

Medicinrådets vurdering vedrørende trastuzumab deruxtecan til behandling af metastatisk HER2+ brystkræft efter progression på to HER2-rettede behandlinger



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser skal anbefales som mulig standardbehandling. Medicinrådet udarbejder også behandlingsvejledninger og rekommandationer for anvendelse af medicin på sygehusene. Derudover kan Medicinrådet tage andre typer sager op, der handler om medicinanvendelse.

Om vurderingsrapporten

Vurderingsrapporten indeholder Medicinrådets vurdering af, hvilken værdi lægemidlet har for patienten i forhold til nuværende standardbehandling.

Værdien for patienten og omkostningerne for samfundet danner grundlaget for Medicinrådets beslutning om, hvorvidt lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling. Dette bliver sammenfattet i Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidlet.

Lægemidlet er vurderet efter *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	1. september 2021
-------------------------	-------------------

Dokumentnummer	121925
-----------------------	--------

Versionsnummer	1.1
-----------------------	-----



Indholdsfortegnelse

1.	Medicinrådets konklusion.....	3
2.	Begreber og forkortelser	5
3.	Introduktion	6
3.1	Metastatisk HER2+ brystkræft	6
3.2	Trastuzumab deruxtecan (T-DXd)	7
3.3	Nuværende behandling	7
3.3.1	Nuværende behandlingsrækkefølge.....	7
3.3.2	Patienternes almene tilstand og behandlingsmålet med den nuværende behandling.....	9
3.3.3	Prognose ved nuværende behandling	9
4.	Metode	10
5.	Resultater.....	10
5.1	Klinisk spørgsmål 1.....	10
5.1.1	Litteratur	10
5.1.2	Databehandling og analyse.....	16
5.1.3	Evidensens kvalitet	17
5.1.4	Effektestimater og kategorier	17
5.1.5	Fagudvalgets konklusion	26
6.	Andre overvejelser	27
7.	Relation til behandlingsvejledning	28
8.	Referencer.....	29
9.	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	31
10.	Versionslog.....	33

© Medicinrådet, 2021
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 1. september 2021



1. Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at værdien af T-DXd sammenlignet med trastuzumab + capecitabin til patienter med metastatisk her2+ brystkræft efter progression på to HER2-rettede behandlinger, ikke kan kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Datagrundlaget er et igangværende todelt, ublindt, enkeltarms fase II studie, som er sammenlignet med trastuzumab + capecitabin, trastuzumab + kemoterapi eller capecitabin + lapatinib. Der er lavet en kvalitativ sammenligning af de inkluderede studier, men forskelle på baselinekarakteristika mellem studierne har gjort vurderingen svær, og datagrundlaget meget usikkert.

På baggrund af den kvalitative sammenligning af T-DXd og komparator, finder Medicinrådet, at den samlede værdi af T-DXd sammenlignet med trastuzumab + capecitabin ikke kan kategoriseres. Rådet vurderer dog, at T-DXd samlet set ikke har dårligere effekt eller sikkerhedsprofil end trastuzumab + capecitabin.



MEDICINRÅDET KATEGORISERER LÆGEMIDLERS VÆRDI I EN AF FØLGENDE KATEGORIER:

- **Stor merværdi:** Der er påvist en stor forbedring i effektforhold i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis markant forbedret overlevelse, markant reduktion i forekomsten af alvorlige symptomer og/eller alvorlige bivirkninger.
- **Moderat merværdi:** Der er påvist en moderat forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis moderat forbedret overlevelse, moderat reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Lille merværdi:** Der er påvist en lille forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis en dokumenteret forbedret overlevelse, en reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Merværdi af ukendt størrelse:** Der er påvist en forbedring i forhold til gældende standardbehandling, men størrelsen af forbedring kan ikke bestemmes. Lægemidlets merværdi er som minimum lille, men kunne også være moderat eller stor.
- **Ingen dokumenteret merværdi:** Der er ikke påvist en merværdi i forhold til gældende standardbehandling. Omvendt tyder den tilgængelige evidens heller ikke på, at der er en negativ værdi.
- **Negativ værdi:** Der er påvist en negativ værdi i forhold til gældende standardbehandling.

I nogle situationer er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi. De situationer opstår, når evidensgrundlaget for vurderingen er for usikkert til at kategorisere værdien jf. Medicinrådets metoder (f.eks. på grund af usikkerheder omkring effektforhold og spinkelt datagrundlag). Medicinrådet konkluderer da, at samlet værdi ikke kan kategoriseres. Medicinrådet vil i disse tilfælde argumentere for, om der er grund til at formode, at det nye lægemiddel er dårligere eller evt. bedre end gældende standardbehandling, eller der ikke er grund til at skelne mellem behandlingerne. Det sker på baggrund af det foreliggende datagrundlag og fagudvalgets kliniske erfaring. Vurderingen er forbundet med større usikkerhed end vurderinger, hvor lægemidlets værdi kan kategoriseres.

MEDICINRÅDET VURDERER KVALITETEN AF DE DATA, DER LIGGER TIL GRUND FOR VURDERINGEN AF LÆGEMIDLET (EVIDENSENS KVALITET), I EN AF FØLGENDE GRADE-KATEGORIER:

- **Høj:** Nye studier vil med meget lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Moderat:** Nye studier vil med lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Lav:** Nye studier vil med moderat sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Meget lav:** Nye studier vil med høj sandsynlighed ændre konklusionen.



2. Begreber og forkortelser

CI:	Konfidensinterval
DBCG:	<i>Danish Breast Cancer Group</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
ER:	<i>Estrogen receptor (østrogen receptor)</i>
EUnetHTA:	<i>European Network for Health Technology Assessment</i>
FDA:	<i>The Food and Drug Administration</i>
FINOSE:	Finland, Norge og Sveriges samarbejde om medicinske teknologivurderinger
GRADE:	System til at vurdere evidens (<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>)
HER2:	Human epidermal vækstfaktorreceptor 2
HR:	<i>Hazard ratio</i>
HTA:	Medicinsk teknologivurdering (<i>Health Technology Assessment</i>)
ISH:	In situ-hybridisering
IQWiG:	<i>The Institute for Quality and Efficiency in Healthcare</i>
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
MKRF:	Mindste klinisk relevante forskel
NICE:	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP:	<i>Per Protocol</i>
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR:	Relativ risiko
SMD	<i>Standardized Mean Difference</i>
T-DM1	Trastuzumab emtansin
T-DXd	Trastuzumab deruxtecan



3. Introduktion

Formålet med Medicinrådets vurdering af trastuzumab deruxtecan (T-DXd) til patienter med metastatisk human epidermal vækstfaktorreceptor 2 positiv (HER2+) brystkræft, som tidligere har modtaget to eller flere HER2-rettede behandlinger, er at vurdere den værdi, lægemidlet har sammenlignet med dansk standardbehandling.

Vurderingen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en endelig ansøgning fra AstraZeneca og Daiichi Sankyo. Medicinrådet modtog ansøgningen den 14. juni 2021.

Det kliniske spørgsmål er:

Hvilken værdi har trastuzumab deruxtecan (T-DXd) sammenlignet med capecitabin i kombination med trastuzumab for patienter med metastatisk HER2+ brystkræft, som har progredieret på to HER2-rettede behandlinger?

3.1 Metastatisk HER2+ brystkræft

Brystkræft er den hyppigste kræftform hos kvinder verden over og forekommer oftest hos kvinder over 50 år. I Danmark bliver ca. 4.900 patienter årligt diagnosticeret med brystkræft, og ca. 66.000 patienter lever med diagnosen brystkræft [1,2]. Af de 4.900 patienter, som årligt diagnosticeres med brystkræft i Danmark, vil ca. 4.400 have tidlig brystkræft, dvs. at de ikke har fjernmetastaser. Ca. 10 %, dvs. ca. 490 patienter, har på diagnosetidspunktet derimod enten lokalt fremskreden (inoperabel) eller metastatisk sygdom (primært dissemineret), der ikke behandles med kurativt sigte.

HER2+ brystkræft

Sygdommen kan opdeles i fire undertyper, afhængigt af om kræftcellerne er hormonfølsomme, dvs. om de udtrykker østrogen receptor (ER) og/eller HER2 [3].

Patienterne testes rutinemæssigt for HER2-status på diagnosetidspunktet ved immunhistokemi og evt. in situ-hybridisering (ISH)-analyse [4]. Ca. 10-15 % af patienterne med brystkræft er HER2-positive (HER2+). Således bliver op til ca. 660 patienter årligt diagnosticeret med tidlig HER2+ brystkræft, mens ca. 70 patienter årligt bliver diagnosticeret med lokalt fremskreden inoperabel eller primær metastatisk HER2+ brystkræft [5]. De fleste af patienterne med inoperabel sygdom (ca. 30) vil blive behandlet med kurativt sigte, mens ca. 40 patienter med primær metastatisk sygdom vil modtage behandling for metastatisk sygdom (se figur 1).

