

Medicinrådets evidensgennemgang vedrørende lægemidler til HER2-positiv brystkræft

Medicinrådets behandlingsvejledning

Beh



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner. Når behandlingsvejledningerne bliver udarbejdet, er rollefordelingen mellem de tre enheder følgende:

- *Rådet* beslutter, hvilke behandlingsvejledninger der skal udarbejdes eller opdateres, og godkender de endelige dokumenter.
- *Sekretariatet* er overordnet projekt- og metodeansvarlige, faciliterer fagudvalgets arbejde og udarbejder udkast til dokumenterne.
- *Fagudvalgene* bidrager med specifik viden om sygdom og behandling inden for deres fagområde og samarbejder med sekretariatet om udkast til behandlingsvejledninger inden for et sygdomsområde.

Om behandlingsvejledninger

Formålet med Medicinrådets behandlingsvejledninger er at vurdere, hvilke lægemidler der ud fra en samlet klinisk og økonomisk betragtning er mest hensigtsmæssige at behandle patienter med inden for et sygdomsområde.

Behandlingsvejledningen indeholder Medicinrådets kliniske vurdering af de lægemidler, der kan sammenlignes, inden for et sygdomsområde. Relevante overvejelser er typisk:

- Hvilke lægemidler udgør den bedste behandling, og betragtes nogle af dem som ligeværdige alternativer til den relevante patientgruppe?
- Hvilke patienter kan behandles med lægemidlerne?

Desuden adresserer behandlingsvejledningen, hvilke kriterier der er for anvendelse af lægemidlerne:

- Kriterier for opstart af behandling.
- Kriterier for skift af behandling.
- Kriterier for stop eller dosisjustering af behandling.

Medicinrådets behandlingsvejledning inkluderer følgende dokumenter: protokol, evidensgennemgang og opsummering. På baggrund af behandlingsvejledningen kan Medicinrådet udarbejde en evt. omkostningsanalyse og lægemiddelrekommandation.

I *Medicinrådets evidensgennemgang* (dette dokument) er datagrundlaget og resultaterne nærmere beskrevet. Medicinrådet tager i analyserne udgangspunkt i en protokol, der er godkendt af Rådet tidligere. I evidensgennemgangen tager Medicinrådet blandt andet stilling til, om der er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne, eller om to eller flere af disse kan ligestilles.

For yderligere information se *Metodevejledning for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme sygdomsområde*. Du finder denne på Medicinrådets hjemmeside.



Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato 18. juni 2025

Dokumentnummer 219896

Versionsnummer 1.0

© Medicinrådet, 2025
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 20. juni 2025



Indholdsfortegnelse

Begreber og forkortelser	5
1. Baggrund	7
2. Introduktion	7
2.1 HER2+ brystkræft	7
2.2 Lægemidler	8
3. Metoder	12
3.1 Kliniske spørgsmål.....	12
3.1.1 Klinisk spørgsmål 1.....	12
3.1.2 Klinisk spørgsmål 2.....	13
3.1.3 Effektmål	14
3.2 Litteratursøgning og udvælgelse af litteratur	15
3.2.1 Litteratursøgning.....	15
3.2.2 Udvalgelse af litteratur	16
3.2.3 Dataekstraktion.....	16
3.3 Databehandling og analyse	16
3.4 Protokolafvigelse	18
4. Resultater	18
4.1 Evidensgrundlag.....	18
4.1.1 Identificeret litteratur	18
4.1.2 Studie- og populationskarakteristika	19
4.1.2.1 Studier inkluderet for klinisk spørgsmål 1	19
4.1.2.2 Studier inkluderet for klinisk spørgsmål 2	21
4.2 Resultater for klinisk spørgsmål 1	23
4.2.1 Resultater pr. effektmål	23
4.3 Klinisk spørgsmål 2.....	30
4.3.1 Resultater pr. effektmål	30
4.4 Øvrige effektmål	39
4.4.1 Behandling af hjernemetastaser blandt patienter med HER2+ brystkræft	40
4.5 Kvalitetsvurdering af evidensen.....	42
4.6 Vurdering af ligestilling af lægemidlerne	43
4.7 Klinisk sammenligningsgrundlag.....	45
4.8 Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler.....	45
4.8.1 Patientværdier og præferencer	45
5. Kriterier for anvendelse	45
6. Referencer	46



7.	Sammensætning af fagudvalg.....	49
	Versionslog.....	50
8.	Bilag.....	51
	Bilag 1: Søgestrengene	51
	Bilag 2: Prismadiagrammer	59
	Bilag 3: Studie- og baselinekarakteristika for inkluderede studier	60
	Bilag 4: Risiko for bias.....	66



Begreber og forkortelser

AI:	Aromatasehæmmer
ALAT:	Alanin-aminotransferase
ASAT:	Aspartat-aminotransferase
CI:	Konfidensinterval (<i>Confidence Interval</i>)
CNS:	Centralnervesystemet (<i>Central Nervous System</i>)
CR:	Komplet respons (<i>Complete Response</i>)
DFS:	Sygdomsfri overlevelse (<i>Disease-free survival</i>)
DBCG:	Dansk Brystcancer Gruppe
DMCG:	Danske Multidisciplinære Cancer Grupper
DRFS:	Fjernrecidivfri overlevelse (<i>Distant relapse free survival</i>)
ER:	Østrogenreceptor (<i>Estrogen Receptor</i>)
ESMO:	<i>European Society for Medical Oncology</i>
HER2+:	<i>Human epidermal growth factor receptor 2</i> positiv
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
MKRF:	Mindste klinisk relevante forskel
ORR:	Objektiv respons rate (<i>Objective response rate</i>)
OS:	Samlet overlevelse (<i>Overall survival</i>)
pCR:	Patologisk komplet respons (<i>Pathologic complete response</i>)
PFS:	Progressionsfri overlevelse (<i>Progression free survival</i>)
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PR:	Partielt respons (<i>Partial response</i>)
RADS:	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
RoB:	Risiko for bias (<i>Risk of bias</i>)



RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
SAE:	Alvorlig uønsket hændelse (<i>Serious Adverse Event</i>)
TMD-1:	Trastuzumab emtansin
TEAE:	<i>Treatment-Emergent Adverse Event</i>



1. Baggrund

Medicinrådet godkendte den 19. juni 2024 protokollen for Medicinrådets evidensgennemgang vedrørende lægemidler til behandling af HER2-positiv (HER2+) brystkræft. Protokollen er tilgængelig på [Medicinrådets hjemmeside](#).

Den foreliggende RADS-vejledning¹ for HER2-rettet behandling er fra 2016 og derfor ikke opdateret med de nyeste lægemidler eller udarbejdet på baggrund af Medicinrådets seneste metoder for vurdering af flere lægemidler inden for et sygdomsområde.

Efterfølgende har Medicinrådet også foretaget en række vurderinger af nye lægemidler til behandling af HER2+ brystkræft, som er yderligere beskrevet i protokollen, og som inkluderes i denne evidensgennemgang.

Formålet med evidensgennemgangen er at give et overblik over evidensen for de godkendte lægemidler til behandling af henholdsvis neoadjuverende, adjuverende og metastatisk HER2+ brystkræft baseret på Medicinrådets vurderinger af nye lægemidler, RADS vejledningen og øvrige gældende retningslinjer for behandling af HER2+ brystkræft.

2. Introduktion

2.1 HER2+ brystkræft

I Danmark lever ca. 77.000 patienter med brystkræft (ved udgangen af 2022). Årligt bliver ca. 4.900 patienter diagnosticeret med brystkræft, og 5-års overlevelsen er omkring 90 % [1].

På diagnosetidspunktet testes patienterne rutinemæssigt for HER2-status, og ca. 10-15 % af patienterne (svarende til 600 patienter) er HER2+, som er defineret ved immunohistokemisk 3+ eller 2+ med genamplifikation [2], og tilbydes derfor HER2-rettet behandling.

Tidlig HER2+ brystkræft

Ud af de 600 patienter, der årligt diagnosticeres med HER2+ brystkræft, har hovedparten (ca. 560 patienter) tidlig operabel HER2+ brystkræft eller lokal fremskreden inoperabel sygdom, som behandles med kurativt sigte.

Patienter med operabel sygdom (ca. 500 patienter) modtager enten neoadjuverende behandling (kemoterapi og HER2-rettet behandling), operation og efterfølgende adjuverende HER2-rettet behandling eller operation efterfulgt af adjuverende behandling (kemoterapi og HER2-rettet behandling).

¹ [Anti-HER2 behandling af brystkræft](#)



Patienter med lokal fremskreden inoperabel sygdom (ca. 60 patienter) modtager neoadjuverende behandling i håb om at muliggøre operation. Hvis der opnås operation, gives der efterfølgende adjuverende behandling.

For patienter med tidlig HER2+ brystkræft er 5-års overlevelse over 90 % med de nuværende behandlingsalternativer [3].

Metastatisk HER2+ brystkræft

Ca. 15-20 % af patienterne med tidlig HER2+ brystkræft vil efterfølgende få metastatisk tilbagefald svarende til ca. 100 ud af de 560 patienter [4].

De resterende ca. 40 patienter ud af de 600 patienter, der årligt diagnosticeres med HER2+ brystkræft, vil have primær dissemineret sygdom (enten med fjernmetastaser eller regional fremskreden sygdom, der ikke kan kureres) på diagnosetidspunktet.

Det svarer til, at ca. 140 patienter får metastatisk HER2+ brystkræft per år, enten i form af metastatisk tilbagefald eller primær dissemineret sygdom på diagnosetidspunktet. Heraf vil en mindre andel (ca. 5 %) være for syge til at modtage førstelinjebehandling.

Formålet med behandling af metastatisk sygdom er at forlænge patienternes liv og forbedre livskvaliteten, og der behandles i de enkelte linjer til progression eller til der opstår uacceptable bivirkninger. Der vil være frafald mellem hver behandlingslinje, enten fordi patienterne dør eller bliver for syge til at til at modtage yderligere behandling.

I de seneste 10 år er der sket en betydelig forbedring i prognosen ved metastatisk HER2+ brystkræft med de nyeste lægemidler, hvilket er beskrevet i afsnit 4.3.

En signifikant andel af patienter med metastatisk HER2+ brystkræft udvikler hjernemetastaser, hvilket er beskrevet i afsnit 4.4.1.

2.2 Lægemidler

Lægemidler med indikation til behandling af tidlig og/eller metastatisk HER2+ brystkræft indgår i evidensgennemgangen, jf. Tabel 2-1. Dette inkluderer både lægemidler, som er anbefalet af Medicinrådet, og lægemidler der ikke er anbefalet af Medicinrådet. Desuden indgår lægemidler, som ikke er vurderet af Medicinrådet, men som er anbefalet af RADS.

Tabel 2-1. Overblik over inkluderede lægemidler (i alfabetisk rækkefølge)

ATC-kode	Lægemiddel Generisk navn (handelsnavn)*	Indikation	Administration og dosering
L01EH01	Lapatinib (Tyverb)	<u>Metastatisk brystkræft</u> Lapatinib i kombination med capecitabin anvendes til patienter med metastatisk brystkræft (HER2+). Patienterne skal have progredierende sygdom efter	Den anbefalede dosis af lapatinib er 1.250 mg (fem tabletter) en gang dagligt kontinuerligt. Den anbefalede dosis af capecitabin er 2.000



ATC-kode	Lægemiddel Generisk navn (handelsnavn)*	Indikation	Administration og dosering
		behandling med antracyklin, taxan og trastuzumab. Trastuzumab skal være givet for metastatisk sygdom.	mg/m ² /dag fordelt på to doser med 12 timers mellemrum. Behandlingen gives dag 1 til 14 i serier på 21 dage.
L01EH02	Neratinib (Nerlynx)	<u>Tidlig brystkræft</u> Neratinib er indiceret til forlænget adjuverende behandling af voksne patienter med tidlige stadier af HER2+ brystkræft (indikationen er <i>ikke</i> anbefalet af Medicinrådet). <u>Metastatisk brystkræft</u> Neratinib har også FDA-indikation til behandling af patienter med HER2+ brystkræft, der har modtaget to eller flere tidligere anti-HER2-baserede regimer for metastatisk sygdom [17].	Den anbefalede dosis er 240 mg (seks 40 mg tabletter), der tages én gang dagligt i et år. Patienterne bør begynde behandlingen inden for 1 år efter afslutning af trastuzumab-behandling.
L01FD02	Pertuzumab (Perjeta)	<u>Tidlig brystkræft</u> Pertuzumab i kombination med trastuzumab og kemoterapi indiceret til: • Neoadjuverende behandling af voksne patienter med HER2+, lokalt fremskreden eller inflammatorisk brystkræft eller tidlig brystkræft, som med fordel kan behandles i neoadjuverende øjemed. • Adjuverende behandling af voksne patienter med HER2+ tidlig brystkræft med høj risiko for tilbagefald (indikationen er <i>ikke</i> anbefalet af Medicinrådet). <u>Metastatisk brystkræft</u> Pertuzumab er i kombination med trastuzumab og taxan eller vinorelbin indiceret til voksne patienter med HER2+, metastatisk eller lokalt recidiverende, ikke-resektabel brystkræft.	Anbefalet initiale startdosis af pertuzumab er 840 mg administreret som en 60-minutters intravenøs infusion, efterfulgt af en vedligeholdelsesdosis på 420 mg over 30 til 60 minutter hver 3. uge.



ATC-kode	Lægemiddel Generisk navn (handelsnavn)*	Indikation	Administration og dosering
L01FY01	Pertuzumab + trastuzumab (Phesgo)	<u>Tidlig brystkræft</u> Pertuzumab + trastuzumab er i kombination med kemoterapi indiceret til: • Neoadjuverende behandling af voksne patienter med HER2+, lokalt fremskreden eller inflammatorisk brystkræft eller til patienter, som med fordel kan behandles i neoadjuverende øjemed • Adjuverende behandling af voksne patienter med HER2+ tidlig brystkræft med høj risiko for tilbagefald (indikationen er <i>ikke</i> anbefalet af Medicinrådet). <u>Metastatisk brystkræft</u> Pertuzumab + trastuzumab er i kombination med taxan eller vinorelbin indiceret til voksne patienter med HER2+, metastatisk eller lokalt recidiverende, ikke-resektabel brystkræft, som ikke tidligere har fået anti-HER2-behandling eller kemoterapi for deres metastatiske sygdom. Pertuzumab + trastuzumab kan også anvendes som vedligeholdelsesbehandling ved behov for pause ved kemoterapi i førstelinje.	Startdosis: 1.200 mg pertuzumab/600 mg trastuzumab Vedligeholdelsesdosis: 600 mg pertuzumab /600 mg trastuzumab
L01FD01	Trastuzumab (Herceptin)	<u>Tidlig brystkræft</u> Trastuzumab er indiceret til behandling af voksne patienter med HER2+ tidlig brystkræft: • Efter operation (i kombination med kemoterapi og strålebehandling (hvis indiceret)). • I kombination med adjuverende kemoterapi i form af sekventiel paclitaxel/epirubicin og cyclofostamid, hvor trastuzumab kombineres med paclitaxel (men gives ikke i kombination med	<u>Tidlig brystkræft</u> I et 3-ugers doseringsregime er den anbefalede initiale støddosis af trastuzumab 8 mg/kg legemsvægt. Den anbefalede vedligeholdelsesdosis af trastuzumab ved 3-ugers intervaller er 6 mg/kg legemsvægt og den påbegyndes 3 uger efter støddosis.



ATC-kode	Lægemiddel Generisk navn (handelsnavn)*	Indikation	Administration og dosering
		epirubicin og cyclophosphamid) og som monoterapi efter endt adjuverende kemoterapi op til i alt 1 års behandling. • I kombination med neoadjuverende pertuzumab og kemoterapi. Trastuzumab er indiceret som adjuverende behandling til patienter, der har opnået komplet patologisk respons efter neoadjuverende kemoterapi. <u>Metastatisk brystkræft</u> Trastuzumab er indiceret til behandling af voksne patienter med HER2+ metastatisk brystkræft: • Som enkeltstofbehandling eller i kombination med pertuzumab og kemoterapi, kemoterapi alene eller endokrin behandling, eller i kombination med kemoterapi og tucatinib.	<u>Metastatisk brystkræft</u> Den anbefalede initiale støddosis er 8 mg/kg legemsvægt. Den anbefalede vedligeholdelsesdosis ved 3-ugers intervaller er 6 mg/kg legemsvægt og påbegyndes 3 uger efter støddosis.
L01FD04	Trastuzumab deruxtecan, T-DXd (Enhertu)	<u>Metastatisk brystkræft</u> T-DXd som monoterapi er indiceret til behandling af voksne patienter med ikke-resektabel eller metastatisk HER2+ brystkræft, som tidligere har fået kemoterapi + HER2-rettet behandling i metastatisk regi.	T-DXd gives intravenøst, 5,4 mg/kg én gang hver tredje uge.
L01FD03	Trastuzumab emtansin, T-DM1 (Kadcyla)	<u>Tidlig brystkræft</u> T-DM1 er, som enkeltstof, indiceret til adjuverende behandling af voksne patienter med HER2+ tidlig brystkræft med invasiv residualsygdom i bryst og/eller lymfekirtler efter neoadjuverende taxan-baseret og HER2-targeteret behandling. <u>Metastatisk brystkræft</u> T-DM1 er, som enkeltstof, indiceret til behandling af voksne patienter	Anbefalet dosis T-DM1 er 3,6 mg/kg kropsvægt administreret som intravenøs infusion hver 3. uge (21-dages cyklus).



