

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

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

Indhold

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

Forkortelser

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

1 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af pertuzumab i kombination med trastuzumab som mulig standardbehandling af patienter med tidlig HER2-positiv (HER2+) brystkræft. I protokollen angives en definition af populationer, komparator og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning, samt de metoder der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende pertuzumab i kombination med trastuzumab modtaget 06.04.18.

Protokollen danner grundlaget for den endelige ansøgning for vurderingen af den kliniske merværdi af pertuzumab i kombination med trastuzumab sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol skal besvares med en sammenlignende analyse mellem pertuzumab i kombination med trastuzumab og komparator af både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder (se tabel 1). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen.

2 Baggrund

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

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

2.1 Nuværende behandling

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

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



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



Behandlingsvarigheden er 1 år eller indtil tilbagefald af sygdom.

2.2 Pertuzumab i kombination med trastuzumab

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

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

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

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

Kombinationsbehandlingen administreres således:

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

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

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

3 Kliniske spørgsmål

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

3.1 Klinisk spørgsmål 1

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

Population

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

Intervention

Pertuzumab i kombination med trastuzumab og kemoterapi

Komparator

Placebo i kombination med trastuzumab og kemoterapi

Effektmål

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

3.2 Klinisk spørgsmål 2

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

Population

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

Intervention

Pertuzumab i kombination med trastuzumab og kemoterapi

Komparator

Placebo i kombination med trastuzumab og kemoterapi

Effektmål

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

3.3 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste kliniske relevante forskel og kategori. For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jævnfør ansøgningskemaet. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (merværdi) jævnfør væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for vurdering af nye lægemidler. De relative effektestimater kan angives i relativ risiko (RR), odds ratio (OR) eller hazard ratio (HR). Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

Tabel 1 Oversigt over valgte effektmål. For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel samt indplacering i de fire kategorier (overlevelse, alvorlige symptomer og bivirkninger, livskvalitet og ikkealvorlige symptomer og bivirkninger). Alle kritiske og vigtige effektmål skal besvares med en sammenlignende analyse af både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder.

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

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

Tidshorisont

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

Kritiske effektmål

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

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

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

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

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

Bivirkninger

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

Bivirkninger grad 3-4 fraset kardiotoksicitet

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

Alvorlige bivirkninger (SAR)

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

Kendte bivirkninger

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

Vigtige effektmål

Overall Survival (OS)

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

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

Distant Relapse-free interval (RFI)

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

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

Livskvalitet (Health Related Quality of Life, HRQoL)

Livskvalitet er et patientrelevant effektmål, som udover at give indblik i sygdomsbyrden kan give indikation af, om bivirkningerne ved lægemidlet påvirker patienternes livskvalitet. På baggrund af dette betragter fagudvalget livskvalitet som et vigtigt effektmål.

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

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

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

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

Kardiotoksicitet

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

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

4 Litteratursøgning

Databaser for søgningen

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

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

Søgetermer

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

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

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

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

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

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Der ekskluderes først på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå med forfatter, årstal og titel i en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et PRISMA-flowdiagram (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).

Ved usikkerheder om, hvorvidt en artikel på titel- og abstractniveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal der anvendes et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, hvorved fuldtekstartiklen vurderes.

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

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

5 Databehandling/analyse

De inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne beskrives i Medicinrådets ansøgningskema. Det skal angives, hvilke studier der benyttes til at besvare det kliniske spørgsmål.

Al relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningskema. Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data fra inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention-to-treat (ITT), per-protocol) samt metode. Resultater for ITT-populationen skal angives, hvis muligt, hvis komparative analyser ikke i udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR'en. Findes uoverensstemmelser, gives en mulig grund herfor.

Hvis ekstraherede data afviger fra den forhåndsdefinerede PICO-beskrivelser, specielt i forhold til præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelig for alle deltagere i et studie, vil der ikke blive gjort forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Det vil sige, at alle analyser udelukkende baseres på tilgængelige data på individniveau.

For effektmål (ORR, SAE, behandlingsstop pga. bivirkninger og ikkealvorlige bivirkninger), hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, vil den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel vil derefter blive beregnet, baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (hvis relativ risiko (RR) = 0,5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risiko reduktion (ARR) = $30 - 30 \times 0,5 = 15$ %-point).

Hvis der er mere end et sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data eventuelt syntetiseres indirekte (evt. i form af formelle netværksmetaanalyser eller ved brug af Buchers metode), hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studiernes validitet og relevans.

For effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, vil eventuelle metaanalyser blive baseret på standardized mean difference (SMD). Den estimerede SMD vil blive omregnet til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelser i de inkluderede studier.

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier beskrives narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er). Forskelle i patientkarakteristika og studiekontekst (f.eks. geografi og årstal) mellem studier skal beskrives og vurderes for at afgøre, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Valget af syntesemetode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

6 Andre overvejelser

Fagudvalget har ikke yderlige overvejelser.

7 Referencer

1. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ CK (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014 [internet]. National Cancer Institute. Bethesda, MD. Tilgængelig fra: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/
2. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Kejs AMT, Hertzum-Larsen R, Johannesen TB, Khan S, Leinonen MK, Ólafsdóttir E, Petersen T, Schmidt LKH, Trykker H SH. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries [internet]. Version 7.3. 2016. Tilgængelig fra: <http://www-dep.iarc.fr/nordcan.htm>
3. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Baggrundsnotat for anti-HER2 behandling af brystkræft. København; 2016.
4. Kohler BA, Sherman RL, Howlader N, Jemal A, Ryerson AB, Henry KA, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2011, Featuring Incidence of Breast Cancer Subtypes by Race/Ethnicity, Poverty, and State. JNCI J Natl Cancer Inst. 2015;107(6):d1v048-d1v048.
5. RADS. Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation for behandling af anti-HER2 behandling af brystkræft. 2016;1-5.
6. Bonnetain F, Bonsing B, Conroy T, Dousseau A, Glimelius B, Haustermans K, et al. Guidelines for time-to-event end-point definitions in trials for pancreatic cancer. Results of the DATECAN initiative (Definition for the Assessment of Time-to-event End-points in CANcer trials). Eur J Cancer. 2015;50(17):2983-93.
7. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, et al. Protocol, Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med. 2017;377(2):122-31.
8. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard J-Y, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. Ann Oncol. 2017;(October):2340-66.
9. National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE). Bd. 2009. 2010.
10. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst. 1993;85(5):365-76.
11. Sprangers MA, Groenvold M, Arraras JI, Franklin J, te Velde A, Muller M, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer breast cancer-specific quality-of-life questionnaire module: first results from a three-country field study. J Clin Oncol. 1996;14(10):2756-68.
12. EuroQol Group. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. Health Policy. 1990;16(3):199-208.
13. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. J Clin Oncol. 1998;16(1):139-44.
14. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes. 2007;5:70.

8 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende brystkræft

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

Medicinrådets sekretariat

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