Der har i de seneste år været en del udvikling ift. (neo)adjuverende behandling af HER2+ brystkræft med bl.a. indførelsen af pertuzumab neoadjuverende behandling og trastuzumab emtansin (T-DM1) adjuverende behandling [6,7]. Fagudvalget har ikke kendskab til opgørelser eller kliniske studier, der belyser, hvor mange patienter som får metastatisk tilbagefald med den nuværende danske behandlingsstrategi. Fagudvalget skønner ud fra klinisk erfaring, at ca. 20 % af de 660 patienter med tidlig HER2+ brystkræft (dvs. op til ca. 130 patienter), som behandles med kurativt sigte med (neo)adjuverende systemisk onkologisk behandling, operation og evt. strålebehandling,



årligt vil få metastatisk tilbagefald. Dette er en smule lavere, end hvad eksempelvis RADS angav i behandlingsvejledningen vedr. HER2+-rettet behandling [8], hvilket skyldes, at den nuværende behandlingsstrategi er mere effektiv, hvormed færre patienter får tilbagefald.

Samlet set estimerer fagudvalget således, at de 40 patienter, der har metastatisk sygdom på diagnosetidspunktet og ikke er kandidater til behandling med kurativt sigte, og at de 130 patienter med tidlig brystkræft, der får metastatisk tilbagefald, årligt er kandidater til 1. linje metastatisk behandling, dvs. ca. 170 patienter (se yderligere beskrivelse vedr. tredjelinjebehandling i afsnit 3.3).

3.2 Trastuzumab deruxtecan (T-DXd)

T-DXd har fået følgende indikation af EMA: *Enhertu som monoterapi er indiceret til behandling af voksne patienter med ikke-resektebar eller metastatisk HER2-positiv brystcancer, som har fået to eller flere tidligere anti-HER2-baserede regimer.*

Fagudvalget fremhæver, at T-DXd således har indikation til at behandle patienter i tredje eller senere linjer.

T-DXd gives intravenøst, 5,4 mg/kg én gang hver tredje uge. EMA har vurderet T-DXd i en accelereret proces.

T-DXd er en sammenkobling af deruxtecan, som er en topoisomerase-1-hæmmer (dvs. en type af kemoterapi), og trastuzumab, som er et antistof rettet mod HER2. T-DXd virker ved, at trastuzumab genkender HER2, som er overudtrykt på overfladen af brystkræftcellerne. Når T-DXd binder til HER2-proteiner, transporteres det ind i cellen, hvor kemoterapien frigives og slår cellen ihjel. Deruxtecan kan bevæge sig hen over cellemembraner og kan dermed slå nærliggende celler ihjel. T-DXd har et højere antal molekyler af kemoterapi koblet til hvert antistof sammenlignet med tidligere konjugerede antistoffer.

T-DXd er ikke godkendt til andre indikationer.

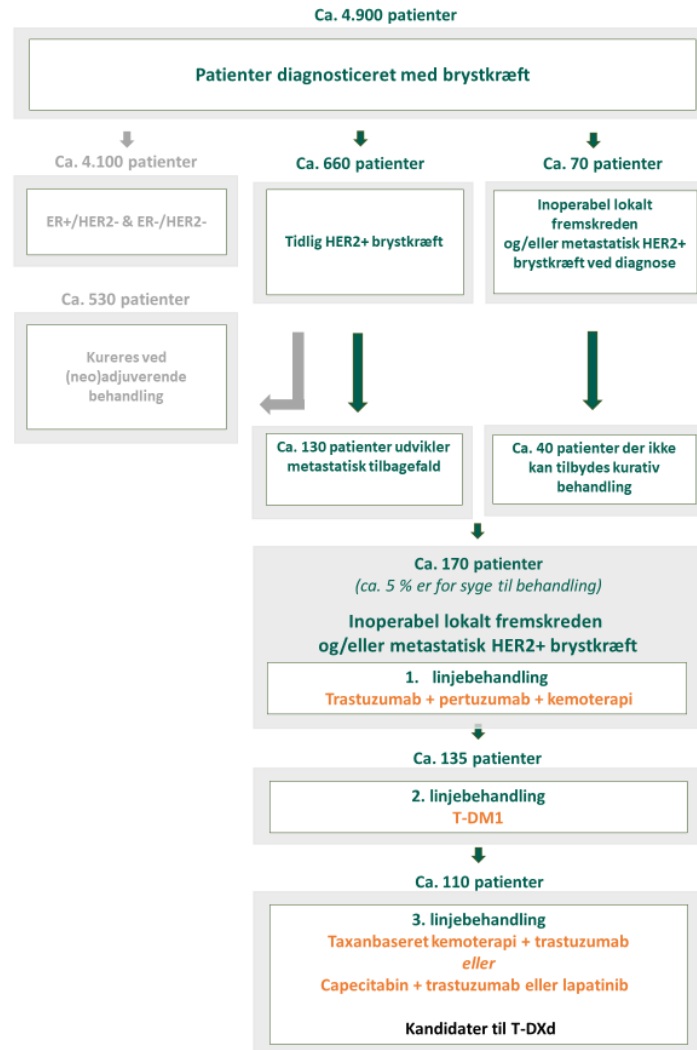
3.3 Nuværende behandling

3.3.1 Nuværende behandlingsrækkefølge

Patienter med HER2+ brystkræft med metastatisk sygdom modtager som udgangspunkt (under hensyntagen til tidligere givet (neo)adjuverende behandling) vinorelbine i kombination med pertuzumab og trastuzumab i første linje og T-DM1 i anden linje, se figur 1. Fagudvalget forventer, at ca. 5 % ikke får førstelinjebehandling, da de er for syge. 15 % dør eller ophører behandlingen i perioden fra første- til andenlinjebehandling, mens det er tilfældet for 20 % i perioden fra anden- til tredjelinjebehandling. Dermed er der årligt ca. 110 patienter med metastatisk HER2+ brystkræft, som kan komme i betragtning til behandling i tredje linje, se figur 1.



Figur 1. Oversigt over nuværende behandlingsrækkefølge*



*Der kan i klinisk praksis være afvigelser fra behandlingsrækkefølgen, bl.a. grundet hensyntagen til, hvilken behandling der er givet (neo)adjuverende, da man ikke genbehandler i metastatisk setting.

Hvis patienterne progredierer på andenlinjebehandling, tilbydes de en af følgende behandlinger, jf. Danish Breast Cancer Group's (DBCG) retningslinjer [9]:

- capecitabin i kombination med enten trastuzumab eller lapatinib
- taxanbaseret kemoterapi (typisk paclitaxel) i kombination med trastuzumab.

Valget imellem disse to behandlingskombinationer afhænger af, hvilken type kemoterapi patienten tidligere har modtaget, om patienten er progredieret på den pågældende behandling, og hvilke bivirkninger patienten er villig til at acceptere.

F.eks. vil en patient, som tidligere er progredieret på taxanbaseret kemoterapi, blive tilbudt capecitabin.

Fagudvalget vurderer, at ca. 80 % af patienterne modtager capecitabin i kombination med trastuzumab i tredje linje. Som nævnt er det muligt at kombinere capecitabin med



lapatinib fremfor trastuzumab. Fagudvalget vurderer, at dette sker relativt sjældent grundet mere toksicitet forbundet med lapatinib i forhold til trastuzumab. Fagudvalget vurderer, at effekten af capecitabin i kombination med hhv. trastuzumab og lapatinib er sammenlignelig [10,11]. Derfor konkluderer fagudvalget, at capecitabin i kombination med trastuzumab er den mest relevante komparator for sammenligningen med T-DXd.

3.3.2 Patienternes almene tilstand og behandlingsmålet med den nuværende behandling

Patienter, der har progredieret på andenlinjebehandling og dermed er kandidater til tredjelinjebehandling, kan være præget af deres brystkræftsygdom. Dette er dog meget forskelligt fra patient til patient og afhænger i høj grad af metastasernes udbredelse og beliggenhed. Fagudvalget vurderer, at ca. 35-40 % af patienter med HER2+ brystkræft vil udvikle hjernemetastaser. Hjernemetastaser medfører ofte svære symptomer og kan være vanskelige at behandle, men også metastaser i lunger og lever samt lungehinde og bughule kan medføre symptomatisk sygdom.

Patienter kan desuden være præget af bivirkninger fra tidligere behandlinger. I dansk klinisk praksis behandles patienter med performance status 0, 1 og 2 [9]. Nogle patienter er således oppegående, men hviler sig en betragtelig del af dagen, mens andre stadig kan opretholde et arbejde.