ATC-kode	Lægemiddel Generisk navn (handelsnavn)*	Indikation	Administration og dosering
		med HER2+, inoperabel, lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft, som tidligere har været behandlet med trastuzumab og et taxan, separat eller i kombination.	
L01EH03	Tucatinib (Tukysa)	<u>Metastatisk brystkræft</u> Tucatinib er indiceret i kombination med trastuzumab og capecitabin til behandling af voksne patienter med HER2+ lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft, der har fået mindst 2 tidligere anti-HER2 behandlingsregimer og ikke tidligere har modtaget capecitabin.	Den anbefalede dosis er 300 mg tucatinib (to 150 mg tabletter) to gange dagligt kontinuerligt i kombination med trastuzumab og capecitabin.

*Angivet handelsnavn er et eksempel, da der for de generiske lægemidler kan være flere handelsnavne.

3. Metoder

I protokollen er metoder for evidensgennemgangen beskrevet nærmere.

3.1 Kliniske spørgsmål

De kliniske spørgsmål anvendes til at vurdere, hvilke lægemidler udgør den bedste behandling, og om nogle lægemidler kan klinisk ligestilles.

3.1.1 Klinisk spørgsmål 1

Er der klinisk betydende forskelle på lægemidler til behandling af patienter med tidlig HER2+ brystkræft? Der ses på lægemidler til hhv.:

- Neoadjuverende behandling*
- Adjuverende behandling*

Population

Voksne patienter med tidlig HER2+ brystkræft, som er kandidater til (neo)adjuverende behandling.

Interventioner

For klinisk spørgsmål 1a og/eller 1b inkluderes følgende lægemidler:

- Neratinib (adjuverende behandling)
- Pertuzumab + trastuzumab (neo- og adjuverende behandling)



- Trastuzumab (adjuverende behandling)
- Trastuzumab emtansin, T-DM1 (adjuverende behandling)

Lægemidlerne er nærmere beskrevet i Tabel 2-1.

Komparator

Lægemidler med samme indikation vil blive sammenlignet indbyrdes for hhv. neoadjuverende og adjuverende behandling.

I studierne kan kemoterapi og/eller placebo indgå som selvstændig komparator eller i kombination med de inkluderede lægemidler.

Effektmål

Se afsnit 3.1.3

3.1.2 Klinisk spørgsmål 2

Er der klinisk betydende forskelle på lægemidler til behandling af patienter med metastatisk HER2+ brystkræft? Der ses på lægemidler til hhv.

- a. Førstelinjebehandling*
- b. Andenlinjebehandling*
- c. Tredjelinjebehandling*

Population

Voksne HER2+ brystkræft patienter med metastatisk tilbagefald eller diagnosticeret med primær dissemineret sygdom.

Interventioner

For klinisk spørgsmål 2a, 2b og/eller 2c inkluderes følgende lægemidler:

- Lapatinib (Tredjelinjebehandling)
- Pertuzumab + trastuzumab (Førstelinjebehandling)
- Trastuzumab (Første- og tredjelinjebehandling)
- Trastuzumab deruxtecan, T-DXd (Andenlinjebehandling)
- Trastuzumab emtansin, T-DM1 (Anden- og tredjelinjebehandling)
- Tucatinib + trastuzumab (Tredjelinjebehandling)

Lægemidlerne er nærmere beskrevet i Tabel 2-1.

Komparator

Lægemidler med samme indikation vil blive sammenlignet indbyrdes for de enkelte behandlingslinjer.

I studierne kan kemoterapi, anden behandling og/eller placebo indgå som selvstændig komparator eller i kombination med de inkluderede lægemidler.



Effektmål

Se afsnit 3.1.3.

3.1.3 Effektmål

De effektmål, som Medicinrådet definerede i protokollen, fremgår af Tabel 3-1.

Tabel 3-1. Oversigt over de kritiske og vigtige effektmål og mindste klinisk relevante forskel (MKRF)

Effektmål*	Vægtning	Måleenhed	MKRF
<i>Tidlig HER2+ brystkræft ((neo)adjuverende)</i>			
Samlet overlevelse (OS)	Kritisk	OS-rate efter ≥ 3 år	En forskel på ≥ 3 %-point
Fjernrecidivfri overlevelse (DRFS) eller sygdomsfri overlevelse (DFS)	Kritisk	DRFS/DFS-rate efter ≥ 3 år	En forskel på ≥ 5 %-point En forskel på ≥ 5 %-point
Kun neoadjuverende: Patologisk komplet respons (pCR)	Vigtigt	Andel patienter, der opnår pCR	En forskel på ≥ 10 %-point
<i>Metastatisk HER2+ brystkræft</i>			
Samlet overlevelse (OS)	Kritisk	Forskel i median OS	Første- og andenlinjebehandling: En forskel på ≥ 6 måneder Tredjelinjebehandling: En forskel på ≥ 3 måneder
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Vigtigt	Forskel i median PFS	Førstelindebehandling: En forskel på ≥ 5 måneder Anden- og tredjelinjebehandling: En forskel på ≥ 3 måneder
Objektiv responsrate (ORR)	Vigtigt	Andel patienter med partielt eller komplet respons	En forskel på ≥ 10 %-point
<i>Øvrige effektmål (tidlig og metastatisk brystkræft)</i>			



Effektmål*	Vægtning	Måleenhed	MKRF
Uønskede hændelser, inkl. toksicitet	Kritisk	Andel patienter, der ophører behandlingen pga. uønskede hændelser	En forskel på ≥ 5 %-point
		Andel patienter, der oplever en eller flere grad 3-4 uønskede hændelser	En forskel på ≥ 10 %-point
Bivirkningsprofil	Vigtigt	Kvalitativ gennemgang	Ikke relevant
Livskvalitet	Vigtigt	Kvalitativ gennemgang	Ikke relevant

I protokollen er effektmålene og MKRF beskrevet nærmere.

3.2 Litteratursøgning og udvælgelse af litteratur

3.2.1 Litteratursøgning

Som beskrevet i protokollen har Medicinrådet ikke foretaget en *systematisk* litteratursøgning efter studier vedrørende lægemidler til behandling af HER2+ brystkræft.

Det skyldes, at Medicinrådet vurderer, at de kliniske spørgsmål kan besvares tilstrækkeligt ved at anvende evidensen fra de primærstudier, som indgår i Medicinrådets vurderinger af nye lægemidler til HER2+ brystkræft. Hvis lægemidlet eller indikationen ikke er vurderet af Medicinrådet, er evidensgennemgangen suppleret med primærstudier fra den tidligere RADS-vejledning.

Primærstudier

De relevante primærstudier er identificeret ud fra Medicinrådets vurderinger og RADS-vejledningen.

I tillæg har Medicinrådet søgt efter opdaterede data for de identificerede primærstudier, herunder abstracts (fra 2022 og frem), i databaserne LARVOL (Cancer Trial Results)² samt i MEDLINE og Embase. Søgningen er foretaget på NCT-nummeret og/eller studienavn. Søgningen er foretaget i september 2024.

Den anvendte søgeprotokol fremgår af Bilag 1: Søgestreng.

² [Clin: Clinical Data, Immuno-Oncology](#)



Systematiske oversigtsartikler og kliniske retningslinjer

Der er ikke foretaget en selvstændig søgning efter systematiske oversigtsartikler, men systematiske oversigtartikler identificeret i søgningen efter primærstudier, er inkluderet hvis de belyser særlige områder, fx hjernemetastaser.

De kliniske retningslinjer om brystkræft fra [DMCG](#) (Danske Multidisciplinære Cancer Gruppe) inddrages for at sikre overensstemmelse med de gældende retningslinjer om behandling af HER2+ brystkræft.

Virksomhedsbidrag

Virksomheder med markedsføringstilladelse til de inkluderede lægemidler, jf. Tabel 2-1, er blevet inviteret til at indsende litteratur.

Den indsendte litteratur fra virksomheder blev screenet efter samme kriterier som artikler identificeret i Medicinrådets litteratursøgning.

3.2.2 Udvælgelse af litteratur

Medicinrådet har screenet artiklerne for, om de stemmer overens med de definerede kliniske spørgsmål og kriterier for studie- og publikationstype(r) som beskrevet i protokollen. Screening på titel- og abstractniveau blev foretaget af to personer uafhængigt af hinanden. Uenighed om inklusion blev afklaret ved konsensus.

3.2.3 Dataekstraktion

Data fra primærstudierne blev ekstraheret af én person og verificeret af en anden person. Ekstraktion af data fra primærstudierne blev foretaget på baggrund af effektmålene beskrevet i afsnit 3.1.3.

3.3 Databehandling og analyse

Resultaterne er baseret på en kvalitativ gennemgang af de inkluderede studier. I nogle tilfælde er de relevante interventioner inkluderet i samme RCT, hvor det derfor er muligt direkte at sammenligne effekten af lægemidlerne.

Den komparative sammenligning for hvert effektmål udføres på baggrund af data ekstraheret fra de inkluderede studier. Resultaterne er opgjort for ITT-populationen. For effektmålene angives rater, hazard ratioer (HR), absolutte forskelle i rater og tilhørende konfidensintervaller (95 % CI). Ved manglende oplysninger om absolutte forskelle har Medicinrådet udregnet disse ved brug af *assumed comparator risk* (ACR) ud fra de oplyste HR i studierne. Manglende p-værdier blev udregnet igennem pågældende HR eller RR og deres konfidensintervaller.

Der er ikke foretaget indirekte statistiske analyser af mere end to interventioner, fx i form af netværksmetaanalyser, for de enkelte kliniske spørgsmål. Det skyldes enten, at der kun indgår ét studie til besvarelse af de kliniske spørgsmål, eller at populationer og komparatorer vurderes at være for forskellige til at kunne indgå i indirekte analyser på tværs af studierne.



I Tabel 3-2 er analysemetoden beskrevet for hvert klinisk spørgsmål og effektmål:

Tabel 3-2. Overblik over analysemetoder til besvarelse af kliniske spørgsmål

Kliniske spørgsmål	Analysemetode	Beskrivelse	Effektmål
Klinisk spørgsmål 1a (neoadjuverende behandling)	Direkte sammenligning	Der indgår et RCT, jf. Tabel 4-1, der inkluderer de relevante interventioner, jf. afsnit 3.1.1. Der foretages en direkte sammenligning af interventionerne på baggrund af studiet.	DFS pCR Uønskede hændelser (grad 3-4)
Klinisk spørgsmål 1b (adjuverende behandling)	Kvalitativ sammenligning	Der indgår fire RCTs, jf. Tabel 4-1, der tilsammen inkluderer de relevante interventioner, jf. afsnit 3.1.1. Der foretages en kvalitativ sammenligning af interventionerne på tværs af studierne.	OS DRFS/DFS pCR Uønskede hændelser (behandlingsophør og grad 3-4)
Klinisk spørgsmål 2a (Førstelinjebehandling)	Direkte sammenligning	Der indgår et RCT, jf. Tabel 4-2, der inkluderer de relevante interventioner, jf. afsnit 3.1.2. Der foretages en direkte sammenligning af interventionerne på baggrund af studiet.	OS PFS ORR Uønskede hændelser (behandlingsophør)
Klinisk spørgsmål 2b (Andenlinjebehandling)	Direkte sammenligning	Der indgår et RCT, jf. Tabel 4-2, der inkluderer de relevante interventioner, jf. Der foretages en direkte sammenligning af interventionerne på baggrund af studiet.	OS PFS ORR Uønskede hændelser (behandlingsophør og grad 3-4)



Kliniske spørgsmål	Analysemetode	Beskrivelse	Effektmål
Klinisk spørgsmål 2c (Tredjelinjebehandling)	Kvalitativ sammenligning	Der indgår to RCTs, jf. Tabel 4-2, der tilsammen inkluderer de relevante interventioner, jf. afsnit 3.1.2. Der foretages en kvalitativ sammenligning af interventionerne på tværs af studierne.	OS PFS ORR Uønskede hændelser (behandlingsophør og grad 3-4)

For effektmålet livskvalitet er der foretaget en samlet beskrivelse på tværs af de kliniske spørgsmål. Lægemidlernes bivirkningsprofiler er beskrevet ud fra produktresuméerne.

3.4 Protokolafvigelse

Der er foretaget følgende ændringer i evidensgennemgangen i forhold til protokollen:

- For klinisk spørgsmål 1a og 1b er MKRF for effektmålet DRFS/DFS ændret fra ≥ 3 %-point til ≥ 5 %-point. Det skyldes, at fagudvalget vurderer, at der bør være en højere grænse for, hvornår lægemidlerne ikke kan vurderes som ligeværdige på effektmålet sammenlignet med OS, hvor MKRF er ≥ 3 %-point.
- Eribulin slettet som intervention for klinisk spørgsmål 2, da kemoterapi ikke indgår som selvstændig intervention.
- Der er ikke foretaget en selvstændig søgning efter systematiske oversigtsartikler. Systematiske oversigtsartikler identificeret i søgningen efter primærstudier er inkluderet i evidensgennemgangen hvor relevant.

4. Resultater

I de følgende afsnit er den fundne litteratur, studiekarakteristika og resultater for hvert klinisk spørgsmål beskrevet.

4.1 Evidensgrundlag

I nedenstående præsenteres det samlede resultat af litteratursøgningen.

4.1.1 Identificeret litteratur

I litteratursøgningen blev der identificeret 787 artikler, herunder 18 virksomhedsbidrag. Efter eksklusion af dubletter var der 486 studier tilbage til screening. Herefter blev 428 artikler frasorteret på titel-abstractniveau, og de resterende 51 studier blev screenet på fuldttekstniveau. Her blev 42 studier frasorteret, primært på grund af forkert



studiedesign, hvilket betyder, at i alt ni studier er inkluderet i evidensgennemgangen. For hvert studie kan der indgå resultater fra flere artikler, hvis effektmålene fx er rapporteret i flere publikationer eller ved forskellige opfølgningstider.

Udvælgelse af litteratur fremgår af Bilag 2: Prismadiagrammer.

4.1.2 Studie- og populationskarakteristika

Studierne inkluderer ni RCTs dobbelt- og enkeltblindende fase 3-studier [5–13].

I studierne sammenlignes lægemidlerne indbyrdes og/eller med anden behandling, herunder kemoterapi. I tre studier indgår placebo som komparator [6,8,9].

En oversigt over de inkluderede RCTs kan ses i Bilag 3: Studie- og baselinekarakteristika for inkluderede studier.

4.1.2.1 Studier inkluderet for klinisk spørgsmål 1

I Tabel 4-1 ses en oversigt over de studier, som indgår i evidensgennemgangen for klinisk spørgsmål 1a og 1b, og om studierne indgår i Medicinrådets vurdering af nye lægemidler eller i RADS vejledningen.

Tabel 4-1. Overblik over RCT inkluderet for klinisk spørgsmål 1

Studie	Intervention	Komparator	Medicinrådet eller RADS vurdering
<i>Klinisk spørgsmål 1a: Neoadjuverende behandling</i>			
NeoSphere [12] (Patienter med tidlig HER2+ operabel brystkræft)	Docetaxel og pertuzumab Docetaxel og trastuzumab Pertuzumab + trastuzumab Docetaxel og pertuzumab + trastuzumab	Interventionerne sammenlignes indbyrdes	Anti-HER2 behandling af brystkræft
<i>Klinisk spørgsmål 1b: Adjuverende behandling</i>			
HERA [5] (Patienter, som har afsluttet neoadjuverende og/eller adjuverende kemoterapi)	Trastuzumab (12 eller 24 måneder)	Observation	Anti-HER2 behandling af brystkræft



Studie	Intervention	Komparator	Medicinrådet eller RADS vurdering
APHINITY [6] (Patienter, som er kandidater til adjuverende kemoterapi) <i>Protokollen blev ændret undervejs til kun at inkludere patienter med lymfeknude-metastaser.</i>	Pertuzumab + trastuzumab i 12 måneder + Adjuverende kemoterapi	Trastuzumab + placebo i 12 måneder + Adjuverende kemoterapi	Pertuzumab (Perjeta) i komb. med trastuzumab (Herceptin) som adjuverende behandling til tidlig HER2+ brystkræft (ikke anbefalet, oktober 2018)
KATHERINE [7] (Patienter, som har afsluttet neoadjuverende kemoterapi + trastuzumab)	Trastuzumab emtansin (T-DM1)	Trastuzumab	Trastuzumab emtansin, T-DM1 (Kadcyla) til behandling af patienter med tidlig HER2+ brystkræft, som ikke opnår komplet respons på neoadjuverende behandling (anbefalet, september 2020)
ExteNET [8] (Patienter, som har afsluttet neo- eller adjuverende kemoterapi + trastuzumab)	Neratinib i 12 måneder	Placebo i 12 måneder	Neratinib (Nerlynx) som forlænget adjuverende behandling til patienter med tidlig ER+/HER2+ brystkræft (ikke anbefalet, marts 2021)

For klinisk spørgsmål 1a indgår ét RCT om neoadjuverende behandling.

