudover ekskluderes studier med andre populationer end de valgte og studier som ikke rapporterer mindst et af de kritiske eller vigtige effektmål.

Vurderingen af klinisk merværdi baseres på data fra publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs EPAR. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. Upublicerede data og data fra f.eks. abstracts kan fremsendes og vil indgå i vurderingen, såfremt Medicinrådet finder, at de er nødvendige for at sikre en fair sammenligning. Data skal i så fald stamme fra de forsøg, hovedpublikationerne rapporterer fra, og ansøger skal acceptere, at Medicinrådet offentliggør dem i ansøgningsskemaet og i rapporten vedr. klinisk merværdi.

5 Databehandling/analyse

De inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne beskrives i Medicinrådets ansøgningsskema. Det skal angives, hvilke studier der benyttes til at besvare det 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 den 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 risiko reduktion (ARR) = $30 - 30 \times 0,5 = 15$ %-point).

Hvis der er mere end et 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 syntesemetode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

6 Andre overvejelser

Fagudvalget har ikke yderlige overvejelser.

7 Referencer

1. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ CK (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014 [internet]. National Cancer Institute. Bethesda, MD. Tilgængelig fra: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/
2. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Kejs AMT, Hertzum-Larsen R, Johannesen TB, Khan S, Leinonen MK, Ólafsdóttir E, Petersen T, Schmidt LKH, Trykker H SH. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries [internet]. Version 7.3. 2016. Tilgængelig fra: <http://www-dep.iarc.fr/nordcan.htm>
3. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Baggrundsnotat for anti-HER2 behandling af brystkræft. København; 2016.
4. 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):d1v048-d1v048.
5. RADS. Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation for behandling af anti-HER2 behandling af brystkræft. 2016;1-5.
6. Bonnetain F, Bonsing B, Conroy T, Dousseau A, Glimelius B, Haustermans K, et al. Guidelines for time-to-event end-point definitions in trials for pancreatic cancer. Results of the DATECAN initiative (Definition for the Assessment of Time-to-event End-points in CANcer trials). Eur J Cancer. 2015;50(17):2983-93.
7. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, et al. Protocol, Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med. 2017;377(2):122-31.
8. 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. 2017;(October):2340-66.
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. 1993;85(5):365-76.
11. 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. 1996;14(10):2756-68.
12. EuroQol Group. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. Health Policy. 1990;16(3):199-208.
13. Osoba 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. 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;5:70.

8 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende brystkræft

<i>Formand</i>	<i>Indstillet af</i>
Peter Michael Vestlev <i>Overlæge, lægelig leder, speciallægekonsulent</i>	Lægevidenskabelige selskaber (LVS)
<i>Medlemmer</i>	<i>Udpeget af</i>
Jørgen Hansen <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Hanne Melgaard Nielsen <i>Overlæge</i>	Region Midt
Jeanette Dupont Jensen <i>Afdelingslæge, ph.d., klinisk lektor</i>	Region Syddanmark
<i>Har ikke udpeget</i>	Region Sjælland
<i>Har ikke udpeget</i>	Region Hovedstaden
Iben Kümler <i>Afdelingslæge, ph.d.</i>	Danish Breast Cancer Cooperative Group
<i>Har ikke udpeget</i>	Dansk Brystkirurgisk Selskab
Eva Balslev <i>Overlæge, områdeleder</i>	Danish Breast Cancer Cooperative Group patologiudvalg
Henrik Horwitz <i>Læge, ph.d.</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Michael Green Lauridsen <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Susanne Geneser	Danske Patienter
1 patient	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Agla Fridriksdottir (projekt- og metodeansvarlig) Charlotte Wulff Johansen (koordinator) Jette Østergaard Rathe (sundhedsvidenskabelig konsulent) Tenna Bekker (teamleder)