Behandlingsmålet med den nuværende tredjelinjebehandling er både symptomlindring og livsforlængelse. Behandlingen har således ikke kurativt sigte.

3.3.3 Prognose ved nuværende behandling

Fagudvalget gør opmærksom på, at det er vanskeligt at estimere patienternes samlede overlevelse ved tredjelinjebehandling. I dette afsnit gennemgår fagudvalget derfor flere forskellige randomiserede forsøg for at give et retvisende billede af den heterogenitet i studieresultater, som gør det udfordrende at estimere prognosen for patientgruppen.

- Patienter med metastatisk HER2+ brystkræft, som modtager trastuzumab + pertuzumab + kemoterapi i første linje, har en median samlet overlevelse på ca. 56 måneder [12].
- Den senest publicerede artikel for andenlinjebehandling af metastatisk HER2+ brystkræft viser, at patienter, som modtager T-DM1, har en median samlet overlevelse på 29,9 måneder [13].
- Der foreligger forskellige studier for tredjelinjebehandling, hvoraf ingen dog afspejler den danske patientpopulation fuldstændigt. Et studie viste en median samlet overlevelse på ca. 17 måneder for patienter, som modtog capecitabin + trastuzumab [14]. Dette reflekterer dog ikke danske patienters prognose, da patienterne i studiet havde modtaget imellem 2-14 forskellige behandlinger for metastatisk sygdom. Det betyder, at en del patienter i studiet har dårligere prognose end danske patienter. Et andet studie viste en median samlet overlevelse på ca. 27 måneder for patienter, som modtog capecitabin + trastuzumab [15]. Dette studie overestimerer dog prognosen, da der ikke var inkluderet patienter med hjernemetastaser, og 44 % af patienterne modtog behandlingen i første linje. Dermed er der selekteret for patienter med den bedste prognose. Et tredje studie viste en median samlet



overlevelse på ca. 19 måneder (gennemsnitlig overlevelse er opgjort til 22 måneder) for patienter, som modtog capecitabin + lapatinib, hvilket fagudvalget forventer har samme effekt som capecitabin + trastuzumab [16]. Samlet set vurderer fagudvalget, at en median samlet overlevelse på ca. 22 måneder er forventelig for danske patienter, men understreger, at der er usikkerheder forbundet med estimatet.

4. Metode

Medicinerådets protokol for vurdering vedrørende trastuzumab deruxtecan til tredjelinjebehandling af metastatisk HER2+ brystkræft beskriver sammen med *Håndbog for Medicinerådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, hvordan Medicinerådet vil vurdere lægemidlets værdi for patienterne.

5. Resultater

5.1 Klinisk spørgsmål 1

5.1.1 Litteratur

Nedenfor beskriver og vurderer Medicinerådet den litteratur, som ansøger har anvendt i sin endelige ansøgning.

Der findes ikke studier, hvor T-DXd er sammenlignet direkte med capecitabin i kombination med trastuzumab, da den primære publikation vedr. T-DXd er et enkeltarms fase II-studie. Derfor har Medicinerådet angivet en søgestreng i protokollen, så ansøger kunne finde studier til en indirekte sammenligning. Ansøger har søgt litteratur med søgestrengen og udvalgt fire fuldtekstartikler samt en poster. Dertil har ansøger indsendt fortroligt data fra et observationsstudie af danske patienter udarbejdet på baggrund af data fra DBCG. Publikationerne fremgår af nedenstående tabel 1.

Tabel 1. Oversigt over studier

Publikation er	Klinisk forsøg	NCT-nummer	Relevant intervention/komparator
Modi et al. 2020	DESTINY-Breast01	NCT03248492	Trastuzumab deruxtecan (T-DXd)
Modi et al. 2020 (poster/abstract)			



Publikation er	Klinisk forsøg	NCT-nummer	Relevant intervention/komparator
Rugo et al. 2021	SOPHIA	NCT03248492	Trastuzumab i kombination med kemoterapi
Murthy et al. 2020	HER2CLIMB	NCT02614794	Trastuzumab i kombination med capecitabin
Saura et al. 2020	NALA	NCT01808573	Lapatinib i kombination med capecitabin
Upublicerede, fortrolige data, AstraZeneca/DBCG			

Udover studierne i tabellen fandt ansøger to publikationer, som blev vurderet ikke at være relevante for det kliniske studie:

- J101: Et fase I-studie af T-DXd. Studiet er ekskluderet, idet der er et fase II-studie af T-DXd.
- CEREBEL: Et fase III-studie af lapatinib i kombination med capecitabin sammenlignet med trastuzumab i kombination med capecitabin. Studiet er ekskluderet, da mange af patienterne i studiet er behandlet i 1. linje, og da antallet af patienter behandlet i 3. linje ikke er rapporteret. Desuden er patienter med hjernemetastaser ekskluderet i studiet, og 65 % af patienterne i studiet havde ikke modtaget trastuzumab for metastatisk sygdom.

Fagudvalget er enig med ansøger i at ekskludere de to studier.

De fire studier, som ansøger har identificeret, og som i udgangspunktet kan anvendes til at besvare det kliniske spørgsmål, er beskrevet nedenfor. Det fortrolige observationsstudie med data fra dansk klinisk praksis er ligeledes beskrevet nedenfor.

DESTINY-Breast01

Dette er et igangværende todelt, ublindt, enkeltarms fase II-studie, der undersøgte hhv. farmakokinetik og valg af dosis samt effekten og sikkerheden af T-DXd hos patienter med ikke-resektabel eller metastatisk HER2+ brystkræft, som tidligere har modtaget T-DM1-behandling [17].

Studiets første del: Denne del af studiet omhandlede farmakokinetik samt valg af dosis og var opdelt i to faser. I fase 1 blev patienterne randomiseret 1:1:1 til 7,4 mg/kg (n = 21), 6,4 mg/kg (n = 22) og 5,4 mg/kg (n = 22) hver 3. uge. I fase 2 blev patienterne



randomiseret 1:1 til hhv. 5,4 mg/kg (n = 28) og 6,4 mg/kg (n = 26) hver 3. uge. Således modtog 50 patienter (22 + 28) de 5,4 mg/kg T-DXd hver 3. uge i studiets første del.

Studiets anden del: Denne del af studiet undersøgte effekten og sikkerheden af T-DXd 5,4 mg/kg hver 3 uge. I studiet indgik de 50 patienter, der i studiets første del havde modtaget denne dosis, yderligere 130 patienter, der havde haft tumorprogression under eller efter tidligere behandling med T-DM1, samt 4 patienter, der havde stoppet behandling med T-DM1 af andre grunde end sygdomsprogression. Der er således i alt 184 patienter, der har modtaget T-DXd 5,4 mg/kg hver 3. uge. Studiets primære effektmål er objektiv respons rate (ORR). Sekundære effektmål af relevans er samlet overlevelse (OS), progressionsfri overlevelse (PFS) og sikkerhed.

SOPHIA

Dette er et randomiseret, ublindt fase III-studie, der undersøgte effekt og sikkerhed af margetuximab sammenlignet med trastuzumab, begge i kombination med kemoterapi, hos patienter med fremskreden HER2+ brystkræft [18]. Patienterne skulle have haft sygdomsprogression på mindst to tidligere anti-HER2-rettede behandlinger og have modtaget 1-3 behandlingslinjer for metastatisk sygdom. Valget af kemoterapi var op til investigatør og bestod af hhv. capecitabin, eribulin, gemcitabine eller vinorelbine. Patienterne var randomiseret 1:1 til margetuximab i kombination med kemoterapi (n = 266) eller trastuzumab 6 mg/kg hver 3. uge i kombination med kemoterapi (n = 270). Randomiseringen var stratificeret efter antal tumorsteder, antal behandlingslinjer og valget af kemoterapi. Studiets primære effektmål er PFS efterfulgt af OS. Sekundære effektmål af relevans er sikkerhed.

HER2CLIMB

Dette er et randomiseret, dobbeltblindt fase II-studie, der undersøgte effekt og sikkerhed af tucatinib og placebo, begge i kombination med capecitabin og trastuzumab, hos patienter med ikke-resektabel lokalt avanceret eller metastatisk HER2+ brystkræft, som tidligere var behandlet med trastuzumab, pertuzumab og T-DM1 [14]. Patienterne var randomiseret 2:1 til tucatinib (n = 410/320) eller placebo (n = 202/160), begge i kombination med trastuzumab 6 mg/kg hver 3. uge og capecitabin 1.000 mg/m² legemsoverflade 2 gange i døgnet i 14 dage efterfulgt af 1 uges pause. Randomiseringen var stratificeret efter, om patienterne havde hjernemetastaser, ECOG-performance status (0 eller 1) og geografisk region. Studiets primære effektmål er PFS. Sekundære effektmål af relevans er OS og sikkerhed.