Medicinrådet har ikke vurderet lægemidler til neoadjuverende behandling. I RADS vejledningen indgår NEOSPHERE studiet, som der inkluderer fire behandlingsarme, hvor effekten af pertuzumab og/eller trastuzumab (+ evt. docetaxel) sammenlignes. Kombinationsbehandling med pertuzumab + trastuzumab blev af RADS anbefalet som førstevalg til patienter, som er egnede neoadjuverende kemoterapi.

For klinisk spørgsmål 1b indgår fire RCTs om adjuverende behandling.

I RADS vejledningen indgår fem studier om trastuzumab (i forskellig behandlingsvarighed) i tillæg til adjuverende kemoterapi. I evidensgennemgangen inkluderes HERA studiet, da der her også indgår en observationsgruppe, som



sammenlignes med trastuzumab (i 12 eller 24 måneder) efter adjuverende kemoterapi. I resultaterne er kun angivet resultater for trastuzumab i 12 måneder, da der ikke var yderligere effekt ved trastuzumab i 24 måneder. I RADS vejledningen anbefales adjuverende trastuzumab i tillæg til og efter adjuverende kemoterapi.

Yderligere har Medicinrådet vurderet tre studier om adjuverende behandling:

I APHINITY sammenlignes pertuzumab + trastuzumab vs placebo + trastuzumab i tillæg til adjuverende kemoterapi. Kombinationsbehandlingen med pertuzumab + trastuzumab er ikke anbefalet af Medicinrådet som mulig standardbehandling til adjuverende behandling.

KATHERINE inkluderer patienter, som har afsluttet neoadjuverende behandling med kemoterapi og trastuzumab, og sammenligner T-DM1 vs trastuzumab. Her anbefaler Medicinrådet T-DM1 som standardbehandling til patienter med tidlig HER2+ brystkræft, som ikke opnår komplet respons på neoadjuverende behandling.

Endelig inkluderes ExteNET, som sammenligner neratinib vs placebo til patienter, som har modtaget adjuverende behandling med trastuzumab. Medicinrådet anbefaler ikke neratinib som forlænget adjuverende behandling af ER+ og HER2+ brystkræft.

4.1.2.2 Studier inkluderet for klinisk spørgsmål 2

I Tabel 4-2 ses oversigt over de studier, som indgår i evidensgennemgangen for klinisk spørgsmål 2a, 2b og 2c om metastatisk HER2+ brystkræft, og om studierne indgår i Medicinrådets vurdering af nye lægemidler eller i RADS vejledningen.

Tabel 4-2. Overblik over RCT inkluderet for klinisk spørgsmål 2

Studie	Intervention	Komparator	Medicinrådet eller RADS vurdering
<i>Klinisk spørgsmål 2a: Førstelinjebehandling (metastatisk)</i>			
CLEOPATRA [9] (patienter som ikke tidligere har modtaget behandling for metastatisk sygdom)	Docetaxel og pertuzumab + trastuzumab	Docetaxel og trastuzumab + placebo	Anti-HER2 behandling af brystkræft
<i>Klinisk spørgsmål 2b: Andenlinjebehandling (metastatisk)</i>			
DESTINY-Breast03 [13] (patienter som har fået en eller flere tidligere HER2-rettede behandlinger)	Trastuzumab deruxtecan (T-Dxd)	Trastuzumab emtansin (T-DM1)	Trastuzumab deruxtecan (Enhertu) (anbefalet, januar 2023)



Studie	Intervention	Komparator	Medicinrådet eller RADS vurdering
<i>Klinisk spørgsmål 2c: Tredjelinjebehandling (metastatisk)</i>			
EMILIA [10] (patienter tidligere behandlet med taxanbaseret kemoterapi og trastuzumab)	Trastuzumab emtansin (T-DM1)	Capecitabin og lapatinib	Anti-HER2 behandling af brystkræft
HER2CLIMB [11] (patienter som har modtaget minimum to tidligere HER2-rettede behandlinger)	Capecitabin og tucatinib + trastuzumab	Capecitabin og trastuzumab	Tucatinib (Tukysa) i kombination med trastuzumab og capecitabin (anbefalet, oktober 2023)

For klinisk spørgsmål 2a indgår et RCT fra RADS vejledningen.

I RADS vejledningen indgår tre ældre studier om trastuzumab i tillæg til kemoterapi som førstelinjebehandling, samt et studie (CLEOPATRA) der sammenligner docetaxel og pertuzumab + trastuzumab med docetaxel og trastuzumab, som er inkluderet i evidensgennemgangen. RADS anbefaler på baggrund af studiet pertuzumab + trastuzumab i kombination med kemoterapi som førstelinjebehandling ved metastatisk sygdom.

For klinisk spørgsmål 2b indgår et RCTs.

I DESTINY-Breast03 sammenlignes T-Dxd med TDM-1. T-Dxd er anbefalet af Medicinrådet som standardbehandling til patienter med inoperabel eller metastatisk HER2+ brystkræft, der har fået en eller flere tidligere HER2-rettede behandlinger.

For klinisk spørgsmål 2c indgår to RCTs, hvor det ene studie indgår i RADS vejledning, og det andet er vurderet af Medicinrådet.

I EMILIA sammenlignes TDM-1 med capecitabin og lapatinib (for patienter tidligere behandlet med taxanbaseret kemoterapi og trastuzumab). Studiet indgår i RADS vejledningen som andenlinjebehandling, da lapatinib + capecitabin på det tidspunkt blev anset som for at være det bedste alternativ efter progression på trastuzumab, men inkluderes her som tredjelinjebehandling, da lapatinib ikke anvendes som andenlinjebehandling i dansk klinisk praksis. I RADS vejledningen blev lapatinib indplaceret i kategorien "Anvend ikke rutinemæssigt" som alternativ til trastuzumab.

I HER2CLIMB inkluderes patienter, som har modtaget minimum to tidligere HER2-rettede behandlinger, som randomiseres til enten capectabin og tucatinib + trastuzumab eller capecitabin og trastuzumab. HER2CLIMB er vurderet af Medicinrådet som



tredjelinjebehandling og tucatinib i kombination med trastuzumab og capecitabin og anbefales til patienter efter progression på to tidligere HER-rettede behandlinger.

4.2 Resultater for klinisk spørgsmål 1

Er der klinisk betydende forskelle på lægemidler til behandling af patienter med tidlig HER2+ brystkræft? Der ses på lægemidler til hhv.:

- a. Neoadjuverende behandling
- b. Adjuverende behandling

4.2.1 Resultater pr. effektmål

Nedenfor er resultaterne af de kritiske og vigtige effektmål gennemgået samt Medicinrådets vurdering heraf.

Vurderingerne er baseret på resultaterne for de inkluderede RCTs, jf. Tabel 4-1.

Samlet overlevelse (OS) (kritisk)

Samlet overlevelse (OS) er defineret som tid fra randomisering til død uafhængigt af årsag. Effekten på OS er afgørende for patienterne uanset prognose og er derfor et kritisk effektmål.

Der er ikke fundet OS data for NEOSHPERE-studiet, så der ikke nogen resultater for klinisk spørgsmål 1a.

For klinisk spørgsmål 1b er OS opgjort som raten efter ≥ 3 år, se Tabel 4-3. MKRF er sat til $3 \geq$ %-point.

Tabel 4-3. Resultater for OS (adjuverende behandling)

Studie	Opfølgningstid	Rate (intervention vs. komparator)	HR (95 % CI) *	Absolut forskel i rater (95 % CI)
HERA [5]	11 år	Trastuzumab: 79 % Observation: 73 %	HR = 0,74 (0,64; 0,86) *	6,2 %-point (3,3; 8,8)
APHINITY [6]	8 år	Pertuzumab + trastuzumab: 92,7 % Trastuzumab + placebo: 92,0 %	HR = 0,83 (0,68; 1,02)	0,8 %-point (-0,8; 2,3)
KATHERINE [7]	7 år	TDM-1: 89,1 % Trastuzumab: 84,4 %	HR = 0,66 (0,51; 0,87) *	5,0 %-point (1,9; 7,3)



Studie	Opfølgningstid	Rate (intervention vs. komparator)	HR (95 % CI) *	Absolut forskel i rater (95 % CI)
ExteNET, [8]	8 år	Neratinib: 90,1 % Placebo 90,2 %	HR = 0,95 (0,7; 1,21)	0,5 %-point (-1,9; 2,4)

*Signifikant estimat ($p < 0,05$)

I HERA ses en statistisk signifikant effekt af trastuzumab efter adjuverende kemoterapi sammenlignet med observation på OS-raten (79 % vs 73 %) efter 11 år (HERA). Den absolutte forskel på 6,2 %-point overstiger MKRF for effektmålet på ≥ 3 %-point.

I APHINITY ligger OS-raten i de to grupper på hhv. 92,7 % (pertuzumab + trastuzumab og kemoterapi) og 92,0 % (placebo + trastuzumab og kemoterapi) efter 8 år. Forskellen er ikke statistisk signifikant. I subpopulationen med lymfeknudemetastaser, som har øget risiko for tilbagefald, ligger OS-andelene på hhv. 91,1 % og 89,2 % efter 8 år (ikke vist i tabel). Forskellene i OS efter 8 år (1,9 %-point) er ikke klinisk relevant vurderet ud fra MKRF.

For patienter, som tidligere har modtaget neoadjuverende behandling (kemoterapi og trastuzumab), observeres en signifikant forskel i OS-raten efter 7 år (89,1 % vs 84,4 %) for TDM-1 sammenlignet med trastuzumab (KATHERINE). Den absolutte forskel på 5,0 %-point overstiger MKRF for effektmålet.

Der var ikke statistisk signifikant forskel på neratinib sammenlignet med placebo på OS-raten efter 8 år (ExteNET).

Vurdering af OS

For neoadjuverende behandling er der ikke resultater for OS fra det inkluderede studie.

For adjuverende behandling ses en signifikant effekt på OS af trastuzumab efter adjuverende kemoterapi sammenlignet med observation. Tillæg af pertuzumab til adjuverende kemoterapi og trastuzumab viser ingen signifikant forbedring på OS. For patienter, som tidligere har modtaget neoadjuverende behandling, ses en klinisk relevant effekt på OS ved TDM-1 sammenlignet med trastuzumab. Endelig er der ingen signifikant effekt på OS af neratinib sammenlignet med placebo.

Fjernrecidivfri overlevelse (DRFS) eller sygdomsfri overlevelse (DFS) (kritisk)

Både DRFS og DFS kan anvendes som effektmål ved (neo)adjuverende behandling. DRFS defineres som tiden fra randomisering til patienten oplever metastatisk sygdom eller død. DFS defineres som tiden fra randomisering til patienten oplever tilbagefald af brystkræftsygdommen (enten lokalt eller metastatisk) eller død.

For klinisk spørgsmål 1a og 1b er DRFS/DFS opgjort som raten efter ≥ 3 år, se Tabel 4-4 og Tabel 4-5. MKRF er sat til ≥ 5 %-point.



Tabel 4-4. Resultater for DRFS/DFS (neoadjuverende behandling)

Studie	Rate (95 % CI)	HR (95 % CI) *	Absolut forskel i rater (95 % CI)
Opfølgningstid	Interventioner		
NEOSPHERE, [12] DFS: 5 år	A. Pertuzumab + trastuzumab: 80 % (70; 86)	A vs. B: <i>HR = 0,64 (0,19; 2,19)</i>	8,2 %-point (-21,7; 19,8)
	B. Docetaxel og pertuzumab: 75 % (64; 83)	A vs. C: <i>HR = 1,38 (0,50; 3,83)</i>	-5,4 %-point (32,7; 7,7)
	C. Docetaxel og pertuzumab + trastuzumab: 84 % (72; 91)	A vs. D: <i>HR = 0,83 (0,42; 1,64)</i>	3 %-point (-10,2; 10,5)
	D. Docetaxel og trastuzumab: 81 % (72; 88)	B vs. C: <i>HR = 2,16 (1,08; 4,32)</i> *	-15,4 %-point (-36,9; -1,2)
		B vs. D: <i>HR = 1,29 (0,46; 3,60)</i>	-4,9 %-point (-34,2; 9,7)
		C. vs. D: <i>HR = 0,60 (0,28; 1,27)</i>	7,1 %-point (-4,5; 13,3)

*Signifikant forskel (p<0,05)

I NEOSPHERE observeres en statistisk signifikant forbedring i DFS-raten efter 5 år for docetaxel og pertuzumab + trastuzumab (84 %) sammenlignet med docetaxel og pertuzumab (75 %). Forskellen er klinisk relevant vurderet ud fra MKRF på $5 \geq$ %-point. For de øvrige sammenligninger ses ingen signifikante forskelle i DFS-raten.

Tabel 4-5. Resultater for DRFS/DFS (adjuverende behandling)

Studie	Opfølgningstid	Rate (intervention vs. komparator)	HR (95 % CI) *	Absolut forskel i rater (95 % CI)
HERA, [5]	DFS: 10 år	Trastuzumab: 69 % Observation: 63 %	HR = 0,76 (0,68; 0,86) *	7,4 %-point (4,2; 10)
APHINITY, [6]	iDFS (<i>invasive disease-free survival</i>): 8 år	Pertuzumab + trastuzumab: 88,4 % Trastuzumab + placebo 85,8 %	HR=0,77 (0,66; 0,91) *	2,7 %-point (0,7; 4,6 %-point)



Studie	Opfølgningstid	Rate (intervention vs. komparator)	HR (95 % CI) *	Absolut forskel i rater (95 % CI)
KATHERINE, [7]	DFS: 7 år	TDM-1: 80,8 % Trastuzumab: 67,1 %	HR=0,54 (0,44; 0,66) *	13,5 %-point (9,7; 16,8)
ExteNET, [8]	DFS: 5 år	Neratinib: 89,7 % Placebo: 86,6 %	HR=0,71 (0,56; 0,89) *	3,7 %-point (1,4 ; 5,7)
	DRFS: 5 år	Neratinib: 91,6 % Placebo: 89,9 %	HR=0,78 (0,60; 1,01)	2,0 %-point (- 0,1 ; 3,9)

*Signifikant forskel ($p < 0,05$)

For adjuverende trastuzumab sammenlignet med observation ses en signifikant og klinisk relevant forskel på 7,4 %-point i DFS-raten (69 % vs 63 %) efter 10 år (HERA).

I APHINITY er iDFS-raten opgjort efter 8 år, og her ligger den absolutte forskel på 2,7 %-point (hhv. 88,4 % for pertuzumab + trastuzumab og kemoterapi og 85,8 % for placebo + trastuzumab og kemoterapi). Forskellen er statistisk signifikant men ikke klinisk relevant vurderet ud fra MKRF på ≥ 5 %-point. For subpopulationen med lymfeknudemetastaser ligger raterne på 86,1 % og 81,2 %, og er derved tæt på at være klinisk relevant med en absolut forskel på 4,9 %-point (ikke vist i tabellen).

Som for OS er DFS-raten efter 7 år signifikant højere for TDM-1 sammenlignet med trastuzumab (80,8 % vs 67,1 %) med en klinisk relevant absolut forskel på 13,5 %-point i KATHERINE.

For neratinib ses en signifikant effekt sammenlignet med placebo i DFS-raten (89,7 % vs 86,6 %) men ikke for DRFS-raten (91,6 % vs 89,9 %) efter 5 år (ExteNET). Forskellen i DFS overstiger ikke MKRF på ≥ 5 %-point.

Vurdering af DRFS/DFS

For neoadjuverende behandling ses, at docetaxel og pertuzumab + trastuzumab opnår en højere DFS-rate sammenlignet med docetaxel og pertuzumab. Forskellen er klinisk relevant.