NALA

Dette er et randomiseret, ublindt fase III-studie, der undersøgte effekt og sikkerhed af neratinib og lapatinib, begge i kombination med capecitabin, hos patienter med metastatisk HER2+ brystkræft, der har modtaget ≥ 2 HER2-rettede behandlinger for deres metastatiske sygdom [16]. Patienterne var randomiseret 1:1 til neratinib i kombination med capecitabin (n = 307) eller lapatinib 1.250 mg/m² legemsoverflade 1 gang i døgnet i kombination med capecitabin 1.000 mg/m² legemsoverflade 2 gange i døgnet i 14 dage efterfulgt af 1 uges pause (n = 314). Randomiseringen var stratificeret efter hormonreceptor-status, antal tidligere HER2-rettede behandlinger for metastatisk sygdom (2 eller ≥ 3), geografisk region, og om patienten havde visceral sygdom. Studiets



	DESTINY-Breast01 T-DXd N = 184	Observations- studie	NALA Capecitabin + lapatinib N = 314	SOPHIA Trastuzumab + kemoterapi N = 270	HER2CLIMB Trastuzumab + capecitabin N = 160/202
ECOG Performance score = 0 (%)	55,4	■	52,2	59,6	47,5
Hormon- receptor positiv (%)	52,7	■	59,2	63,0	61,9
Metastaser					
Knogle (%)	28,8	■	47,1	57,4	53,1
Lunge (%)	57,1	■	55,4	46,7	51,2
Lever (%)	30,4	■	47,1	35,2	40,0
CNS (%)	13,0	■	15,9	12,6	44,4
Visceral (%)	91,8	■	86,0	-	

*Gennemsnit.

**Har modtaget trastuzumab, pertuzumab og T-DM1.

Fagudvalget finder, at der er flere relevante forskelle på tværs af studierne ift. DESTINY-Breast01:

- I NALA, SOPHIA og HER2CLIMB er det mediane antal tidligere behandlinger, og andelen, der har modtaget ≥ 3 tidligere behandlinger, lavere end i DESTINY-Breast01.
- Andelen af patienter, der har modtaget T-DM1, er betydeligt mindre i NALA end i DESTINY-Breast01, da det ikke var et inklusionskrav i NALA.
- I SOPHIA og HER2CLIMB har næsten alle patienter tidligere modtaget pertuzumab for metastatisk sygdom, hvilket ikke er tilfældet i DESTINY-Breast01. I dansk klinisk praksis vil patienterne netop modtage pertuzumab inden eventuel behandling med T-DXd.
- I NALA, SOPHIA og HER2CLIMB er andelen af patienter med knoglemetastaser højere end i DESTINY-Breast01.
- I NALA er andelen af patienter med levermetastaser højere end i DESTINY-Breast01.
- I HER2CLIMB er andelen af patienter med hjernemetastaser (CNS) betydeligt højere end i DESTINY-Breast01.



[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] Fagudvalget anslår, at det reelt er ca. 30 % af patienterne i dansk klinisk praksis, der har hjernemetastaser.

Dertil pointerer fagudvalget, at der mangler flere relevante informationer om baselinekarakteristika i flere af studierne, hvilket kan betyde, at der er flere relevante forskelle i baselinekarakteristika på tværs af studierne end de oplistede.

Valg af komparator til at belyse effekt

Jf. det kliniske spørgsmål er den efterspurgte komparator capecitabin i kombination med trastuzumab. Af protokollen fremgår det dog, at det ligeledes er muligt at kombinere capecitabin med lapatinib fremfor trastuzumab, men at dette sker relativt sjældent i dansk klinisk praksis grundet mere toksicitet forbundet med lapatinib i forhold til trastuzumab. Fagudvalget vurderer dog, at effekten af capecitabin i kombination med hhv. trastuzumab og lapatinib er sammenlignelig. Derudover fremgår det af protokollen, at sammenligningen mellem T-DXd og komparator kan overføres til patienter, som modtager taxanbaseret kemoterapi i kombination med trastuzumab.

Med afsæt i ovenstående argumenterer ansøger for, at komparatorarmen fra NALA-studiet (capecitabin + lapatinib) er den rette komparator i klinisk spørgsmål 1 fremfor komparatorarmen i hhv. SOPHIA (trastuzumab + kemoterapi) eller HER2CLIMB (trastuzumab + capecitabin). Ansøgers argumenter er som følger:

- NALA er sandsynligvis det studie, der bedst afspejler den danske patientpopulation, og hvor PFS og OS i komparatorarmen bedst reflekterer patienternes PFS og OS ved standardbehandling i Danmark.
- SOPHIA inkluderer patienter med mindre end 2 tidligere behandlingslinjer for metastatisk sygdom og ekskluderer patienter, hvis de har fået mere end 3 (dvs. inkluderer kun patienter, der har fået 1-3 behandlingslinjer for metastatisk sygdom). Dette kommer til udtryk ved den lange overlevelse efter progression i komparatorarmen sammenlignet med de andre studier. Studiet er derfor mindre repræsentativt for dansk klinisk praksis.
- HER2CLIMB inkluderer et stort antal patienter med hjernemetastaser, hvilket formentligt er årsagen til den kortere overlevelse efter progression sammenlignet med, hvad man ser hos patienter i dansk klinisk praksis.

Fagudvalget er ikke enig i, at NALA afspejler den danske patientpopulation bedst. Kun 36 % af patienterne har modtaget trastuzumab, pertuzumab og T-DM1, mens det i dansk klinisk praksis vil være over 90 %. Fagudvalget er imidlertid enig i ansøgers argumenter for, hvorfor SOPHIA og HER2CLIMB ikke afspejler den danske patientpopulation tilstrækkeligt.

På baggrund heraf samt gennemgangen af baselinekarakteristika i tabel 2 finder fagudvalget, at en sammenligning af DESTINY-Breast01 med alle de identificerede studier giver det bedste datagrundlag for vurdering af T-DXd's effekt.



Valg af komparator til at belyse sikkerhed

Ansøger argumenterer derudover for, at effektmålet bivirkninger bør belyses ved en sammenligning med data fra HER2CLIMB, da komparatorarmen i NALA (capecitabin + lapatinib) er mere toksisk end den reelle komparator i det kliniske spørgsmål og dansk klinisk praksis (capecitabin + trastuzumab). Komparatorarmen i HER2CLIMB er netop den relevante komparator. Fagudvalget er enig heri og finder, at forskellen i studiepopulationen i hhv. DESTINY-Breast01 og HER2CLIMB (større antal patienter med hjernemetastaser) ikke er nær så problematisk ift. belysning af sikkerhed som ved belysning af effekt. Fagudvalget er dog opmærksom på, at man oftere dosisreducerer patienter med hjernemetastaser.

5.1.2 Databehandling og analyse

I dette afsnit er ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål beskrevet.

Ansøgers analyse

Som beskrevet i afsnit 5.1.1. er den primære publikation vedr. T-DXd et enkeltarmsstudie, og der foreligger således ikke en direkte sammenligning med komparator. Ansøger har derfor lavet indirekte komparative analyser af DESTINY-Breast01 og hhv. NALA, SOPHIA og HER2CLIMB ved Matching Adjusted Indirect Comparison (MAIC)-analyse. MAIC er en metode, der bruges til indirekte sammenligninger af lægemidler, der er evalueret i forskellige, men lignende populationer. Idet DESTINY-Breast01 er et enarmet studie uden komparator er MAIC-analysen unanchored (uforankret) hvilket betyder, at analysen har stærke antagelser, der generelt antages at være svære at leve op til [19]. MAIC-sammenligninger kan bruges i situationen, hvor man har individuelle patientdata til rådighed for ét lægemiddel (her T-DXd), og man kun har aggregerede data til rådighed for et andet (her capecitabin + lapatinib). Ved brug af metoden vægtes patienter i den ene population, så valgte patientkarakteristika ligner dem i studiet med aggregerede data, efter vægtningen er udført. Vægtene er patienternes odds for at være inkluderet i det ene studie mod det andet studie og udregnes ved brug af en logistisk regressions-model.

Den indirekte sammenligning er foretaget i henhold til Medicinrådets metoder, men da MAIC-analysen medfører, at patientpopulationens størrelse i DESTINY-Breast01 reduceres markant (fra 184 til hhv. 24,6, 7,5 og 27,9 for sammenligningen med hhv. NALA, HER2CLIMB og SOPHIA) finder Medicinrådet, at MAIC-analyserne ikke kan anvendes som datagrundlag for vurderingen af T-DXd's værdi ift. komparator. Data fra MAIC-analysen er præsenteret til perspektivering.

Med afsæt i ovenstående vurderer fagudvalget i stedet T-DXd ved en kvalitativ sammenligning på tværs af de inkluderede studier sammenholdt med DESTINY-Breast01. Medicinrådet understreger, at en sådan analyse er lavere i evidenshierarkiet end en direkte eller indirekte kvalitativ sammenligning.

Medicinrådet har følgende bemærkninger til datagrundlaget:



- Datagrundlaget består af en række studier (hvoraf et er et single-arm studie (DESTINY-Breast01)) med forskellig opfølgningstid (fra 2,8 til 29,9 måneder for PFS og fra 14 til 29,9 måneder for OS) og betydningsfulde forskelle i patientpopulationerne (se afsnit 5.1.1).
- I DESTINY-Breast01 er median OS estimeret på et tidspunkt hvor 64,7 % af patienterne (n = 119) er censureret) ved en median follow-up på 20,5 måneder. Estimatet er dermed behæftet med en vis usikkerhed.
- I DESTINY-Breast01 er median PFS estimeret på et tidspunkt hvor 62 % af patienterne (n = 114) er censureret) ved en median follow-up på 20,5 måneder. Estimatet er dermed behæftet med en vis usikkerhed.
- Effektmålet livskvalitet er ikke opgjort i DESTINY-Breast01, og det er derfor ikke muligt at lave en kvalitativ sammenligning med de andre studier for dette effektmål.
- Ansøger har ikke opgjort de nyeste data for \geq grad 3 uønskede hændelser i DESTINY-Breast01. Medicinrådet har derfor tilføjet dette i den kvalitative sammenligning.

5.1.3 Evidensens kvalitet

Der er primært tale om en kvalitativ sammenligning uden kvantitative sammenligninger på baggrund af et ukontrolleret studie for interventionen. Der findes ikke velvaliderede værktøjer til at vurdere evidensens kvalitet for non-komparative studier. Der er derfor hverken udarbejdet en Risk of Bias profil eller en GRADE-profil.

Samlet vurderer Medicinrådet, at evidensens kvalitet er meget lav, hvilket betyder, at nye studier med høj sandsynlighed kan ændre konklusionen.

5.1.4 Effektestimater og kategorier

Datagrundlaget tillader ikke, at effekten af T-DXd kategoriseres efter Medicinrådets metoder. Fagudvalget sammenligner T-DXd og komparator i en kvalitativ sammenligning. Nedenfor ses effektestimater, som indgår i den kvalitative sammenligning, de aggregerede kategorier, den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for klinisk spørgsmål 1.



Tabel 3. Resultater for klinisk spørgsmål 1

Effektmål	Målenhed (MKRF)	Vigtighed	T-DXd (DESTINY-Breast01)	Capecitabin + lapatinib (NALA)	Trastuzumab + kemoterapi (SOPHIA)	Trastuzumab + capecitabin (HER2CLIMB)		Aggregeret værdi for effektmålet
Samlet overlevelse (OS)	Median OS (MKRF: 5 måneder)	Kritisk	24,6 (23,1;NE)	18,7 (15,5;21,2)	19,8 (17,5;22,3)	17,4 (13,6;19,9)		Kan ikke kategoriseres
Livskvalitet	Gennemsnitlig ændring over tid	Kritisk	Ingen data	-	-	-	-	Kan ikke kategoriseres
Bivirkninger	Andel patienter, der oplever en eller flere grad 3-4 bivirkninger (MKRF: 5 %-point)	Vigtigt	Uønskede hændelser ≥ grad 3: 61,4 %	-	-	Uønskede hændelser ≥ grad 3: 48,7 %	-	Kan ikke kategoriseres
	Gennemgang af bivirkningsprofil		Se afsnit 5.1.4 Gennemgang af bivirkningsprofil					
Stabilisering eller forbedring af symptomer	Median progressionsfri overlevelse (PFS) (MKRF: 3 måneder)	Vigtigt	19,4 (14,1;NE)	5,5 (4,3;5,6)	4,4 (4,1;5,5)	5,6 (4,2;7,1)		Kan ikke kategoriseres
Konklusion								
Samlet kategori for lægemidlets værdi			Kan ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder					
Kvalitet af den samlede evidens			Meget lav					

CI = Konfidensinterval, NE = Not evaluated, * = Hovedsageligt.



Samlet overlevelse (OS)

Som beskrevet i protokollen er effektmålet OS kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi det er afgørende for patienterne, om behandlingen forlænger deres liv. Fagudvalget ønskede effektmålet opgjort som median OS. Fagudvalget vurderede, at en forskel ift. median OS på 5 måneder er klinisk relevant.

Data for OS er opgjort i alle de inkluderede studier. I DESTINY-Breast01 er median OS estimeret ved kun ca. 35 % modenhed (64,7 % af patienterne (n = 119) er censureret) ved en median follow-up på 20,5 måneder. I hhv. NALA, SOPHIA og HER2CLIMB er den mediane follow-up på 29,9, 15,6 og 14 måneder.

[REDACTED]

For patienter behandlet med T-DXd er den mediane OS 24,6 måneder (23,1;NE). For behandling med capecitabin + lapatinib (NALA), trastuzumab + kemoterapi (SOPHIA), trastuzumab + capecitabin (HER2CLIMB og DBCG) er den mediane OS hhv. 18,7, 19,8, 17,4 måneder [REDACTED] (se tabel 3). Fagudvalget finder, at de tilgængelige effektestimerer indikerer, at overlevelsen er længere for patienter behandlet med T-DXd end ved de andre behandlingskombinationer. Fagudvalget understreger, at de store forskelle på tværs af studierne medfører, at den kvalitative sammenligning er behæftet med stor usikkerhed.

Fagudvalget vurderer, at T-DXd aggregeret har en **værdi, der ikke kan kategoriseres** efter Medicinrådets metoder vedr. effektmålet OS. Fagudvalget kan ikke vurdere eventuelle forskelle mellem T-DXd og de forskellige komparatorer grundet usikkerhederne forbundet med data. Med afsæt i den kvalitative sammenligning finder fagudvalget imidlertid, at der ikke er noget, der taler for, at T-DXd er dårligere end komparator.

Til perspektivering inddrager fagudvalget MAIC-analyserne for DESTINY-Breast01 og hhv. NALA, SOPHIA og HER2CLIMB. Resultatet af MAIC-analyserne fremgår af nedenstående tabel.



Table 4. Results for MAIC-analysis regarding the effect goal OS

Study	Treatment arm	Number of patients	Absolute effect difference	Relative effect difference
NALA	Capecitabine + lapatinib	314	5.9 months	HR: 0.29 (0.14;0.60)
DESTINY-Breast01 (adjusted)	T-DXd	24.6		
HER2CLIMB	Trastuzumab + capecitabine	202	7.2 months	HR: 0.51 (0.20;1.32)
DESTINY-Breast01 (adjusted)	T-DXd	7.5		
SOPHIA	Trastuzumab + chemotherapy	270	> 11 months	HR: 0.27 (0.14;0.50)
DESTINY-Breast01 (adjusted)	T-DXd	27.9		

In all MAIC-analyses, the absolute difference is greater than the minimum clinically relevant difference of 5 months. This indicates the relative effect differences, that T-DXd has a large benefit compared to the comparator. However, for all analyses, it should be noted that due to missing similarities between the comparator population and the T-DXd treatment arm, the number of patients for T-DXd is reduced in the MAIC-analysis.

The committee therefore uses the MAIC-analyses for perspective, as they are associated with a high degree of uncertainty and should therefore be used with caution. The committee finds, that the MAIC-analyses support the above conclusion regarding the effect goal OS.

Quality of life

As described in the protocol, the committee considers quality of life as a critical effect goal, as it is a patient-relevant effect goal, and it is important to have insight into the burden of illness can indicate, if the side effects of the drug affect the patients' quality of life. The committee wishes, as in the protocol, the effect goal is supported by a validated questionnaire and finds, that the minimum clinically relevant difference is the difference in change in response to the validated minimum clinically relevant difference for the involved quality of life questionnaire.

As the patients' quality of life is not investigated in DESTINY-Breast01, it is not possible to conduct a comparative analysis with quality of life data.

The committee evaluates on this background, that T-DXd aggregated has a **value, that cannot be categorized** regarding the effect goal quality of life. Based on the following passage of effect goals PFS and side effects, the committee evaluates, that it is likely, that T-DXd does not lead to a reduced quality of life compared to the comparator.