For adjuverende behandling viser trastuzumab en klinisk relevant forskel i DFS-raten sammenlignet med observation. Tillæg af pertuzumab til kemoterapi og trastuzumab opnår en statistisk signifikant men ikke en klinisk relevant forskel i iDFS-raten. Der observeres en større absolut forskel for patienter med lymfeknudemetastaser. Endelig forbedrer TDM-1 DFS-raten sammenlignet med trastuzumab for patienter, som tidligere har modtaget neoadjuverende behandling, mens neratinib ikke påviser nogen klinisk relevant forbedring af DFS sammenlignet med placebo.



Patologisk komplet respons (pCR) (vigtigt)

pCR henviser til fravær af invasiv/in situ kræft i brystet og/eller lymfeknuder efter neoadjuverende kemoterapi og er derfor et vigtigt effektmål.

For klinisk spørgsmål 1a opgøres effektmålet, som andel patienter, der opnår pCR, se Tabel 4-6. MKRF er sat til $10 \geq$ %-point.

Tabel 4-6. Resultater for pCR (neoadjuverende behandling)

Studie	Rate (95 % CI) Interventioner	Absolutte forskel i rater (95 % CI) *
NEOSPHERE, [12]	A. Pertuzumab + trastuzumab: 16,8 % (10,3; 25,3)	A vs B: -7,1 %-point (-18,2; -4,0) *
	B. Docetaxel og pertuzumab: 24,0 % (15,8; 33,7)	A vs C: -29,0 %-point (-40,8; -17,2) *
	C. Docetaxel og pertuzumab + trastuzumab: 45,8 % (36,1; 55,7)	A vs D: -12,2 %-point (-23,3; -1,0) *
	D. Docetaxel og trastuzumab: 29,0 % (20,6; 38,5)	B vs C -21,8 %-point (-34,6; -9,11) *
		B vs D: -5,0 %-point (-17,1; 7,10)
		C vs. D: 16,8 %-point (4,0; 29,6) *

*Signifikant forskel ($p < 0,05$)

I NEOSPHERE observeres den højeste pCR-rate for docetaxel og pertuzumab + trastuzumab (45,8 %), som er statistisk signifikant sammenlignet med de øvrige grupper. Forskellene overstiger også MKRF på ≥ 10 %-point. Desuden er pCR-raten højere for docetaxel og trastuzumab (29,0 %) og docetaxel og pertuzumab (24,0 %) sammenlignet med pertuzumab + trastuzumab (16,8 %), men kun klinisk relevant for docetaxel og trastuzumab sammenlignet pertuzumab + trastuzumab vurderet ud fra MKRF.

Vurdering af pCR

For neoadjuverende behandling opnår markant flere patienter pCR ved behandling med docetaxel og pertuzumab + trastuzumab sammenlignet med øvrige kombinationer af docetaxel/pertuzumab/trastuzumab.

Uønskede hændelser, inkl. toksicitet (kritisk)

Uønskede hændelser er et kritisk effektmål, da det indikerer, hvor godt patienterne tolererer behandlingen.



Behandlingsophør pga. uønskede hændelser

Målet opgøres som andel patienter, der ophører behandlingen pga. uønskede hændelser.

For *neoadjuverende behandling* er behandlingsophør opgjort pga. *study drug-related adverse events* i NEOSPHERE [12]. Her ligger andelene fra 0 % til 7,4 % i de fire behandlingsarme: 0 % for docetaxel og trastuzumab, 4,7 % for docetaxel og pertuzumab + trastuzumab, 5,3 % for docetaxel og pertuzumab og 7,4 % for pertuzumab + trastuzumab.

For *adjuverende behandling* er behandlingsophør pga. uønskede hændelser opgjort i de inkluderede studier, se Tabel 4-7. MKRF er sat til $5 \geq$ %-point.

Tabel 4-7. Resultater for behandlingsophør pga. uønskede hændelser (adjuverende behandling)

Studie	Rater (n/N) Intervention vs. komparator	Absolut forskel i rater (95 % CI)*
KATHERINE, [7]	TDM-1: 18,0 % (133/740) Trastuzumab: 2,1 % (15/720)	15,9 %-point (12,9; 18,0) *
ExteNET, [8]	Neratinib: 27,6 % (388/1.408) Placebo: 5,4 % (76/1.408)	22,2 %-point (19,5; 24,8) *

*Signifikant forskel ($p < 0,05$)

I HERA er behandlingsophør pga. uønskede hændelser kun opgjort for trastuzumab, hvor 6,8 % af patienterne ophørte behandlingen pga. uønskede hændelser [5].

I KATHERINE ligger den absolutte forskel på 15,9 %-point for TDM-1 (18,0 %) sammenlignet med trastuzumab (2,1 %). For neratinib sammenlignet med placebo er den absolutte forskel på 22,2 %-point (27,6 % vs 5,4 %) i ExteNET. Forskellene i behandlingsophør pga. uønskede hændelser er klinisk relevante (MKRF på ≥ 5 %-point) i begge RCTs.

Grad 3-4 uønskede hændelser

Effektmålet opgøres som andel patienter, der oplever en eller flere grad 3-4 uønskede hændelser, se Tabel 4-9 og Tabel 4-10. MKRF er sat til $10 \geq$ %.

Tabel 4-8. Resultater for grad 3-4 uønskede hændelser (neoadjuverende behandling)

Studie	Rater (n/N) Interventioner	Absolut forskelle i rater (95 % CI)*
NEOSPHERE, [12]	A. Pertuzumab + trastuzumab: 60,2 % (65/108)	A vs B: -18,5 %-point (-30,9; - 6,1 %- point)*
	B. Docetaxel og pertuzumab: 78,7 % (74/94)	A vs C:



Studie	Rater (n/N) Interventioner	Absolut forskelle i rater (95 % CI)*
	C. Docetaxel og pertuzumab + trastuzumab: 72,9 % (78/107)	-12,7 %-point (-25,2; -0,2 %-point) *
	D. Docetaxel og trastuzumab: 81,3 % (87/107)	A vs D: -21,1 %-point (-33,0; -9,3 %-point) *
		B vs C: 5,8 %-point (-6,0; 17,6 %-point)
		B vs D: -2,6 %-point (-13,7; 8,5 %-point)
		C vs. D: -8,4 %-point (-19,6; 2,8 %-point)

*Signifikant forskel (p<0,05)

I NEOSPHERE varierer andelen med mindst én grad 3 eller værre uønsket hændelse fra 60,2 % (pertuzumab + trastuzumab) til 81,3 % (docetaxel og trastuzumab). Forskellene er signifikante og klinisk relevante vurderet ud fra en MKRF på 10 %-point i alle sammenligninger med pertuzumab + trastuzumab. Det vil sige en øget risiko for mindst én grad 3 uønsket hændelse i de behandlingsarme, der inkluderer docetaxel.

Efter adjuverende kemoterapi, dvs. mens patienterne var monoterapi med trastuzumab, faldt incidensen af grad 3-4 uønskede hændelser fra 7,8 % til 10,6 % på tværs af behandlingsarmene [12].

Tabel 4-9. Resultater for grad 3-4 uønskede hændelser (adjuverende behandling)

Studie	Rater (n/N) Intervention vs. komparator	Absolut forskel i rater (95 % CI)*
HERA, [5]	Trastuzumab: 17,5 % (295/1.682) Observation: 9,0 % (152/1.697)	8,6 %-point (6,3; 10,9) *
KATHERINE, [7]	TDM-1: 25,7 % (190/740) Trastuzumab: 15,4 % (111/720)	10,3 %-point (6,2; 14,4) *

*Signifikant forskel (p<0,05)



I HERA observeres signifikant flere grad 3-4 uønskede hændelser for trastuzumab sammenlignet med observation (17,5 % vs. 9,0 %), men forskellen er ikke klinisk relevant vurderet ud fra en MKRF på 10 %-point.

I KATHERINE er forskellen signifikant og klinisk relevant (10,3 %-point). Det vil sige en øget risiko for grad 3-4 uønskede hændelser for TDM-1 sammenlignet trastuzumab (25,7 % vs 15,4 %).

I Medicinrådets vurdering af APHINITY er andel, der oplever grad 3-4 bivirkninger (*adverse reactions*), angivet for lymfeknudepositive patienter: 62,3 % af patienterne, der modtog pertuzumab + trastuzumab oplevede grad 3-4 bivirkninger sammenlignet med 57,9 % af patienterne, der modtog placebo + trastuzumab.

I ExteNET er den samlede andel med grad 3-4 uønskede hændelser ikke angivet, men andelen med alvorlige uønskede hændelser (*serious adverse events*) lå på hhv. 7 % for neratinib og 6 % for placebo.

Vurdering af uønskede hændelser

Resultaterne for *neoadjuverende behandling* viser, at de fleste patienter oplever mindst én grad 3 eller værre uønsket hændelse i løbet af deres behandling, med øget risiko ved kombination med neoadjuverende kemoterapi.

For *adjuverende behandling* ses flere grad 3-4 uønskede hændelser ved TDM-1 sammenlignet med trastuzumab, hvilket også afspejles i flere behandlingsophør pga. uønskede hændelser. For neratinib ses en højere andel af behandlingsophør pga. uønskede hændelser end i studierne med trastuzumab og TDM-1.

4.3 Klinisk spørgsmål 2

Er der klinisk betydende forskelle på lægemidler til behandling af patienter med metastatisk HER2+ brystkræft? Der ses på lægemidler til hhv.

- a. *Førstelinjebehandling*
- b. *Andenlinjebehandling*
- c. *Tredjelinjebehandling*

4.3.1 Resultater pr. effektmål

Nedenfor er resultaterne af de kritiske og vigtige effektmål gennemgået samt Medicinrådets vurdering heraf.

Vurderingerne er baseret på resultaterne for de inkluderede RCTs, jf. Tabel 4-2.

Samlet overlevelse (OS) (kritisk)

For klinisk spørgsmål 2a, 2b og 2c opgøres OS som forskel i median, se Tabel 4-11, Tabel 4-12 og Tabel 4-13.

MKRF varierer afhængig af behandlingslinje: ≥ 6 måneder ved første- og andenlinjebehandling og ≥ 3 måneder ved tredjelinjebehandling.

**Tabel 4-10. Resultater for OS (metastatisk, førstelinjebehandling)**

Studie	Opfølgningstid (median)	Median (95 % CI) Intervention vs. Komparator	HR (95 % CI) *	Absolut forskel i median
CLEOPATRA, [9]	Intervention: 99,9 måneder Komparator: 98,7 måneder	Docetaxel og pertuzumab + trastuzumab: 57,1 måneder (50; 72) Docetaxel og trastuzumab + placebo: 40,8 måneder (36; 58)	HR = 0,69 (0,58; 0,82) *	16,3 måneder

*Signifikant forskel ($p < 0,05$)

Ved opfølgning efter ca. 8 år viser resultatet fra CLEOPATRA en signifikant og klinisk relevant effekt vurderet ud fra MKRF på ≥ 6 måneder ved tillæg af pertuzumab til docetaxel og trastuzumab som førstelinjebehandling af metastatisk brystkræft med en absolut forskel i median OS på 16,3 måneder.

Tabel 4-11. Resultater for OS (metastatisk, andenlinjebehandling)

Studie	Opfølgningstid (median)	Median (95 % CI) Intervention vs. Komparator	HR (95 % CI)	Absolut forskel i median
DESTINY-Breast03, [13]	ITT: 41 måneder	T-Dxd : 52,6 måneder (48,7; NE) TDM-1: 42,7 måneder (35,4; NE)	HR=0,73 (0,56; 0,94) *	9,9 måneder

*Signifikant forskel ($p < 0,05$). NE=Not evaluable.

DESTINY-Breast03 viser en signifikant og klinisk relevant forskel på 9,9 måneder i median OS til fordel for T-DxD (52,6 måneder) sammenlignet med T-DM1 (42,7 måneder) efter 41 måneders opfølgningstid. Patienterne havde tidligere modtaget taxanbaseret kemoterapi og trastuzumab.

Tabel 4-12. Resultater for OS (metastatisk, tredje linjebehandling)

Studie	Opfølgningstid (median)	Median (95 % CI) Intervention vs. Komparator	HR (95 % CI)*	Absolutte forskelle i median
EMILIA, [10]	Intervention: 47,8 måneder	TDM-1: 29,9 måneder (26,3; 34,1)	HR = 0,75 (0,64; 0,88) *	4 måneder



Studie	Opfølgningstid (median)	Median (95 % CI) Intervention vs. Komparator	HR (95 % CI)*	Absolutte forskelle i median
	Komparator: 41,9 måneder	Capecitabin og lapatinib: 25,9 måneder (22,7; 28,3)		
HER2CLIMB, [11]	ITT: 29,6 måneder	Capecitabin og tucatinib + trastuzumab: 24,7 måneder (21,6; 28,9) Capecitabin og trastuzumab + placebo: 19,2 måneder (16,4; 21,4)	HR = 0,73 (0,59; 0,90) *	5,5 måneder

*Signifikant forskel ($p < 0,05$)

I EMILIA ses en signifikant bedre effekt af TDM-1 sammenlignet med capecitabin og lapatinib med en absolut forskel på 4 måneder i median OS (29,9 måneder vs 25,9 måneder), hvilket er en klinisk relevant forskel (MKRF ≥ 3 måneder). I studiet havde 84 pct. af patienterne tidligere modtaget behandling med trastuzumab enten for tidlig eller metastatisk brystkræft.

HER2CLIMB viser, at tillæg af tucatinib til capecitabin og trastuzumab øger median OS med 5,5 måneder (24,7 vs 19,2 måneder), hvilket er en signifikant og klinisk relevant forskel opgjort efter næsten 30 måneder. Patienterne skulle tidligere have modtaget behandling med trastuzumab, pertuzumab og T-DM1 for tidlig og/eller metastatisk brystkræft.

Vurdering af OS

For *førstelinjebehandling* ses en markant forbedret OS ved behandling ved kombinationen af docetaxel og pertuzumab + trastuzumab ved langtidsopfølgning op til 8 år.

For *andenlinjebehandling* ses, at T-Dxd forlænger patienternes median OS sammenlignet med TDM-1.

For *tredjelinjebehandling* ses, at T-DM1 forlænger patienternes median OS sammenlignet med capecitabin og lapatinib. Yderligere kan tillæg af tucatinib til capecitabin og trastuzumab forlænge patienternes OS.

Progressionsfri overlevelse (PFS) (vigtigt)

PFS bliver anvendt til at vurdere, hvor lang tid der går, inden patienternes sygdom udvikler sig. PFS er defineret som tiden fra randomisering til første dokumentation af progression eller dødsfald.



PFS kan være et surrogatmål for overlevelse og er derfor et vigtigt effektmål.

For klinisk spørgsmål 2a, 2b og 2c opgøres PFS som forskel i median, se Tabel 4-14, Tabel 4-16 og Tabel 4-17. MKRF varierer afhængig af behandlingslinje: ≥ 5 måneder ved førstelinjebehandling og ≥ 3 måneder ved anden- og tredjelinjebehandling.

Tabel 4-13. Resultater for PFS (metastatisk, førstelinjebehandling)

Studie	Opfølgningstid (median)	Median (95 % CI) Intervention vs. Komparator	HR (95 % CI)*	Absolut forskel i median
CLEOPATRA, [9]	Intervention: 99,9 måneder Komparator: 98,7 måneder	Docetaxel og pertuzumab + trastuzumab: 18,7 måneder (17; 22) Docetaxel og trastuzumab + placebo: 12,4 måneder (10; 14)	HR = 0,69 (0,59; 0,81) *	6,3 måneder

*Signifikant forskel ($p < 0,05$)

CLEOPATRA viser en signifikant og klinisk relevant PFS-gevinst på 6,3 måneder (MKRF ≥ 5 måneder) ved tillæg af pertuzumab til docetaxel og trastuzumab (18,7 vs 12,4 måneder) som førstelinjebehandling.

Tabel 4-14. Resultater for PFS (metastatisk, andenlinjebehandling)

Studie	Opfølgningstid (median)	Median (95 % CI) Intervention vs. Komparator	HR (95 % CI) *	Absolut forskel i median
DESTINY-Breast03, [13]	ITT: 41 måneder	T-Dxd: 29 måneder (23,7; 40,0) TDM-1: 7,2 måneder (6,8; 8,3)	HR = 0,30 (0,24; 0,38) *	21,8 måneder

*Signifikant forskel ($p < 0,05$)

I DESTINY-Breast03 ses en signifikant og klinisk relevant forlængelse af tiden til progression på 21,8 måneder ved behandling med T-Dxd (29 måneder) sammenlignet med TDM-1 (7,1 måneder).



Tabel 4-15. Resultater for PFS (metastatisk, tredje linjebehandling)

Studie	Opfølgningstid (median)	Median (95 % CI) Intervention vs. Komparator	HR (95 % CI) *	Absolutte forskelle i median
EMILIA, [10]	ITT: Ca. 13 måneder	TDM-1: 9,6 måneder Capecitabin og lapatinib: 6,4 måneder.	HR=0,65 (0,55; 0,77) *	3,2 måneder
HER2CLIMB, [11]	ITT: 29,6 måneder	Capecitabin og tucatinib + trastuzumab: 7,6 måneder (6,9; 8,3) Capecitabin og trastuzumab + placebo: 4,9 måneder (4,1; 5,6)	HR=0,57 (0,47; 0,70) *	2,7 måneder

*Signifikant forskel ($p < 0,05$)

I EMILIA ses, at TDM-1 forlænger tiden til progression med 3,2 måneder sammenlignet med capecitabin og lapatinib (9,6 versus 6,4 måneder), hvilket er en signifikant og klinisk relevant forbedring (MKRF ≥ 3 måneder) ved opfølgning efter 13 måneder.

I HER2CLIMB er forskellen i median PFS på 2,7 måneder (7,6 vs 4,9 måneder), hvilket er signifikant, men ikke klinisk relevant, da MKRF er sat til mindst 3 måneder.

Vurdering af PFS

Resultaterne for PFS understøtter generelt resultaterne for OS ved behandling af metastatisk sygdom.

For *førstelindebehandling* ses en PFS-gevinst ved behandling med docetaxel og pertuzumab + trastuzumab sammenlignet med docetaxel og trastuzumab + placebo.

For *andenlinjebehandling* ses samme resultater som for OS, dvs., at T-Dxd giver en PFS-gevinst sammenlignet med TDM-1.

For *tredjelinjebehandling* ses, at TDM-1 forbedrer patienternes PFS sammenlignet med capecitabin og lapatinib. Tillæg af tucatinib til capecitabin og trastuzumab giver en signifikant, men ikke klinisk relevant forbedring af PFS.

Objektiv responsrate (ORR) (vigtigt)

ORR kan indirekte afspejle lindring af tumorbyrden efter en given behandling og er derfor et vigtigt effektmål.



For klinisk spørgsmål 2a, 2b og 2c opgøres ORR som, hvor mange patienter, der ved en given behandling, opnår enten partielt (PR) eller komplet respons (CR), se Tabel 4-17, Tabel 4-19 og Tabel 4-20. MKRF er sat til ≥ 10 %-point.

Tabel 4-16. Resultater for ORR (metastatisk, førstelinjebehandling)

Studie	Rate (n/N) Intervention vs. Komparator	Absolut forskel (95 % CI)*
CLEOPATRA, [9]	Docetaxel og pertuzumab + trastuzumab: 68,4 % (275/402) Docetaxel og trastuzumab + placebo: 57,4 % (233/406)	11 %-point (4,4; 17,6) *

*Signifikant forskel ($p < 0,05$)

I CLEOPATRA observeres en signifikant effekt på ORR ved tillæg af pertuzumab til docetaxel og trastuzumab. Den absolutte forskel er på 11 %-point (68,4 % vs 57,4 %), hvilket vurderes som en klinisk relevant forskel (MKRF ≥ 10 %-point).

Tabel 4-17. Resultater for ORR (metastatisk, andenlinjebehandling)

Studie	Rater (n/N) Intervention vs. Komparator	Absolut forskel (95 % CI)*
DESTINY-Breast03, [13]	T-Dxd: 78,9 % (206/261) DM-1: 39,9 % (105/263)	39,0 %-point (31,3; 46,7) *

*Signifikant forskel ($p < 0,05$)

DESTINY-Breast03 viser resultatet en markant forskel i ORR mellem T-Dxd (78,9 %) og TDM-1 (39,9 %). Forskellen på 39,0 %-point er signifikant og klinisk relevant.

Tabel 4-18. Resultater for ORR (metastatisk, tredje linjebehandling)

Studie	Rater (n/N) Intervention vs. Komparator	Absolutte forskelle (95 % CI)*
EMILIA, [10]	TDM-1: 43,6 % (216/495) Capecitabin og lapatinib: 30,8 % (153/495)	12,8 %-point (6,8; 18,8) *
HER2CLIMB, [11]	Capecitabin og tucatinib + trastuzumab: 40,5 % (166/410) Capecitabin og trastuzumab + placebo: 22,8 % (46/202)	17,7 %-point (10,2; 25,2) *

*Signifikant forskel ($p < 0,05$)

I EMILIA ses en statistisk signifikant og klinisk relevant absolut forskel i ORR på 12,8 %-point mellem TDM-1 (43,6 %) og capecitabin og lapatinib (30,8 %).



I HER2CLIMB opnår hhv. 40,5 % (capecitabin og tucatinib + trastuzumab) og 22,8 % (capecitabin og trastuzumab + placebo) partielt eller komplet respons svarende til en absolut forskel på 17,7 %-point, som er statistisk signifikant og klinisk relevant.

Vurdering af ORR

I de studier om metastatisk brystkræft, der har inkluderet ORR, ses signifikante og klinisk relevante forskelle, som understøtter resultaterne for OS og PFS.

For *førstelinjebehandling* ses en højere andel, der opnår ORR ved tillæg af pertuzumab til docetaxel og trastuzumab.

For *andenlinjebehandling* opnår dobbelt så mange ORR ved behandling med T-DxD sammenlignet med TDM-1.

For *tredjelinjebehandling* ses de højeste ORR for T-DM1 og for tucatinib i tillæg capecitabin og trastuzumab.

Uønskede hændelser, inkl. toksicitet (kritisk)

Uønskede hændelser er et kritisk effektmål, da det indikerer, hvor godt patienterne tolererer behandlingen.

Behandlingsophør pga. uønskede hændelser

Effektmålet opgøres som andel patienter, der ophører behandlingen pga. uønskede hændelser, se Tabel 4-20, Tabel 4-21 og Tabel 4-22. MKRF er sat til ≥ 5 %-point.

Tabel 4-19. Resultater for behandlingsophør pga. uønskede hændelser (metastatisk, førstelinjebehandling)

Studie	Rater (n/N)	Absolut forskel (95 % CI)*
	Intervention vs. Komparator	
CLEOPATRA, [9]	Docetaxel og pertuzumab + trastuzumab: 8,3 % (34/408)	2,5 %-point (-1,0; 6,1)
	Docetaxel og trastuzumab + placebo: 5,8 % (23/396)	

*Signifikant forskel ($p < 0,05$)

I CLEOPATRA er andelen, som ophører behandling pga. uønskede hændelser, på henholdsvis 8,3 % for docetaxel og pertuzumab + trastuzumab og 5,8 % for docetaxel og trastuzumab + placebo. Forskellen er ikke signifikant.

Tabel 4-20. Resultater for behandlingsophør pga. uønskede hændelser (metastatisk, andenlinjebehandling)

Studie	Rater (n/N)	Absolut forskel (95 % CI)*
	Intervention vs. Komparator	
DESTINY-Breast03, [13]	T-Dxd: 24,5 % (63/257)	14,2 %-point (7,7; 20,6) *
	TDM-1: 10,3 % (27/261)	



*Signifikant forskel ($p < 0,05$)

I DESTINY-Breast03 er andelen af behandlingsophør pga. uønskede hændelser 14,2 %-point højere for T-Dxd (24,5 %) sammenlignet med TDM-1 (10,3 %), hvilket er en signifikant og klinisk relevant forskel vurderet ud fra en MKRF på ≥ 5 %-point.

Tabel 4-21. Resultater for behandlingsophør pga. uønskede hændelser (metastatisk, tredje linjebehandling)

Studie	Rater (n/N)	Absolutte forskelle (95 % CI)*
	Intervention vs. Komparator	
EMILIA, [10]	TDM-1: 10 % (49/490)	1,4 %-point (-2,2; 5,0)
	Capecitabin og lapatinib: 8,6 % (42/488)	
HER2CLIMB, [11]	Capecitabin og tucatinib + trastuzumab: 12,9 % (52/404)	1,2 %-point (-4,4; 6,7)
	Capecitabin og trastuzumab + placebo: 11,7 % (23/197)	

*Signifikant forskel ($p < 0,05$)

I EMILIA observeres en mindre forskel i behandlingsophør pga. uønskede hændelser med 1,4 %-point færre behandlingsophør for capecitabin og lapatin (8,6 %) sammenlignet med TDM-1 (10 %). Forskellen er ikke signifikant.

I HER2CLIMB observeres en ikke signifikant forskel i behandlingsophør pga. uønskede hændelser (12,9 % vs 11,7 %).

Grad 3-4 uønskede hændelser

Effekt målet opgøres som andel patienter, der oplever en eller flere grad 3-4 uønskede hændelser, se Tabel 4-23 og Tabel 4-24. MKRF er sat til ≥ 10 %-point.

For førstelinjebehandling er den samlede andel med grad 3-4 uønskede hændelser ikke angivet i CLEOPATRA [9], men der er rapporteret flere alvorlige uønskede hændelser (*serious adverse events*) ved tillæg af pertuzumab til docetaxel og trastuzumab (andele på hhv. 36 % og 29 %).

Tabel 4-22. Resultater for grad 3-4 uønskede hændelser (metastatisk, andenlinjebehandling)

Studie	Rater (n/N)	Absolut forskel (95 % CI)*
	Intervention vs. Komparator	
DESTINY-Breast03, [13]	T-Dxd: 58,0 % (149/257)	5,9 %-point (-2,7; 14,4)
	TDM-1: 52,1 % (136/261)	

*Signifikant forskel ($p < 0,05$).



I DESTINY-Breast03 er andelene opgjort som grad 3-4 *treatment-emergent adverse events (TEAE)* og her er rapporteret hhv. 58 % for T-Dxd og 52,1 % for TDM-1. Forskellen er ikke signifikant.

Tabel 4-23. Resultater for grad 3-4 uønskede hændelser (metastatisk, tredje linjebehandling)

Studie	Rater (n/N)	Absolutte forskel (95 % CI)
	Intervention vs. Komparator	
EMILIA, [10]	TDM-1: 47,6 % (233/490)	-12,1 %-point (-18,3; -5,9)
	Capecitabin og lapatinib: 59,6 % (291/488)	
HER2CLIMB, [11]	Tucatinib + trastuzumab + capecitabin: 60,6 % (245/404)	9,4 %-point (0,92; 17,8)
	Trastuzumab + placebo + capecitabin: 51,3 % (101/197)	

*Signifikant forskel ($p < 0,05$)

I EMILIA ses en højere andel grad 3-4 uønskede hændelser for capecitabin og lapatinib sammenlignet med TDM-1 (59,6 % vs 47,6 %). Forskellen på 12,1 %-point er signifikant og klinisk relevant.

I HER2CLIMB oplever hhv. 60,6 % og 51,3 % af patienterne en eller flere uønskede hændelser af mindst grad 3, svarende til en absolut forskel på 9,4 %-point med flest uønskede hændelser i tucatinib-gruppen, som er en signifikant men ikke klinisk relevant vurderet ud fra MKRF på $10 \geq$ %-point.

Vurdering af uønskede hændelser

Opgørelse af uønskede hændelser varierer på tværs af de inkluderede studier, og det er ikke alle studier, som har opgjort andelen med grad 3-4 uønskede hændelser. Det er derfor også svært at sammenligne andele på tværs af studierne. Behandlingsophør pga. uønskede hændelser er opgjort i alle studier.

For *førstelindebehandling* er der rapporteret flere alvorlige uønskede hændelser ved tillæg af pertuzumab til docetaxel og trastuzumab, men der er ikke en signifikant forskel i behandlingsophør pga. uønskede hændelser.

For *andenlinjebehandling* oplever over halvdelen af patienterne mindst én grad 3-4 uønsket hændelse i det inkluderede studie. Forskellen i grad 3-4 *TEAE* er ikke signifikant forskellig for T-Dxd sammenlignet med TDM-1, men der observeres flere behandlingsophør pga. uønskede hændelser i T-Dxd gruppen.

For *tredjelinjebehandling* ses flere grad 3-4 uønskede hændelser ved capecitabin og lapatinib sammenlignet med TDM-1. Det afspejles dog ikke i flere behandlingsophør pga. uønskede hændelser. Tillæg af tucatinib til capecitabin og trastuzumab øger risikoen for uønskede hændelser af mindst grad 3.



4.4 Øvrige effektmål

Nedenfor er resultaterne af øvrige effektmål gennemgået samlet for klinisk spørgsmål 1 og 2.

Beskrivelse af bivirkningsprofiler

Den generelle bivirkningsprofil ved brug af de inkluderede lægemidler fremgår af produktresuméerne på [EMAs hjemmeside](#) og er opsummeret i nedenstående:

- Trastuzumab: Kardiell dysfunktion, infusionsrelaterede reaktioner, hæmatotoksicitet (specielt neutropeni), infektioner og pulmonale bivirkninger er blandt de mest alvorlige og/eller almindelige bivirkninger rapporteret ved anvendelse af trastuzumab (intravenøs og subkutan formulering). Skift fra intravenøs til subkutan formulering eller omvendt medfører ikke flere bivirkninger.
- Pertuzumab: De hyppigste bivirkninger (som optræder hos mere end 3 ud af 10 patienter) ved pertuzumab, når det kombineres med trastuzumab og kemoterapi, er neutropeni, diarré, kvalme, opkastning, hårtab og træthed. Den hyppigste bivirkning (som optræder hos mere end 1 ud af 10 patienter) er neutropeni, med eller uden feber.
- Pertuzumab + trastuzumab (s.c.): De mest almindelige bivirkninger (≥ 30 %) hos patienter behandlet med pertuzumab + trastuzumab (s.c.) eller intravenøs pertuzumab i kombination med trastuzumab og kemoterapi er alopeci, diarré, kvalme, anæmi, asteni og artralgi. De mest almindelige alvorlige bivirkninger (SAE) (≥ 1 %) er febril neutropeni, hjertesvigt, feber, neutropenisk sepsis, nedsat neutrofil tal og lungebetændelse. Sikkerhedsprofilen for pertuzumab + trastuzumab (s.c.) er generelt i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil for intravenøs pertuzumab i kombination med trastuzumab, med en yderligere bivirkning af injektionsstedreaktioner (15,3 % vs. 0,4 %).
- TDM-1: De hyppigste bivirkninger (som kan forekomme hos mere end 25 % af patienterne) er kvalme, træthed og hovedpine. De hyppigste alvorlige bivirkninger er blødning, feber, vejrtrækningsbesvær (dyspnø), muskel- og ledsmerter, trombocytopeni, mavesmerter og opkastning.
- Neratinib: De hyppigste bivirkninger er diarré, som forekommer hos næsten alle patienter. Andre almindelige bivirkninger (som kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter) er kvalme, opkastning, træthed, mavesmerter, udslæt, nedsat appetit, betændelse i mundslimhinden og muskelspasmer. De hyppigste alvorlige bivirkninger er diarré og opkastning.
- Lapatinib: Sikkerheden ved lapatinib er blevet undersøgt som monoterapi eller i kombination med capecitabin, trastuzumab og letrozol. De almindeligste bivirkninger (> 25 %) er gastrointestinale hændelser (f.eks. diarré, kvalme og opkastning) samt udslæt. Palmoplantar erytrodysestesi (PPE) er også almindeligt (> 25 %), når lapatinib administreres i kombination med capecitabin. Der er ikke rapporteret om yderligere bivirkninger forbundet med lapatinib i kombination med trastuzumab.
- T-Dxd: De mest almindelige grad 3 eller 4 bivirkninger (≥ 5 %) på tværs af kliniske studier er neutropeni (18,0 %), anæmi (10,5 %), træthed (7,8 %), leukopeni (6,0 %) og trombocytopeni (5,4 %). Grad 5 bivirkninger ses hos 1,4 % af patienterne, inklusive ILD/pneumonitis (1,1 %). Dosisafbrydelser som følge af bivirkninger forekommer hos ca. 1 ud af 3 patienter i behandling med T-Dxd.



- **Tucatinib:** De mest almindeligt indberettede grad 3 og 4 bivirkninger (≥ 5 %) under behandling er diarré (13 %), forhøjet ALAT (6 %) og forhøjet ASAT (5 %). Alvorlige bivirkninger ses hos 29 % af patienter, der blev behandlet med tucatinib, og disse omfatter diarré, opkastning og kvalme.

Livskvalitet (vigtigt)

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

Vurdering af livskvalitet

Nedenfor er opsummeret resultater vedrørende livskvalitet i de studier, hvor effektmålet indgår:

APHINITY: Tilføjelsen af pertuzumab til trastuzumab og adjuverende kemoterapi påvirkede ikke patienternes evne til at udføre daglige aktiviteter i en negativ retning. Patientrapporteret diarré forværredes under taxan-behandling i begge arme og fortsatte under HER2-måltrettet behandling i pertuzumab-armen [14].

CLEOPATRA: Pertuzumab i kombination med trastuzumab og docetaxel havde ingen negativ effekt på overordnet helbredsrelateret livskvalitet og kunne forlænge tiden til forværring af de brystkræftspecifikke symptomer [15].