Bivirkninger

Som beskrevet i protokollen er behandlingsmålet med T-DXd at forlænge patienternes liv. Fagudvalget finder, at bivirkninger er et vigtigt effektmål, da det belyser, hvor godt patienterne tolererer T-DXd sammenlignet med komparator. Effektmålet er vigtigt, da det er fagudvalgets vurdering, at patienterne er relativt villige til at risikere bivirkninger for at kunne opnå en eventuel forlængelse i overlevelse. Fagudvalget ønsker, jf. protokollen, effektmålet belyst ved forskellen i andelen af grad 3-4 bivirkninger, hvor den mindste klinisk relevante forskel er 5 %-point, og ved en kvalitativ sammenligning af bivirkningsprofilen.

Jf. afsnit 5.1.1 er effektmålet bivirkninger belyst ved en sammenligning med data fra HER2CLIMB (capecitabin + trastuzumab), da dette er den behandling, man anvender i dansk klinisk praksis.

Bivirkninger grad 3-4

I DESTINY-Breast01 oplever 105 (61,4 %) af patienterne behandlet med T-DXd en grad ≥ 3 uønsket hændelse. I HER2CLIMB er der 96 (48,7 %) af patienterne, der oplever en grad ≥ 3 uønsket hændelse i løbet af opfølgningstiden.

Dermed er der flere patienter, der oplever uønskede hændelser ved behandling med T-DXd i DESTINY-Breast01 end ved behandling med trastuzumab i kombination med capecitabin i HER2CLIMB. Dertil skal der tages forbehold for forskellen i median opfølgningstid på hhv. 20,5 og 14 måneder DESTINY-Breast01 og HER2CLIMB. Dvs. at med en ca. 6 måneder længere opfølgningstid kan andelen, der oplever uønskede hændelser ved T-DXd-behandling, være overestimeret ved sammenligning med HER2CLIMB-studiet.

Fagudvalget kan med afsæt i ovenstående kvalitative sammenligning ikke vurdere, om T-DXd medfører flere eller færre bivirkninger af grad 3-4. Ud fra de tilgængelige data tyder det på, at T-DXd medfører flere grad ≥ 3 uønskede hændelser end trastuzumab + capecitabin. Fagudvalget understreger, at det kan skyldes forskel i opfølgningstid. Dertil tager fagudvalget forbehold for, at sammenligningen er foretaget på baggrund af en kvalitativ sammenligning.

Kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofil

Fagudvalget har kvalitativt gennemgået bivirkningsprofilerne for T-DXd og trastuzumab i kombination med capecitabin med henblik på at vurdere bivirkningernes type og reversibilitet som supplement til den kvantitative opgørelse over bivirkninger.

T-DXd's sikkerhed er blevet evalueret i en puljet analyse af patienter (fra fase I-studiet J101 og fase II-studiet DESTINY-Breast01) med ikke-resektabel eller metastatisk HER2-positiv brystkræft, som fik mindst én dosis T-DXd 5,4 mg/kg i de kliniske studier. Da der ikke er nogen kontrolgruppe til T-DXd-armen i DESTINY-Breast01, er opgørelsen af bivirkninger behæftet med usikkerhed. Bivirkningsdata på trastuzumab i kombination med capecitabin kommer fra HER2CLIMB-studiet. Den mediane opfølgningstid i DESTINY-Breast01 og HER2CLIMB var henholdsvis 11,1 måneder og 14 måneder.



Oversigt over de hyppigste bivirkninger ved behandling af T-DXd fremgår nedenfor.

Tabel 5. Hyppigste bivirkninger ved behandling med TDXd

MedDRA Preferred Term/ Grouped Term	HER2-positive BC 5.4 mg/kg Pool		Study J101 HER2-positive BC 5.4 mg/kg		Study U201 HER2-positive BC 5.4 mg/kg	
	CSR DCO (N=234)	Safety Update DCO (N=234)	CSR DCO (N=50)	Safety Update DCO (N=50)	CSR DCO (N=184)	Safety Update DCO (N=184)
Subjects with Any TEAE	233 (99.6)	233 (99.6)	50 (100.0)	50 (100.0)	183 (99.5)	183 (99.5)
Nausea	79,1 %	79,9 %	86,0 %	88,0 %	77,2 %	77,7 %
Fatigue	47,9 %	49,1 %	48,0 %	48,0 %	47,8 %	49,5 %
Vomiting	47,4 %	48,7 %	56,0 %	60,0 %	45,1 %	45,7 %
Alopecia	45,7 %	46,2 %	38,0 %	38,0 %	47,8 %	48,4 %
Constipation	34,6 %	35,9 %	36,0 %	36,0 %	34,2 %	35,9 %
Decreased appetite	32,5 %	34,6 %	46,0 %	48,0 %	28,8 %	31,0 %
Anaemia	30,8 %	33,8 %	48,0 %	48,0 %	26,1 %	29,9 %
Neutrophil count decrease	29,5 %	32,5 %	24,0 %	24,0 %	31,0 %	34,8 %
Diarrhoea	28,6 %	30,8 %	36,0 %	36,0 %	26,6 %	29,3 %
Platelet count decrease	20,1 %	23,1 %	30,0 %	30,0 %	17,4 %	21,2 %
Cough	19,7 %	21,4 %	28,0 %	30,0 %	17,4 %	19,0 %
White blood cell count decrease	19,2 %	20,5 %	18,0 %	18,0 %	19,6 %	21,2 %
Abdominal pain	17,9 %	18,8 %	26,0 %	26,0 %	15,8 %	16,8 %
Headache	17,9 %	18,8 %	16,0 %	16,0 %	18,5 %	19,6 %
Dizziness	10,3 %	10,7 %	16,0 %	16,0 %	8,7 %	9,2 %
Oedema peripheral	8,5 %	10,7 %	20,0 %	22,0 %	5,4 %	7,6 %
Pyrexia	9,8 %	10,7 %	20,0 %	22,0 %	7,1 %	7,6 %

De mest almindelige bivirkninger var kvalme (79,9 %), træthed (60,3 %), opkast (48,7 %), alopeci (46,2 %), forstoppelse (35,9 %), nedsat appetit (34,6 %), anæmi (33,8 %), neutropeni (32,5 %), diarré (30,8 %), trombocytopeni (23,1 %), hoste (21,4 %), leukopeni (20,5 %) og hovedpine (20,1 %).



Fagudvalget vurderer, at de hyppigste bivirkninger ved behandling med T-DXd generelt er reversible, håndterbare for lægen og tolerable for patienten.

Bivirkninger grad ≥ 3

Grad ≥ 3 bivirkninger ved behandling med hhv. T-DXd og trastuzumab + capecitabin.

De mest almindelige **grad ≥ 3** bivirkninger var ved behandling med T-DXd: neutropeni (18,8 %), anæmi (9,0 %), kvalme (6,8 %), træthed (6,4 %), leukopeni (5,6 %), lymfopeni (5,1 %), opkastning (4,3 %), trombocytopeni (4,3 %), hypokaliæmi (3,4 %), interstitiel lungesygdom (ILD, 3,0 %), diarré (2,6 %), febril neutropeni (1,7 %), dyspnø (1,7 %), abdominalsmerter (1,3 %), nedsat appetit (1,3 %) og forhøjet alaninaminotransferase (1,3 %). Hos 2,6 % af patienterne førte ILD til døden.

Ved behandling med trastuzumab i kombination med capecitabin i HER2CLIMB-studiet var almindelige **grad ≥ 3** bivirkninger (sorteret på interventionsarmen i HER2CLIMB) palmar-plantar erythrodysesthesia (PPE-syndrom)¹ (9,1 %), diarré (8,6 %), dyspnø (5,1 %), hypokaliæmi (5,1 %), neutropeni (4,6 %), træthed (4,1 %) og opkastning (3,6 %).

Alvorlige uønskede hændelser blev observeret for 22,8 % i DESTINY-Breast01-studiet, hvor 4,9 % af disse førte til døden. Hæmatologisk toksicitet er tidligere set med andre antibody-drug conjugater, og i DESTINY-Breast01 så man ligeledes anæmi og neutropeni hos ca. en tredjedel af patienterne. Da der ikke foreligger en EPAR for trastuzumab + capecitabin, og alvorlige uønskede hændelser ikke er opgjort i HER2CLIMB, kan fagudvalget ikke vurdere eventuelle forskelle i typen og andelen af alvorlige uønskede hændelser ved behandling med hhv. T-DXd og trastuzumab + capecitabin.

Til sammenligning medførte 2,5 % af de uønskede hændelser døden i trastuzumab + capecitabin-behandlingsarmen i HER2CLIMB-studiet. Årsagerne hertil var henholdsvis multiorgansvigt, myokardieinfarkt, sepsis og systemisk inflammatorisk respons syndrom. Behandlingsophør som følge af bivirkninger forekom i 15,2 % af patienterne behandlet med T-DXd og i 3 % behandlet med trastuzumab + capecitabin i HER2CLIMB-studiet.