EMILIA: Ændringerne i helbredsrelateret livskvalitet var minimale i begge behandlingsarme (TDM-1 vs. capecitabin og lapatinib) [16].

DESTINY-Breast03: Helbredsrelateret livskvalitet blev opretholdt under behandling i begge grupper (T-DXd vs T-DM1) [17].

HER2CLIMB: Helbredsrelateret livskvalitet blev bevaret for patienter, der blev behandlet med tucatinib + trastuzumab og capecitabin, og opretholdt i længere tid med tucatinib-behandling end uden blandt patienter med hjernemetastaser [18].

Samlet set observeres få forskelle i patienternes livskvalitet mellem de inkluderede lægemidler.

4.4.1 Behandling af hjernemetastaser blandt patienter med HER2+ brystkræft

I litteratursøgningen er der identificeret en række analyser af subpopulationen med hjernemetastaser i de kliniske studier, der indgår i evidensgennemgang, samt en række øvrige studier, der belyser tilbagefald og risikoen for hjernemetastaser blandt patienter med HER2+ brystkræft og hjernemetastaser.

Tilbagefald efter adjuverende behandling (tidlig brystkræft)

Overordnet ligger incidensen af hjernemetastaser efter adjuverende trastuzumab på ca. 2,5 %. Det skal sammenholdes med, at ca. 90 % af patienterne er uden tilbagefald efter 5 år, jf. 4.2.1.



I *HERA* lå incidensen af hjernemetastaser, som første tilfælde af tilbagefald, på samme niveau blandt patienter, der fik trastuzumab (2,2 %) og i observationsgruppen (1,9 %) efter 48,4 måneder [19].

I *APHINITY* fik 1,9 % af patienterne hjernemetastaser efter 3 år i begge behandlingsarme (adjuverende kemoterapi og trastuzumab +/- pertuzumab) [20].

I *KATHERINE* fik hhv. 4,3 % i trastuzumab-armen og 5,9 % i TDM-1 armen hjernemetastaser inden for 3 år. Den højere andel kan forklares med, at studiet inkluderer høj-risiko patienter uden patologisk komplet respons på neoadjuverende behandling [20].

I *ExteNET*, hvor 26 % af patienterne havde modtaget neoadjuverende behandling, lå andelen af hjernemetastaser på henholdsvis 1,3 % i neratinib-armen og 1,8 % i placebo-armen efter 5 år [20].

Risikoen for hjernemetastaser ved metastatisk sygdom og behandling heraf

Andelen af patienter med metastatisk HER2+ brystkræft, som udvikler hjernemetastaser, er estimeret op til 50 % [20,21].

Et prospektivt kohortestudie med 1.012 patienter med nylig diagnosticeret metastatisk brystkræft viser, at behandling med trastuzumab, kemoterapi og operation hver for sig er forbundet med forlænget overlevelse for patienter efter diagnose af hjernemetastaser [20].

I *CLEOPATRA* blev patienter med hjernemetastaser ekskluderet ved baseline. Incidensen af hjernemetastaser, som første tilfælde af tilbagefald, var ens i de to arme: Hhv. 13,7 % (docetaxel og pertuzumab + trastuzumab) og 12,6 % (docetaxel og placebo + trastuzumab). Median tid til udvikling af første tilbagefald lå på hhv. 15 måneder og 11,9 måneder. Median OS var forlænget, men forskellen var ikke signifikant ved tillæg af pertuzumab til docetaxel og trastuzumab for patienter med hjernemetastaser: Hhv. 34,4 måneder og 26,3 måneder (HR = 0,66. 95% CI: 0,39–1,11) [22]. Sammenlignet med ITT-populationen i *CLEOPATRA* var median OS kortere for patienter, der udviklede hjernemetastaser, jf. Tabel 4-11.

I både *DESTINY-Breast02* og *DESTINY-Breast03* var T-Dxd forbundet med bedre kliniske resultater for patienter med hjernemetastaser (PFS, ORR og reduktion i CNS-sygdom) sammenlignet med komparator-grupperne (capecitabin og trastuzumab/lapatinib i *DESTINY-Breast02* og TDM-1 i *DESTINY-Breast03*) [23].

I en samlet analyse af studierne *DESTINY-Breast01*, *02* og *03* havde 148 patienter ud af 703 patienter (21 %) behandlet med T-Dxd hjernemetastaser ved baseline. Det tilsvarende gjaldt for 83 ud af 382 patienter (22 %) i komparator-grupperne [25]. Den intrakranielle ORR var i T-Dxd-armene på 45,2 % for patienter med behandlede/stabile hjernemetastaser vs. 27,6% i komparatorarmene. For ubehandlede/aktive hjernemetastaser lå den i T-Dxd-armene på 45,5 % vs. 12% i komparator-armen. Den intrakranielle PFS var i T-Dxd-armene for patienter med behandlede/stabile på 12,3 måneder vs. 8,7 måneder i komparator-armene. For ubehandlede/aktive hjernemetastaser lå den i T-Dxd-armene på 18,5 måneder vs. 4 måneder i komparator-



armene. Median OS var ikke nået for den samlede T-DXd-gruppe, men var nået for ubehandlede/aktive hjernemetastaser med en median på 30,2 måneder. For komparator-armene lå den på 18,8 måneder. Lægemedelrelaterede (T-DXd) behandlingskrævende bivirkninger (*drug-related treatment-emergent adverse events*) grad 3 forekom hos 43,2% af patienter med hjernemetastaser og 46,4% uden hjernemetastaser.

I *HER2CLIMB* indgik 291 patienter med hjernemetastaser ved baseline, hhv. 48 % i interventionsarmen (capecitabin og tucatinib + trastuzumab) og 46 % i komparatorarmen (capecitabin og trastuzumab). Resultaterne viser en forbedret median CNS-PFS på 9,9 måneder i interventionsarmen sammenlignet med 4,2 måneder i komparatorarmen. Tilsvarende lå median OS på hhv. 18,1 måneder og 12,0 måneder, hvilket er kortere end i ITT-populationen, Tabel 4-13. ORR var signifikant højere ved tillæg af tucatinib til capecitabin og trastuzumab: 47,3 % versus 20,0 % [24].

Overordnet viser de RCT, der indgår i evidensgennemgangen, de samme resultater for patienter med hjernemetastaser som for ITT-populationer angående hvilke lægemidler, der er mest effektivt kan nedsætte sygdomsbyrden og/eller forlænge tiden til progression eller død. Der er derfor ikke fundet noget evidens, som underbygger anderledes behandling af subpopulationen.

Jf. [DMCGs](#) kliniske retningslinjer anbefales, at man forsætter den systemiske behandling af den perifere sygdom, så længe det er klinisk meningsfuldt, uafhængig af udviklingen af hjernemetastaser. Valg af systemisk behandling kan også afspejle, om der ønskes et respons i CNS eksempelvis ved behandling med T-DXd eller tucatinib.

4.5 Kvalitetsvurdering af evidensen

I dette afsnit gennemgås kvalitetsvurderingen af evidensen med henblik på at vurdere, hvilke forbehold og usikkerheder, der er bag Medicinrådets samlede vurdering af lægemidlerne.

Risk of bias

Risk of bias for de inkluderede RCTs er vurderet vha. [Cochrane Risk of bias tool 2.0](#). De fuldstændige vurderinger og begrundelser kan ses i Bilag 4: Risiko for bias.

Medicinrådet vurderer, at tre (*APHINITY*, *CLEOPATRA* og *HER2CLIMB*) ud af ni RCT har en overordnet lav risiko for bias, da alle eller de fleste domæner har lav risiko for bias.

I fire studier (*NEOSPHERE*, *KATHERINE*, *EMILIA* og *DESTINY-Breast03*) er der forbehold i vurderingen af risiko for bias på grund af open label designet, hvor både patienter og behandlere har kendt allokeringen. To studier (*HERA* og *ExteNET*) vurderes til at have en høj risiko for bias, da der er identificeret flere usikkerheder i studierne design og gennemførelse, som kan have påvirket studierne resultater.

Medicinrådet har anvendt eksisterende kvalitetsvurderinger af de inkluderede RCT, hvor muligt. For de resterende studier har Medicinrådet foretaget en kvalitetsvurdering i forbindelse med denne evidensgennemgang.



Udover kvaliteten af de inkluderede studier er den væsentlige usikkerhed i evidensgennemgangen, at den primært baseres på kvalitative sammenligninger af lægemidler fra få studier, som ikke er helt sammenlignelige angående populationer og interventioner. Desuden er der heller ikke foretaget en systematisk litteraturgennemgang af hele området, da fokus har ligget på studier, der er vurderet af Medicinrådet eller indgår i RADS vejledningen, som de nuværende anbefalinger bygger på.

4.6 Vurdering af ligestilling af lægemidlerne

I nedenstående afsnit er det beskrevet, hvordan resultaterne vedr. effekt og sikkerhed samt andre overvejelser er anvendt til at vurdere, om og hvilke lægemidler, som kan ligestilles for hvert kliniske spørgsmål.

Medicinrådets indplacering af lægemidlerne for klinisk spørgsmål 1 og 2 fremgår af dokumentet *"Opsummering af evidensgennemgangen vedrørende lægemidler til HER2-positiv brystkræft (version 1.0)"*, som er tilgængelig via Medicinrådets [hjemmeside](#).

Her er det eller de bedste behandlingsalternativer angivet i kategorien "Anvend", mens eventuelle øvrige lægemidler er kategoriseret som enten "Overvej", "Anvend ikke rutinemæssigt" eller "Anvend ikke", hvilket er uddybet i opsummeringen.

Tidlig HER2+ brystkræft

Neoadjuverende behandling

For neoadjuverende behandling er det tidligere påvist, at trastuzumab i kombination med kemoterapi er mere effektiv end kemoterapi alene for opnåelse af pCR [25]. I NOAH studiet af ses yderligere en gunstig effekt på *event-free survival* og OS ved trastuzumab i kombination med kemoterapi [26].

Resultaterne fra det RCT, som indgår i denne evidensgennemgang, viser yderligere en effekt ved tillæg af pertuzumab til docetaxel og trastuzumab. Det ses særligt ved opnåelse af pCR, hvor en markant højere andel opnår dette ved docetaxel og pertuzumab + trastuzumab sammenlignet med øvrige kombinationer af docetaxel/pertuzumab/trastuzumab uden at medføre flere uønskede hændelser.

For klinisk spørgsmål 1a vurderer Medicinrådet derfor, at pertuzumab + trastuzumab (i kombination med neoadjuverende kemoterapi) er det bedste behandlingsalternativ.

Adjuverende behandling

Tidligere studier har vist, at adjuverende trastuzumab i kombination med kemoterapi er mere effektiv med hensyn til opnåelse af OS end kemoterapi alene [25].

Resultaterne fra evidensgennemgangen viser yderligere, at adjuverende trastuzumab forlænger patienternes DFS og OS efter adjuverende kemoterapi. Overordnet ses ingen klinisk relevant merværdi ved tillæg af pertuzumab til adjuverende trastuzumab og kemoterapi.



For patienter, som ikke opnår komplet respons på neoadjuverende behandling, ses en forbedring både i OS og DFS ved TDM-1 sammenlignet med trastuzumab. TDM-1 er dog også forbundet med flere grad 3-4 uønskede hændelser.

Neratinib viser ingen klinisk relevante forbedringer sammenlignet med placebo, men medfører flere grad 3-4 uønskede hændelser.

For klinisk spørgsmål 1b vurderer Medicinrådet, at pertuzumab + trastuzumab og trastuzumab i kombination med adjuverende kemoterapi er ligeværdige behandlingsalternativer. For patienter, som ikke opnår komplet respons på neoadjuverende behandling, er TDM-1 det bedste behandlingsalternativ, mens adjuverende trastuzumab anbefales ved komplet respons på neoadjuverende behandling.

Metastatisk brystkræft

Metastatisk sygdom førstelinjebehandling

Der er evidens for, at patienter med HER2+ metastatisk brystkræft i *førstelinjebehandling* har gavn af trastuzumab i tillæg til kemoterapi herunder på OS [26].

Vinorelbin anbefales i stedet for docetaxel som kemoterapi, da det er forbundet med færre grad 3-4 uønskede hændelser og færre behandlingsophør pga. uønskede hændelser. Dette på baggrund af et RCT af docetaxel og trastuzumab vs vinorelbin og trastuzumab som førstelinjebehandling, som viser ingen signifikante forskelle i PFS og OS [27].

Resultaterne fra det RCT, der indgår i evidensgennemgangen, viser yderligere en forbedring i OS, PFS og ORR ved tillæg af pertuzumab til docetaxel og trastuzumab.

For klinisk spørgsmål 2a vurderer Medicinrådet, at pertuzumab + trastuzumab (i kombination med kemoterapi) er det bedste behandlingsalternativ i førstelinje.

For patienter, som også er hormonreceptorpositive (ER+), og som vurderes ikke at kunne tåle kemoterapi, kan pertuzumab + trastuzumab eller trastuzumab anvendes i kombination med endokrinbehandling (AI). Dette er undersøgt i PERTAIN studiet for patienter med HER2+ og ER+ metastatisk brystkræft, som ikke tidligere har modtaget HER2-rettet behandling [28]. Ved opfølgning efter ca. 6 år var der ikke en signifikant forskel i OS mellem grupperne (AI (anastrozol eller letrozol) og pertuzumab + trastuzumab vs AI og trastuzumab) hverken ITT-populationen eller i subpopulationen, som ikke fik samtidig kemoterapi. Der observeres dog en højere median OS ved tillæg af pertuzumab til AI og trastuzumab i subpopulation, der ikke havde modtaget kemoterapi, sammenlignet med ITT-populationen (64,5 mdr. vs. 60,2 mdr.).

Metastatisk sygdom andenlinjebehandling

For *andenlinjebehandling* ses, at T-DXd giver bedre resultater for OS, PFS og ORR sammenlignet med TDM-1. Forskellen i grad 3-4 TEAE er ikke signifikant forskellig for T-DXd sammenlignet med TDM-1, men der observeres flere behandlingsophør pga. uønskede hændelser for T-DXd. T-DXd giver lidt flere og sværere bivirkninger end den



nuværende behandling, herunder øget risiko for at udvikle lungesygdommen ILD, jf. Beskrivelse af bivirkningsprofiler.

For klinisk spørgsmål 2b vurderer Medicinrådet, at T-Dxd er det bedste behandlingsalternativ.

Metastatisk sygdom – tredjelinjebehandling

For *tredjelinjebehandling* og frem kan tillæg af tucatinib til capecitabin og trastuzumab forlænge patienternes OS og forbedre ORR. Tillæg af tucatinib medfører dog også flere uønskede hændelser af mindst grad 3. Kombinationsbehandlingen er relevant for patienter, som tidligere er progredieret på taxanbaseret kemoterapi eller vinorelbine i førstelinje.

TDM-1 viser også bedre resultater for OS og PFS sammenlignet med capecitabin og lapatinib, samtidig med at der er færre grad 3-4 uønskede hændelser ved behandling med TDM-1.

4.7 Klinisk sammenligningsgrundlag

For lægemidler indplaceret i kategorien "Anvend" har Medicinrådet udarbejdet et klinisk sammenligningsgrundlag, der viser, hvilke doser og behandlingsvarigheder det er relevant at sammenligne.

Det kliniske sammenligningsgrundlag fremgår af dokumentet "*Opsummering af evidensgennemgangen vedrørende lægemidler til HER2-positiv brystkræft (version 1.0)*", som er tilgængelig via Medicinrådets [hjemmeside](#).

4.8 Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler

4.8.1 Patientværdier og præferencer

Patientpræferencer har ikke påvirket indplaceringen af lægemidlerne. Patientpræferencer kan være betydende for, hvis alternativer til førstevalget vælges, fx pga. forskellige bivirkningsprofiler.

5. Kriterier for anvendelse

Kriterier for opstart af behandling, seponering eller dosisjustering og monitorering kan ses i dokumentet "*Opsummering af evidensgennemgangen vedrørende lægemidler til HER2-positiv brystkræft (version 1.0)*", som er tilgængelig via Medicinrådets [hjemmeside](#).