Uønskede hændelser af særlig interesse ved behandling med T-DXd:

- Interstitiel lungesygdom (ILD): ILD var ved studiestart identificeret som en alvorlig potentiel risiko ved T-DXd-behandling. Tilfælde med ILD blev graderet som grad 1 (3,0 %), grad 2 (8,5 %) eller grad 3 (0,4 %), mens grad 5-hændelser opstod hos 3,0 % af patienterne.
- Neutropeni: Der blev rapporteret et fald i neutrofil-tallet hos 32,5 % af patienterne, hvor 18,8 var grad 3 eller 4. Der blev rapporteret 1,7 % med febril neutropeni.
- Hjertesvigt: Der blev rapporteret få tilfælde af hjertesvigt, og disse var ikke associeret med et nedsat left ventricular ejection fraction (LVEF). Patienter med i forvejen nedsat LVEF (< 50 % normal LVEF) var dog i forvejen udelukket fra at

¹Palmar-plantar erythrodysesthesia (også kaldet hånd og fod-syndrom) er forbundet med rødme, smerte og hævelse i hænder og fødder. Det er en hyppig årsag til dosisreduktion ved behandling med capecitabine.



deltage i studiet. Hjertepåvirkning anses som en klasse-effekt ved HER2-rettede lægemidler.

Sikkerhedsstudie-populationen for T-DXd havde generelt god performance status og med relativt få symptomer på deres underliggende metastatiske brystkræftssygdom på trods af at have modtaget mange tidligere behandlinger. Den gode performance status kan medvirke til en underestimering af bivirkningerne i samme population. Overordnet vurderer fagudvalget, at risikoen for ILD er den mest alvorlige risiko ved T-DXd-behandling. Det stemmer også overens med, at andre HER2-rettede behandlinger såsom trastuzumab, trastuzumab emtansin (TDM-1) samt topoisomerasehæmmere har vist lungetoksicitet [20,21].

Fagudvalget vurderer på den baggrund, at det er vigtigt at have skærpet opmærksomhed omkring lungetoksicitet ved behandling med T-DXd.

Samlet vurdering af bivirkningsprofiler

Fagudvalget bemærker på baggrund af ovenstående gennemgang af bivirkningsprofilerne for hhv. T-DXd og trastuzumab + capecitabin, at bivirkningsprofilerne er forskellige, hvor begge lægemidler kan medføre en række uønskede hændelser. Særligt er fagudvalget opmærksom på risikoen for lunge- og hjertetoksicitet ved behandling med T-DXd, men hvor hjertetoksicitet er en kendt bivirkning ved HER2-rettet behandling. Fagudvalget understreger, at særligt ILD er en alvorlig og potentielt dødelig bivirkning, der kræver øget opmærksomhed og tidlig behandling. Fagudvalget finder, at lægemidlerne overordnet set er sammenlignelige, hvad angår byrden af bivirkninger, reversibilitet og håndterbarhed for læge og patient.

Samlet vurdering for effektmålet bivirkninger

Baseret på ovenstående gennemgang af effektmålets to delmål vurderer fagudvalget, at T-DXd aggregeret har **en værdi, som ikke kan kategoriseres** vedr. effektmålet bivirkninger. Der er ikke data til en formel sammenligning af delmålet grad 3-4 bivirkninger, som derfor ikke kan kategoriseres efter Medicinrådets metoder. Ud fra den kvalitative gennemgang af bivirkningsprofiler finder fagudvalget, at bivirkningsprofilerne er forskellige, men at lægemidlerne er sammenlignelige, hvad angår bivirkningernes sværhedsgrad. Fagudvalget bemærker dog, at kvaliteten af data er meget begrænset, og at vurderingen derfor er behæftet med stor usikkerhed.

Stabilisering eller forbedring af symptomer

Som beskrevet i protokollen ønsker fagudvalget at belyse forskellen i andel patienter, som opnår stabilisering eller forbedring af symptomer vha. PFS. PFS bliver anvendt til at vurdere, hvor lang tid der går, inden patienternes sygdom udvikler sig. Tredjelinjebehandling er den sidste mulige standardbehandling for patienter med metastatisk HER2+ brystkræft. Fagudvalget vurderer derfor, at det er af stor værdi for patienterne at modtage en behandling, som stabiliserer deres sygdom og forlænger tiden til progression, og fagudvalget anser derfor effektmålet som vigtigt. Stabilisering af sygdommen betyder ofte, at patienterne undgår forværring af deres symptomer for en tid. Fagudvalget fremhæver, at det har særlig betydning for patienterne at forblive i en



effektiv behandling så længe som muligt. Den mindste klinisk relevante forskel er sat til 3 måneder for median PFS.

Data for PFS er opgjort i alle de inkluderede studier. I DESTINY-Breast01 er median PFS estimeret ved kun 38 % modenhed (62 % af patienterne (n = 114) er censureret) ved en median follow-up på 20,5 måneder. I hhv. NALA, SOPHIA og HER2CLIMB er den mediane follow-up på 29,9, 2,8 og 14 måneder.

For patienter behandlet med T-DXd er den mediane PFS 19,4 måneder (14,1;NE). For behandling med capecitabin + lapatinib (NALA), trastuzumab + kemoterapi (SOPHIA), trastuzumab + capecitabin (HER2CLIMB og DBCG) er den mediane PFS hhv. 5,5, 5,6, 4,4 og [REDACTED] (se tabel 3). Fagudvalget finder, at de tilgængelige effektestimater indikerer, at stabilisering eller forbedring af symptomer målt ved PFS er markant længere for patienter behandlet med T-DXd end ved de andre behandlingskombinationer. Fagudvalget understreger, at de store forskelle på tværs af studierne medfører, at den kvalitative sammenligning er behæftet med stor usikkerhed.

Fagudvalget vurderer, at T-DXd aggregeret har en **værdi, der ikke kan kategoriseres** vedr. effektmålet stabilisering eller forbedring af symptomer, da fagudvalget ikke kan vurdere eventuelle forskelle mellem T-DXd og de forskellige komparatorer grundet usikkerhederne forbundet med data. Med afsæt i den kvalitative sammenligning finder fagudvalget imidlertid, at der ikke er noget, der taler for, at T-DXd er dårligere end komparator.

Til perspektivering inddrager fagudvalget MAIC-analyserne for DESTINY-Breast01 og hhv. NALA, SOPHIA og HER2CLIMB. Resultatet af MAIC-analyserne fremgår af nedenstående tabel.



Tabel 6. Resultater for MAIC-analysen vedr. effektmålet PFS

Studie	Behandlingsarm	Patientantal	Absolut effektforskel	Relativ effektforskel
NALA	Capecitabin + lapatinib	314	16,7 måneder	HR: 0,16 (0,08;0,29)
DESTINY-Breast01 (justeret)	T-DXd	24,6		
HER2CLIMB	Trastuzumab + capecitabin	202	>16,6 måneder	HR: 0,09 (0,03;0,22)
DESTINY-Breast01 (justeret)	T-DXd	7,5		
SOPHIA	Trastuzumab + kemoterapi	270	18,5 måneder	HR: 0,12 (0,06;0,21)
DESTINY-Breast01 (justeret)	T-DXd	27,9		

I alle MAIC-analyserne er den absolutte forskel større end den mindste klinisk relevante forskel på 3 måneder. Tilsvarende indikerer de relative effektforskelle, at T-DXd har en stor merværdi sammenlignet med komparator. Der gælder dog for samtlige analyser, at pga. manglende ligheder mellem komparator-populationen og T-DXd-behandlingsarmen er patientantallet for T-DXd reduceret betydeligt ved MAIC-analysen.

Fagudvalget bruger derfor udelukkende MAIC-analyserne til perspektivering, da de er forbundet med stor usikkerhed og dermed bør anvendes med store forbehold. Fagudvalget finder, at MAIC-analyserne understøtter den ovenstående konklusion vedr. effektmålet PFS.

5.1.5 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget vurderer, at T-DXd til patienter med metastatisk HER2+ brystkræft, som har progredieret på to HER2-rettede behandlinger, giver en **værdi, der ikke kan kategoriseres** efter Medicinrådets metoder sammenlignet med komparator.

Datagrundlaget har ikke tilladt, at effekten af T-DXd kunne kategoriseres efter Medicinrådets metoder. Derfor har fagudvalget sammenlignet T-DXd og komparator i en kvalitativ sammenligning. Den kvalitative sammenligning er behæftet med stor usikkerhed, da særligt studiepopulationerne er meget forskellige på tværs af studierne og i sammenligning med DESTINY-Breast01. For samtlige effektmål har fagudvalget derfor ikke kunnet vurdere, om der er eventuelle forskelle mellem T-DXd og de forskellige komparatorer.