6. Referencer

1. NORDCAN (Database med kræftstatistik). Kræftstatistik: Nøgetal og figurer_brystkræft. 2023;
2. DBCG kvalitetsdatabase for Brystkræft National årsrapport 2022 [internet]. 2023. Tilgængelig fra: <https://www.dbcg.dk/kvalitetsdatabasen/rapporter>
3. Johnson KCC, Ni A, Quiroga D, Pariser AC, Sudheendra PK, Williams NO, et al. The survival benefit of adjuvant trastuzumab with or without chemotherapy in the management of small (T1mic, T1a, T1b, T1c), node negative HER2+ breast cancer. *Npj Breast Cancer*. 2024;10(1):1–8.
4. Pedersen RN, Mellemkjær L, Ejlersen B, Nørgaard M, Cronin-Fenton DP. Mortality After Late Breast Cancer Recurrence in Denmark. *J Clin Oncol*. 2022;40(13):1450–63.
5. 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. *The Lancet*. 2017;389(10075):1195–205.
6. Loibl S, Jassem J, Sonnenblick A, Parlier D, Winer E, Bergh J, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer in the APHINITY Trial: Third Interim Overall Survival Analysis With Efficacy Update. *J Clin Oncol*. 2024;42(31):3643–51.
7. Loibl S, Mano MS, Untch M, Huang C-S, Mamounas EP, Wolmark N, et al. Phase III study of adjuvant ado-trastuzumab emtansine vs trastuzumab for residual invasive HER2-positive early breast cancer after neoadjuvant chemotherapy and HER2-targeted therapy: KATHERINE final IDFS and updated OS analysis. *San Antonio Breast Cancer Symp*. 2023;
8. Holmes FA, Moy B, Delaloge S, Chia SKL, Ejlersen B, Mansi J, et al. Overall survival with neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Eur J Cancer*. 2023;184:48–59.
9. Swain SM, Miles D, Kim S-B, Im Y-H, Im S-A, Semiglazov V, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2020;21(4):519–30.
10. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2012;367(19):1783–91.
11. Curigliano G, Mueller V, Borges V, Hamilton E, Hurvitz S, Loi S, et al. Tucatinib versus placebo added to trastuzumab and capecitabine for patients with pretreated HER2+ metastatic breast cancer with and without brain metastases (HER2CLIMB): final overall survival analysis. *Ann Oncol*. 2022;33(3):321–9.



12. Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, Tseng L-M, Liu M-C, Lluch A, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(6):791–800.
13. Hurvitz SA, Hegg R, Chung W-P, Im S-A, Jacot W, Ganju V, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet.* 2023;401(10371):105–17.
14. Bines J, Clark E, Barton C, Restuccia E, Procter M, Sonnenblick A, et al. Patient-reported function, health-related quality of life, and symptoms in APHINITY: pertuzumab plus trastuzumab and chemotherapy in HER2-positive early breast cancer. *Br J Cancer.* 2021;125(1):38–47.
15. Cortés J, Baselga J, Im Y-H, Im S-A, Pivot X, Ross G, et al. Health-related quality-of-life assessment in CLEOPATRA, a phase III study combining pertuzumab with trastuzumab and docetaxel in metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2013;24(10):2630–5.
16. Welslau M, Diéras V, Sohn J-H, Hurvitz SA, Lalla D, Fang L, et al. Patient-reported outcomes from EMILIA, a randomized phase 3 study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus capecitabine and lapatinib in human epidermal growth factor receptor 2–positive locally advanced or metastatic breast cancer. *Cancer.* 2014;120(5):642–51.
17. Curigliano G, Dunton K, Rosenlund M, Janek M, Cathcart J, Liu Y, et al. Patient-reported outcomes and hospitalization data in patients with HER2-positive metastatic breast cancer receiving trastuzumab deruxtecan or trastuzumab emtansine in the phase III DESTINY-Breast03 study. *Ann Oncol.* 2023;34(7):569–77.
18. Preservation of quality of life in patients with human epidermal growth factor receptor 2–positive metastatic breast cancer treated with tucatinib or placebo when added to trastuzumab and capecitabine (HER2CLIMB trial) - ClinicalKey [internet]. [citeret 30. maj 2025]. Tilgængelig fra: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/playContent/1-s2.0-S0959804921003348?returnurl=https:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0959804921003348%3Fshowall%3Dtrue&referrer=>
19. Olson EM, Abdel-Rasoul M, Maly J, Wu CS, Lin NU, Shapiro CL. Incidence and risk of central nervous system metastases as site of first recurrence in patients with HER2-positive breast cancer treated with adjuvant trastuzumab. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2013;24(6):1526–33.
20. Brufsky AM, Mayer M, Rugo HS, Kaufman PA, Tan-Chiu E, Tripathy D, et al. Central Nervous System Metastases in Patients with HER2-Positive Metastatic Breast Cancer: Incidence, Treatment, and Survival in Patients from registHER. *Clin Cancer Res.* 2011;17(14):4834–43.
21. Hurvitz SA, O'Shaughnessy J, Mason G, Yardley DA, Jahanzeb M, Brufsky A, et al. Central Nervous System Metastasis in Patients with HER2-Positive Metastatic Breast Cancer: Patient Characteristics, Treatment, and Survival from SystHERs. *Clin Cancer Res.* 2019;25(8):2433–41.



22. Swain SM, Baselga J, Miles D, Im Y-H, Quah C, Lee LF, et al. Incidence of central nervous system metastases in patients with HER2-positive metastatic breast cancer treated with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel: results from the randomized phase III study CLEOPATRA. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2014;25(6):1116–21.
23. André F, Cortés J, Curigliano G, Modi S, Li W, Park YH, et al. A pooled analysis of trastuzumab deruxtecan in patients with human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive metastatic breast cancer with brain metastases. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2024;35(12):1169–80.
24. Lin NU, Borges V, Anders C, Murthy RK, Paplomata E, Hamilton E, et al. Intracranial Efficacy and Survival With Tucatinib Plus Trastuzumab and Capecitabine for Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer With Brain Metastases in the HER2CLIMB Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2020;38(23):2610–9.
25. bgn-anti-her2-feb-2016.pdf [internet]. [citeret 23. maj 2025]. Tilgængelig fra: <https://rads.dk/media/2121/bgn-anti-her2-feb-2016.pdf>
26. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *The Lancet*. 2010;375(9712):377–84.
27. Andersson M, Lidbrink E, Bjerre K, Wist E, Enevoldsen K, Jensen AB, et al. Phase III randomized study comparing docetaxel plus trastuzumab with vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy of metastatic or locally advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: the HERNATA study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011;29(3):264–71.
28. Arpino G, de la Haba Rodríguez J, Ferrero J-M, De Plácido S, Osborne CK, Klingbiel D, et al. Pertuzumab, Trastuzumab, and an Aromatase Inhibitor for HER2-Positive and Hormone Receptor-Positive Metastatic or Locally Advanced Breast Cancer: PERTAIN Final Analysis. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2023;29(8):1468–76.
29. Piccart M, Procter M, Fumagalli D, de Azambuja E, Clark E, Ewer MS, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer in the APHINITY Trial: 6 Years' Follow-Up. *J Clin Oncol*. 2021;39(13):1448–57.



7. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende brystkræft	
Forperson	Indstillet af
Hanne Melgaard Nielsen <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for Klinisk Onkologi
Medlemmer	Udpeget af
Tamas Lörincz <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Martin Kreutzfeldt <i>Afdelingslæge</i>	Region Midtjylland
Jeanette Dupont Jensen <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Alexey Lodin <i>Afdelingslæge</i>	Region Sjælland
Maria Lendorf <i>Afdelingslæge</i>	Region Hovedstaden
Philip Hojrizi <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Marie Lund <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Iben Kümler (næstforperson) <i>Overlæge</i>	Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG)
Maria Kristina Gerlach <i>Overlæge</i>	Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG) - Patologiudvalget
Guri Spiegelhauer <i>Sygeplejerske</i>	Dansk Sygepleje Selskab
Nina Simone Valeska Grunow-Jensen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Marianne Johansson <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter



Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
1.0	18. juni 2025	Godkendt af Medicinrådet.



8. Bilag

Bilag 1: Søgestreng

Embase: Embase.com. Dato for søgning 19. september 2024

Tabel 8-1. APHINITY

ID	Search	Hits
#9	#4 NOT #6 AND [2021-2024]/py	13
#8	#4 NOT #6	40
#7	#4 AND #5	17
#6	'conference abstract'/de OR 'conference abstract':it	5223400
#5	('conference abstract'/de OR 'conference abstract':it) AND [2022-2024]/py	758815
#4	(#1 OR #2) NOT #3	107
#3	((pi NEXT/1 aphinity):ab) OR "conduct of the APHINITY":ab OR ((speaker NEXT/1 aphinity):ab) OR (('committee member' NEXT/1 aphinity):ab)	25
#2	aphinity:ti,ab	126
#1	nct01358877:ti,ab OR 'nct 01358877':ti,ab	21

PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>. Dato for søgning: 19. september 2024

Tabel 8-2. APHINITY

ID	Search	Hits
#3	Search: #1 AND #2 Sort by: Most Recent	14
#2	Search: ("2021/01/01"[Date - Create] : "3000"[Date - Create]) Sort by: Most Recent	5,835,150
#1	Search: nct01358877[tw] OR aphinity[tw] Sort by: Most Recent	36

Embase: Embase.com. Dato for søgning 20. september 2024



Tabel 8-3. CLEOPATRA

ID	Search	Hits
#8	#5 NOT #6 AND [2013-2024]/py	40
#7	#5 AND #6 AND [2022-2024]/py	9
#6	'conference abstract'/de OR 'conference abstract':it	5223422
#5	#1 OR #4	115
#4	#2 AND #3	106
#3	((metastatic OR advanced) NEAR/3 'breast cancer'):ti) AND pertuzumab:ti,ab AND trastuzumab:ti,ab AND docetaxel:ti,ab	279
#2	cleopatra:ti,ab	405
#1	'nct00567190':ti,ab OR 'nct 00567190':ti,ab	25

PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>. Dato for søgning: 20. september 2024

Tabel 8-4. CLEOPATRA

ID	Search	Hits
#7	Search: #5 AND #6 Sort by: Most Recent	53
#6	Search: 2013/01/01:3000/12/31[Date - Create] Sort by: Most Recent	15,410,026
#5	Search: #1 OR #4 Sort by: Most Recent	57
#4	Search: #2 AND #3 Sort by: Most Recent	55
#3	Search: pertuzumab[tw] OR trastuzumab[tw] AND docetaxel[tw] Sort by: Most Recent	1,114
#2	Search: cleopatra[tw] Sort by: Most Recent	250
#1	Search: NCT00567190[tw] Sort by: Most Recent	18

Embase: Embase.com. Dato for søgning 20. september 2024



Tabel 8-5. DESTINY-Breast03

ID	Search	Hits
#1	nct03529110:ti,ab OR 'nct 03529110':ti,ab	25
#2	destiny breast03':ti,ab OR (('destiny breast' NEXT/4 '03'):ti,ab)	87
#3	'destinybreast03':ti,ab	73
#4	#1 OR #2 OR #3	93
#5	(#1 OR #2 OR #3) AND [2023-2024]/py	67
#6	'conference abstract'/de OR 'conference abstract':it	5226778
#7	#5 AND #6	38
#8	#5 NOT #6	29

PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>. Dato for søgning: 22. september 2024

Tabel 8-6. DESTINY-Breast03

ID	Search	Hits
#5	Search: #3 AND #4 Sort by: Most Recent	19
#4	Search: 2023/01/01:3000/12/31[Date - Publication] Sort by: Most Recent	2,788,672
#3	Search: #1 OR #2 Sort by: Most Recent	30
#2	Search: "destiny breast03" OR "destiny breast03" Sort by: Most Recent	30
#1	Search: nct03529110[tw] Sort by: Most Recent	9

Embase: Embase.com. Dato for søgning 22. september 2024

Tabel 8-7. ExteNET

ID	Search	Hits
#6	#3 NOT #4 AND [2023-2024]/py	1



ID	Search	Hits
#5	#3 AND #4 AND [2022-2024]/py	31
#4	'conference abstract'/de OR 'conference abstract':it	5226778
#3	#1 OR #2	110
#2	extenet:ti,ab	110
#1	nct00878709:ti,ab OR 'nct 00878709':ti,ab	27

PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>. Dato for søgning: 22. september 2024

Tabel 8-8. ExteNET

ID	Search	Hits
#5	Search: #3 AND #4 Sort by: Most Recent	1
#4	Search: "2023/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication] Sort by: Most Recent	2,788,674
#3	Search: #1 OR #2 Sort by: Most Recent	28
#2	Search: extenet[tw] Sort by: Most Recent	28
#1	Search: "nct00878709" Sort by: Most Recent	7

Embase: Embase.com. Dato for søgning 22. september 2024

Tabel 8-9. EMILIA

ID	Search	Hits
#6	#3 NOT #4 AND [2012-2024]/py	38
#5	#3 AND #4 AND [2022-2024]/py	7
#4	'conference abstract'/de OR 'conference abstract':it	5226778
#3	#1 OR #2	92
#2	((emilia NEAR/4 (stud* OR trial*)):ti,ab) AND (trastuzumab:ti OR 't dm1':ti)	87



ID	Search	Hits
#1	nct00829166:ti,ab OR 'nct 00829166':ti,ab	8

PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>. Dato for søgning: 22. september 2024

Tabel 8-10. EMILIA

ID	Search	Hits
#5	Search: #3 AND #4 Sort by: Most Recent	32
#4	Search: "2012/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication] Sort by: Most Recent	16,052,809
#3	Search: #1 OR #2 Sort by: Most Recent	33
#2	Search: ("emilia study"[Title/Abstract:~4] OR "emilia trial"[Title/Abstract:~4]) AND ("trastuzumab"[Title] OR "T-dm1"[Title]) Sort by: Most Recent	30
#1	Search: "nct00829166" Sort by: Most Recent	4

Embase: Embase.com. Dato for søgning 21. september 2024

Tabel 8-11. HER2CLIMB

ID	Search	Hits
#6	#3 NOT #4 AND [2023-2024]/py	14
#5	#3 AND #4 AND [2023-2024]/py	22
#4	'conference abstract'/de OR 'conference abstract':it	5226778
#3	#1 OR #2	102
#2	her2climb:ti,ab	99
#1	nct02614794:ti,ab OR 'nct 02614794':ti,ab	25

PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>. Dato for søgning: 22. september 2024



Tabel 8-12. HER2CLIMB

ID	Search	Hits
#5	Search: #3 AND #4 Sort by: Most Recent	12
#4	Search: "2023/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication] Sort by: Most Recent	2,788,690
#3	Search: #1 OR #2 Sort by: Most Recent	23
#2	Search: HER2CLIMB[tiab] Sort by: Most Recent	22
#1	Search: "NCT02614794" Sort by: Most Recent	7

Embase: Embase.com. Dato for søgning 21. september 2024

Tabel 8-13. KATHERINE

ID	Search	Hits
#6	#3 NOT #4 AND [2023-2024]/py	3
#5	#3 AND #4 AND [2023-2024]/py	11
#4	'conference abstract'/de OR 'conference abstract':it	5226778
#3	#1 OR #2	74
#2	katherine:ti,ab AND ((adjuvant NEAR/4 (trastuzumab OR 'tdm1')):ti,ab)	73
#1	nct01772472:ti,ab OR 'nct 01772472':ti,ab	18

PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>. Dato for søgning: 22. september 2024

Tabel 8-14. KATHERINE

ID	Search	Hits
#7	Search: #5 AND #6 Sort by: Most Recent	3
#6	Search: "2023/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication] Sort by: Most Recent	2,788,690
#5	Search: #1 OR #4 Sort by: Most Recent	20



ID	Search	Hits
#4	Search: #2 AND #3 Sort by: Most Recent	19
#3	"adjuvant trastuzumab"[Title/Abstract:~4] OR "adjuvant T-DM1"[Title/Abstract:~4]	1,266
#2	Search: KATHERINE[tiab] Sort by: Most Recent	348

Embase: Embase.com. Dato for søgning 23. september 2024

Tabel 8-15. NeoSphere

ID	Search	Hits
#6	#3 NOT #4 AND [2016-2024]/py	23
#5	#3 AND #4 AND [2022-2024]/py	14
#4	'conference abstract'/de OR 'conference abstract':it	5226778
#3	#1 OR #2	135
#2	neosphere:ti,ab	134
#1	nct00545688:ti,ab OR 'nct 00545688':ti,ab	8

PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>. Dato for søgning: 23. september 2024

Tabel 8-16. NeoSphere

ID	Search	Hits
#5	Search: #3 AND #4 Sort by: Most Recent	22
#4	Search: "2016/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication] Sort by: Most Recent	11,979,695
#3	Search: #1 OR #2 Sort by: Most Recent	33
#2	Search: neosphere[tiab] Sort by: Most Recent	32
#1	Search: "nct00545688" Sort by: Most Recent	5



Embase: Embase.com. Dato for søgning 23. september 2024

Tabel 8-17. HERA

ID	Search	Hits
#8	#5 NOT #6 AND [2005-2024]/py	43
#7	#5 AND #6 AND [2022-2024]/py	2
#6	'conference abstract'/de OR 'conference abstract':it	5230123
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	69
#4	'big 0101':ti,ab	3
#3	hera:ti AND (trial:ti OR study:ti) AND 'breast cancer':ti	22
#2	('herceptin adjuvant' NEAR/5 (study OR trial)):ti,ab	53
#1	nct00045032:ti,ab OR 'nct 00045032':ti,ab	7