Fagudvalget fremhæver, at T-DXd formentlig forlænger overlevelsen og ikke mindst tid til progression, sammenlignet med trastuzumab + capecitabin og at dette sker efter behandling med T-DM1. Det lader således til, at T-DXd er et virksomt stof, som er



gavnligt efter behandling med T-DM1. Fagudvalget understreger dog, at analyserne er behæftet med stor usikkerhed. Fagudvalget finder derudover, at T-DXd's sikkerhedsprofil ikke er dårligere end ved nuværende standardbehandling, og at der er en risiko for en alvorlig bivirkning i form af ILD.

Fagudvalget understreger på baggrund af ovenstående, at T-DXd formentlig er et virksomt stof efter behandling med T-DM1, men at det med afsæt i det foreliggende data ikke er muligt at vurdere, om T-DXd er bedre – og i givet fald hvor meget – sammenlignet med standardbehandling.

Fagudvalget understreger yderligere, at nye studier med en direkte sammenligning af T-DXd med standardbehandling formentligt kan ændre den samlede vurdering.

6. Andre overvejelser

Antal tidligere behandlinger

Fagudvalget har i protokollen for T-DXd efterspurgt en redegørelse for antallet af behandlingslinjer, som patienter modtager i det kliniske studie, og en beskrivelse af, hvad en eventuel forskel kan have af betydning for effekt af behandling med T-DXd i hhv. studiet og i dansk klinisk praksis.

Ansøger har ikke besvaret dette punkt direkte, men henviser til besvarelsen af klinisk spørgsmål 1 i den endelige ansøgning. Her fremgår det, at der er forskel i antallet af tidligere behandlinger i de inkluderede studier, og at antallet af behandlinger er en stærk negativ prognostisk faktor.

Fagudvalget konstaterer, at der er væsentlige forskelle i antallet af tidligere modtagende behandlinger i de forskellige studiepopulationer, og at det vanskeliggør sammenligninger (se afsnit 5.1.1 og 5.1.2 for uddybning heraf).

Performance status

Fagudvalget konstaterer, at det kun er patienter med ECOG-performance status 0 og 1, der er inkluderet i DESTINY-Breast01 og NALA, og at dette afviger fra en forventet dansk klinisk praksis, hvor patienter med HER2-positiv brystkræft med performance status 0, 1 og 2 tilbydes behandling i tredje linje.

Efterfølgende behandling

Medicinrådet har efterspurgt informationer, der kan belyse, om og hvordan indførelsen af T-DXd i dansk klinisk praksis vil påvirke behandlinger i efterfølgende behandlingslinjer, hvad angår type, varighed og forventet effekt.

Ansøger svarer, at de ikke forventer stor påvirkning af behandlingstype, varighed eller effekt, idet overlevelse efter progression ikke forventes at blive påvirket. I nogle tilfælde vil nuværende tredjelinjebehandling blive rykket til fjerdelinjebehandling, men pga. en forventet dårlig effekt af en eventuel fjerdelinjebehandling og en kort forventet overlevelse vurderes det ikke at have stor betydning.



Fagudvalget konstaterer, at der er store usikkerheder om effekten af T-DXd og i endnu højere grad effekten af eventuelle behandlingslinjer efter T-DXd.

En anden overvejelse fra fagudvalget er, om T-DM1 i samme grad fremover vil kunne gives som andenlinjebehandling, da det er standard som adjuverende behandling ved non-pCR og dermed vil påvirke rækkefølgen af den metastatiske behandling.

Data med længere opfølgningstid

Virksomheden har undervejs i processen indleveret data efter længere opfølgningstid, som ikke indgår direkte i vurderingsrapporten. Fagudvalget har gennemgået det fremsendte data og vurderet, at resultaterne ikke afviger fra resultaterne efter kortere opfølgningstid, som ligger til grund for vurderingen. Fagudvalget finder således, at de nye data understøtter fagudvalgets initiale vurdering og ikke medfører behov for ændringer i konklusionerne i vurderingsrapporten.

7. Relation til behandlingsvejledning

Medicinrådet har ikke foretaget en gennemgang af hele terapiområdet og har derfor ikke taget stilling til det øvrige kliniske grundlag i RADS' baggrundsnotat (se <https://rads.dk/media/2121/bgn-anti-her2-feb-2016.pdf>), herunder placering af trastuzumab emtansin (TDM-1) og lapatinib ved metastatisk sygdom i andenlinjebehandling og metastatisk sygdom *treatment beyond progression*.



8. Referencer

1. NORDCAN. Association of the Nordic Cancer. Kræftstatistik: Nøgetal og figurer_brystkræft. 2019.
2. Notkin A, Graversen A. kræftensbekaempelse.
3. Group DBCC. Medicinsk behandling. 2019;2005:1–49.
4. Retningslinjerne M. Patologi - DBCG. 2017;1–37.
5. Kohler BA, Sherman RL, Howlader N, Jemal A, Ryerson AB, Henry KA, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2011, Featuring Incidence of Breast Cancer Subtypes by Race/Ethnicity, Poverty, and State. JNCI J Natl Cancer Inst. 2015;107(6):dju048–dju048.
6. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Tseng LM, Liu MC, 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.
7. Von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. N Engl J Med. 2019;380(7):617–28.
8. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Baggrundsnotat for anti-HER2 behandling af brystkræft. København; 2016.
9. Group DBCC. DBCG Retningslinjer - Behandling af cancer mammae med fjernmetastaser. Februar 2019. www.dbcg.dk. 2018;1–40.
10. Takano T, Tsurutani J, Takahashi M, Yamanaka T, Sakai K, Ito Y, et al. A randomized phase II trial of trastuzumab plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer previously treated with trastuzumab and taxanes: WJOG6110B/ELTOP. Breast. 2018;40:67–75.
11. Seligmann JF, Wright-Hughes A, Pottinger A, Velikova G, Oughton JB, Murden G, et al. Lapatinib plus Capecitabine versus Trastuzumab plus Capecitabine in the Treatment of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-positive Metastatic Breast Cancer with Central Nervous System Metastases for Patients Currently or Previously Treated with Trastu. Clin Oncol. 2020;32(10):656–64.
12. Swain SM, Baselga J, Kim S-B, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. N Engl J Med. 2015;372(8):724–34.
13. Diéras V, Miles D, Verma S, Pegram M, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial Véronique. Lancet Oncol. 2017;18(6):732–42.
14. Murthy RK, Loi S, Okines A, Paplomata E, Hamilton E, Hurvitz SA, et al. Tucatinib,



Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(7):597–609.

15. Pivot X, Manikhas A, Zurawski B, Chmielowska E, Karaszewska B, Allerton R, et al. CEREBEL (EGF111438): A phase III, randomized, open-label study of lapatinib plus capecitabine versus trastuzumab plus capecitabine in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(14):1564–73.
16. Saura C, Oliveira M, Feng Y, Dai M, Chen S. Neratinib Plus Capecitabine Versus Lapatinib Plus Capecitabine in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Previously Treated With ≥ 2 HER2-Directed Regimens : Phase III NALA Trial abstract. 38(27).
17. Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim S-B, Tamura K, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(7):610–21.
18. Rugo HS, Im SA, Cardoso F, Cortés J, Curigliano G, Musolino A, et al. Efficacy of Margetuximab vs Trastuzumab in Patients with Pretreated ERBB2-Positive Advanced Breast Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2021;7(4):573–84.
19. Phillippo DM, Ades AE, Dias S, Palmer S, Abrams KR, Welton NJ. Methods for Population-Adjusted Indirect Comparisons in Health Technology Appraisal. *Med Decis Making.* 2018;38(2):200–11.
20. European Medicines Agency (EMA). Bilag 1 Produktresumé - Herceptin.
21. European Medicines Agency (EMA). Bilag I Produktresumé - Kadcyła.



9. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende brystkræft

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Hanne Melgaard Nielsen <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
Tamás Lőrincz <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Julia Kenholm <i>Overlæge</i>	Region Midtjylland
Jeanette Dupont Jensen <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Alexey Lodin <i>Afdelingslæge</i>	Region Sjælland
Maja Vestmø Maraldo <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 <i>Afdelingslæge</i>	Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCg)
Eva Balslev <i>Overlæge</i>	Inviteret af formanden
Guri Spiegelhauer <i>Sygeplejerske</i>	Dansk Sygepleje Selskab
Marianne Johansson <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
<i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter



Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet

Dampfærgevej 27-29, 3.th.

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk



10. Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
1.1	29. september	På baggrund af et nyt datacut har fagudvalget præciseret ordlyden i deres konklusion samt indsat et afsnit under 'andre overvejelser' Fagudvalgets kategorisering og Medicinrådets konklusion er ikke ændret
1.0	1. september 2021	Godkendt af Medicinrådet.