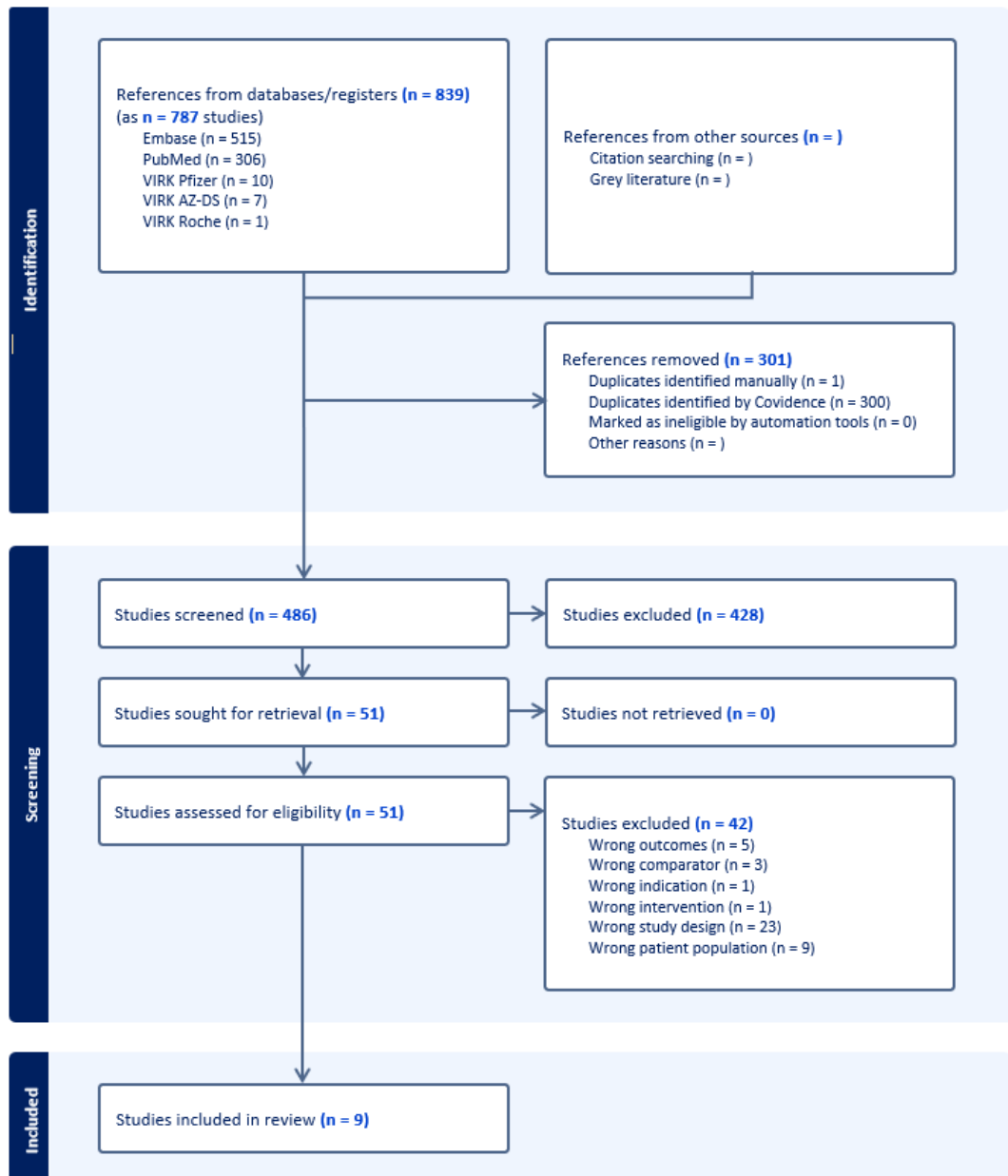
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>. Dato for søgning: 24. september 2024

Tabel 8-18. HERA

ID	Search	Hits
#6	Search: #4 AND #5 Sort by: Most Recent	41
#5	Search: "2005/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication] Sort by: Most Recent	21,355,245
#4	Search: #1 OR #2 OR #3 Sort by: Most Recent	43
#3	Search: hera[ti] AND (trial[ti] OR study[ti]) AND breast cancer[ti] Sort by: Most Recent	10
#2	Search: "herceptin adjuvant study"[Title/Abstract:~3] OR "herceptin adjuvant trial"[Title/Abstract:~3] Sort by: Most Recent	36
#1	Search: nct00045032 Sort by: Most Recent	10



Bilag 2: Prismadiagrammer





Bilag 3: Studie- og baselinekarakteristika for inkluderede studier

Tabel 8-19. Studie- og baselinekarakteristika (klinisk spørgsmål 1a: Neoadjuverende behandling)

Studie	Intervention (I)	Komparator (K)	Studiedesign	Population	Karakteristika
NEOSPHERE	Docetaxel og pertuzumab hver 3. uge i 4 serier	Interventionerne sammenlignes indbyrdes.	Open-label multicenter fase II RCT.	Voksne patienter med tidlig HER2+ operabel brystkræft, som ikke tidligere havde modtaget neoadjuverende behandling.	ITT = 417
NCT00545688	Docetaxel og trastuzumab hver 3. uge i 4 serier	Efter operation modtog alle patienterne adjuverende kemoterapi (3 serier) og trastuzumab i 1 år	16 centre fra 21 lande		Antal patienter i armene: 96:107:107:107
Gianni 2016 [12]	Pertuzumab + trastuzumab hver 3. uge i 4 serier				Alder (median): 49 år
	Docetaxel og pertuzumab + trastuzumab hver 3. uge i 4 serier				



Tabel 8-20. Studie- og baselinekarakteristika (klinisk spørgsmål 1b: Adjuverende behandling)

Studie	Intervention (I)	Komparator (K)	Studiedesign	Population	Karakteristika
HERA NCT00045032 Cameron, 2017 [5]	Trastuzumab hver 3. uge i op til 12 måneder eller 24 måneder.	Observation (ingen aktiv behandling efter kemoterapi)	Open-label multicenter fase III-RCT. 480 centre i 39 lande. Patienterne blev randomiseret 1:1:1	Voksne patienter med tidlig operabel HER2+ brystkræft, som havde afsluttet adjuverende kemoterapi.	ITT = 5.102 Alder (median): 49 år Alder (fordeling) I (12 mdr.): < 50 år: 884; > 50 år: 811 I: (24 mdr.): < 50 år: 884; > 50 år: 2.122 K: < 50 år: 378; > 50 år: 819
APHINITY NCT0135887 Loibl, 2024 [6]	Pertuzumab + trastuzumab hver 3. uge i op til i 12 måneder + Adjuverende kemoterapi (før eller samtidig med HER2-rettet behandling)	Trastuzumab + placebo hver 3. uge i op til 12 måneder + Adjuverende kemoterapi 8før eller samtidig med HER2-rettet behandling)	Dobbeltblindet, placebo-kontrolleret, multicenter fase III-RCT. 549 centre fra 43 lande, inkl. Danmark. Patienterne blev randomiseret 1:1	Voksne patienter med tidlig operabel HER2+ brystkræft, som var kandidater til adjuverende kemoterapi. <i>Protokollen blev ændret undervejs til kun at inkludere lymfeknudepositive patienter.</i>	ITT: 4.805 Alder median (range): I: 51 år (22-86) K: 51 år (18-85)



Studie	Intervention (I)	Komparator (K)	Studiedesign	Population	Karakteristika
KATHERINE NCT01772472 Loibl, 2023 [7]	Trastuzumab emtansin (TDM1) i 14 serier hver 3. uge	Trastuzumab i 14 serier hver 3. uge	Open-label multicenter fase III-RCT. 169 centre fra 28 lande. Patienterne blev randomiseret 1:1	Voksne patienter med tidlig HER2+ brystkræft og residual invasiv sygdom og/eller lymfeknudepositive efter neoadjuverende kemoterapi og trastuzumab	ITT: 1.486 Alder (median): 49 år Alder (fordeling): <40 år: 296 40-64 år: 1.064 65 + år: 126
ExteNET NCT00878709 Holmes, 2023 [8]	Neratinib dagligt i 12 måneder	Placebo dagligt i 12 måneder	Dobbeltblindet multicenter fase III-RCT. 495 centre fra 40 lande. Patienterne blev randomiseret 1:1	Voksne patienter med HER2+ brystkræft, som havde afsluttet 1 års adjuverende trastuzumab.	ITT = 2.840 Alder (median): 52 år



Tabel 8-21. Studie- og baselinekarakteristika (klinisk spørgsmål 2a: Førstelinjebehandling, metastatisk)

Studie	Intervention (I)	Komparator (K)	Studiedesign	Population	Karakteristika
CLEOPATRA NCT00567190 Swain, 2020 [9]	Docetaxel (hver 3. uge, typisk 6-8 serier) og pertuzumab + trastuzumab hver 3. uge	Docetaxel (hver 3. uge, typisk 6-8 serier) og trastuzumab + placebo hver 3. uge	Dobbeltblindet placebo-kontrolleret multicenter fase III-RCT. 204 centre fra 25 lande. Patienter var randomiseret 1:1	Voksne patienter med metastatisk eller inoperabel lokalavanceret HER2+ brystkræft, som ikke tidligere har modtaget behandling for metastatisk sygdom.	ITT = 808 Alder (median): 54 år



Tabel 8-4. Studie- og baselinekarakteristika (klinisk spørgsmål 2b: Andenlinjebehandling, metastatisk)

Studie	Intervention (I)	Komparator (K)	Studiedesign	Population	Karakteristika
DESTINY-Breast03 NCT0352911 Hurvitz, 2023 [13]	Trastuzumab deruxtecan (T-Dxd) hver 3. uge	Trastuzumab emtansin (T-DM1) hver 3. uge	Open-label multicenter fase III-RCT. 169 centre fra 15 lande. Patienter var randomiseret 1:1	Voksne patienter med HER2+ metastatisk eller inoperabel lokalavanceret brystkræft og tidligere behandlet med taxanbaseret kemoterapi og trastuzumab.	ITT = 524 Alder (median): I = 54,3 år; K = 54,2 år



Tabel 8-22. Studie- og baselinekarakteristika (klinisk spørgsmål 2b: Tredjelinjebehandling, metastatisk)

Studie	Intervention (I)	Komparator (K)	Studiedesign	Population	Karakteristika
EMILIA NCT00829166 Verma, 2012 [10]	Trastuzumab emtansin (TDM-1) hver 3. uge	Capecitabin (to gange dagligt på dag 1-14 i 21-dages cyklus) og lapatinib dagligt	Open-label multicenter fase III-RCT. 213 centre fra 26 lande. Patienter var randomiseret 1:1	Voksne patienter med HER2+ metastatisk eller inoperabel lokalavanceret brystkræft og tidligere behandlet med taxanbaseret kemoterapi og trastuzumab.	ITT = 911 Alder (median): I = 53 år K = 53 år
HER2CLIMB NCT02896856 Curigliano 2022 [11]	Capecitabin (to gange dagligt på dag 1-14 i 21-dages cyklus) og tucatinib (dagligt) + trastuzumab hver 3. uge	Capecitabin (to gange dagligt på dag 1-14 i 21-dages cyklus) og trastuzumab hver 3. uge	Dobbelblindet placebo-kontrolleret multicenter fase III-RCT. 155 centre i 15 lande. Patienter var randomiseret 2:1	Voksne patienter med HER2+ metastatisk eller inoperabel lokalavanceret brystkræft, som tidligere har modtaget behandling med trastuzumab, pertuzumab, og/eller TDM-1.	ITT = 612 Alder (median): 54 år Alder (fordeling): Under 65 år: 496 Over 65 år: 116



Bilag 4: Risiko for bias

Vurdering af risiko for bias NEOSPHERE [12]

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Randomiseret 1:1:1:1 via en interaktiv central allokering. Ingen forskelle i baselinekarakteristika
Effekt af tildeling til intervention	Uklar	Open label. Ingen blinding.
Manglende data for effektmål	Lav	Lavt frafald og ITT-analyse.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Ikke beskrevet, men pCR vurderes objektivt.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	De effektmål, der beskrives i metodeafsnittet, er rapporteret i studiet
Overordnet risiko for bias	Forbehold	Lav risiko for de fleste domæner. Uklar på et domæne.

Vurdering af risiko for bias HERA [5]

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Central randomisering med stratificering
Effekt af tildeling til intervention	Høj	Open label. Ingen blinding. Flere patienter allokeret til trastuzumab, modtog ikke behandling, og tre patienter allokeret observation, modtog trastuzumab.
Manglende data for effektmål	Lav	Lavt frafald og ITT-analyse.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Ikke klart beskrevet, men DFS og OS vurderes objektivt.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Alle planlagte effektmål er rapporteret i studiet.



Bias	Risiko for bias	Uddybning
Overordnet risiko for bias	Høj	Høj risiko på et domæne. Lav risiko på øvrige.

Vurdering af risiko for bias APHINITY [29]

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Blokrandomisering med et webbaseret system, hvor patienter blev randomiseret 1:1 til en af de to behandlingsgrupper.
Effekt af tildeling til intervention	Lav	Både patienter og personale var blindede. Ingen cross-over var tilladt.
Manglende data for effektmål	Lav	ITT-analyser på prædefineret subgruppeniveau.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Objektive endepunkter. Study management team og studiets statistikere var blindede.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Alle planlagte effektmål rapporteret.
Overordnet risiko for bias	Lav	Lav risiko på alle domæner.

Vurdering af risiko for bias KATHERINE [7]

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Central randomisering via interaktivt system.
Effekt af tildeling til intervention	Uklart	Open label; ingen blinding.
Manglende data for effektmål	Lav	Lavt frafald og ITT-analyse.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Ikke klart beskrevet, men objektive vurderinger af effektmål.
Risiko for bias ved udvælgelse af	Lav	Alle planlagte effektmål rapporteret.



Bias	Risiko for bias	Uddybning
resultater, der rapporteres		
Overordnet risiko for bias	Forbehold	Uklar risiko på et domæne. Lav risiko på de øvrige domæner.

Vurdering af risiko for bias ExteNET [8]

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Allokering til de to arme var randomiseret. Der er ingen forskelle i baselinekarakteristika
Effekt af tildeling til intervention	Lav	Dobbeltblindet studie.
Manglende data for effektmål	Uklar	Noget frafald. ITT-analyse. Grundet ændringer i studieprotokollen blev der indhentet samtykke på ny. Dette lykkedes for 75 % af patienterne.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Objektive endepunkter. Blindet vurdering.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Høj	Løbende protokolændringer samt ændringer i patientpopulationen. EMA-populationen var væsentlig anderledes end ITT- populationen, og analysen er foretaget efter ophævelse af blinding.
Overordnet risiko for bias	Høj	Uklar risiko på et domæne og høj risiko på et domæne.

Vurdering af risiko for bias CLEOPATRA [9]

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Central randomisering med stratificering (blokstørrelse på fire).
Effekt af tildeling til intervention	Lav	Både patienter og personale var blindede.
Manglende data for effektmål	Lav	ITT-analyse. Lavt frafald.



Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Vurdering ved en uafhængig blindet komité.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Alle planlagte effektmål rapporteret.
Overordnet risiko for bias	Lav	Vurderet som lav risiko på alle domæner

Vurdering af risiko for bias DESTINY-Breast03 [13]

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Randomisering via et interaktivt webbaseret system.
Effekt af tildeling til intervention	Uklar	Open-label, dog var der ingen behandlingsskift.
Manglende data for effektmål	Lav	ITT-analyse. Lavt frafald.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Effektmål baseret på en blindet uafhængig central gennemgang.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Alle planlagte effektmål rapporteret.
Overordnet risiko for bias	Forbehold	Uklar risiko på et domæne. Lav risiko på øvrige domæner.

Vurdering af risiko for bias EMILIA [10]

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Central randomisering med stratificering
Effekt af tildeling til intervention	Uklar	Open label pga. forskellige administrationsforme



Bias	Risiko for bias	Uddybning
Manglende data for effektmål	Lav	ITT-analyse. Lavt frafald.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Foretaget ved en uafhængig komité, som var blindet for allokering.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Alle planlagte effektmål rapporteret.
Overordnet risiko for bias	Forbehold	Uklar risiko på et domæne. Lav risiko på øvrige domæner.

Vurdering af risiko for bias HER2CLIMB [11]

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Central interaktiv randomisering med stratificering
Effekt af tildeling til intervention	Lav	Dobbeltblindet og ingen behandlingsskift
Manglende data for effektmål	Lav	Lavt frafald. ITT-analyse.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	ORR og PFS blev vurderet af en uafhængig, blindet komité,
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Ingen uoverensstemmelser jf. protokol
Overordnet risiko for bias	Lav	Vurderet som lav risiko på alle domæner.

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk