

# Medicinrådets vurdering af trastuzumab emtansin til behandling af tidlig HER2+ brystkræft

## 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 sammenfatter vi i Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidlet.

*Protokollen er udarbejdet med udgangspunkt i Håndbog for Medicinrådets proces og metode, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder, og den ansøgende virksomheds foreløbige ansøgning, der fortæller, hvilke data der findes for lægemidlet.*

Godkendt af Medicinrådet 20. maj 2020

Dokumentnummer 76209

Versionsnummer 1.0

© Medicinrådet, 2020. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

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

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)

Sprog: dansk

Format: pdf

## Indhold

1	Medicinrådets konklusion .....	3
2	Begreber og forkortelser .....	4
3	Introduktion.....	5
3.1	HER2-positiv brystkræft .....	5
3.2	Trastuzumab emtansin .....	7
3.3	Nuværende behandling .....	7
4	Metode .....	8
5	Resultater .....	9
5.1	Klinisk spørgsmål 1 .....	9
5.1.1	Litteratur .....	9
5.1.2	Databehandling og analyse.....	11
5.1.3	Evidensens kvalitet .....	11
5.1.4	Effektestimater og kategorier .....	12
5.1.5	Fagudvalgets konklusion .....	18
6	Andre overvejelser .....	18
7	Relation til behandlingsvejledning.....	19
8	Referencer .....	20
9	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	21
10	Versionslog .....	22
11	Bilag 1: Evidensens kvalitet.....	23
11.1	Cochrane, Risk of Bias.....	23
11.2	GRADE-profil, KATHERINE studiet .....	24
12	Bilag 2: Uønskede hændelser.....	25

## 1 Medicinrådets konklusion

Rådet vurderer, at T-DM1 til patienter med tidlig HER2+ brystkræft, giver en lille merværdi sammenlignet med trastuzumab. Det er ikke muligt at vurdere T-DM1s effekt på overall survival, grundet kort opfølgningstid i studiet.

T-DM1 har en stor merværdi for det vigtige effektmål IDFS. Rådet vurderer, at der er usikkerheder forbundet med data og at der dermed også er usikkerhed om effektstørrelsen, men vurderer, at der er grund til at tro, at lægemidlet har en merværdi, da IDFS-kurverne adskiller sig tidligt og holder sig adskilt. Denne vurdering er baseret på data fra et tidligere studie af adjuverende behandling til patienter med HER-2+ sygdom, hvor effekten efter 2 års opfølgning var bibeholdt ved både 8 og 11 år. Rådet vurderer, at T-DM1 har en negativ værdi vedr. bivirkninger, hvilket trækker ned i den samlede kategori, da det vil betyde, at potentielt raske patienter udsættes for ekstra bivirkninger.

Rådet vurderer, at det er vigtigt at undgå tilbagefald, særlig fjernrecidiv, da patienter med sådanne tilbagefald er uhelbredeligt syge.

Ca. 50 % af patienter med tidlig HER2+ i dansk klinisk praksis er kandidater til T-DM1 behandling, da indikationen kun er for de patienter som ikke opnår komplet respons på deres neoadjuverende behandling. Dette er den subgruppe af patienter der har størst risiko for tilbagefald, og dermed også dem med den dårligste prognose.

### 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.
- **Samlet værdi kan ikke kategoriseres:** På grund af usikkerheder omkring effektforhold er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi.

### 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 Cooperative Group</i>
EMA	Det Europæiske Lægemiddelagentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
GRADE	System til at vurdere evidens ( <i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i> )
ER:	Østrogenreceptor ( <i>estrogen receptor</i> )
ER+:	ER-positiv
HER2:	Human epidermal vækstfaktorreceptor 2 ( <i>human epidermal growth factor receptor 2</i> )
HER2+:	HER2-positiv
HR	<i>Hazard ratio</i>
ITT	<i>Intention to treat</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 emtansine
TNM:	<i>Tumor, Node, Metastasis</i>

### 3 Introduktion

Formålet med Medicinrådets vurdering af trastuzumab emtansin (T-DM1) til patienter med HER2+ tidlig brystkræft er at vurdere den værdi, lægemidlet har sammenlignet med dansk standardbehandling.

Vurderingen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en endelig ansøgning fra Roche A/S. Vi modtog ansøgningen den 3. april 2020.

Det kliniske spørgsmål er:

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

#### 3.1 HER2-positiv brystkræft

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

Sygdommen kan opdeles i fire undertyper afhængig af, om kræftcellerne er hormonfølsomme, dvs. om de udtrykker østrogenreceptor (ER) og/eller human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (HER2). Af de 4.700 patienter, som årlig diagnosticeres med brystkræft i Danmark, vil ca. 4.400 have tidlig brystkræft (dvs. patienterne har ikke fjernmetastaser) og 10–15 % af dem (ca. 660 patienter årlig) er HER2+ [1,2]. HER2 status testes ved immunhistokemi. I tilfælde, hvor resultatet ikke er entydigt, kan in situ hybridisering benyttes i henhold til patologiafsnittet under DBCG's retningslinjer [3]. HER2+ patienter kan enten tilbydes neoadjuverende eller adjuverende behandling afhængigt af, hvilket stadie af brystkræft de har.

Neoadjuverende behandling gives forud for operation i bryst og lymfeknuder. Efter operation tilbydes adjuverende behandling i form af trastuzumab (til samlet set 1 års behandling) og hvis patienten har ER+ brystkræft gives også adjuverende anti-hormon behandling. Stadier af brystkræft vurderes ud fra det internationalt anerkendte standardiserede *Tumor, Node, Metastasis* (TNM)-klassifikation.

Tumorklassificeringen baseres på en vurdering af den primære tumors størrelse og om den primære tumor har indvækst i omkringliggende væv (T0-T4), samt i hvor høj grad tumoren har bredt sig til omkringliggende lymfeknuder (N0-N3), og om der er fjernmetastaser (M1) se tabel 1.

Ifølge DBCG's nuværende retningslinjer kan HER2+ patienter med stadie T1N1 til T2N1 være kandidater til 6 serier neoadjuverende behandling, mens patienter med stadier > T2N1 er kandidater til 8 serier neoadjuverende behandling. Patienter der modtager neoadjuverende behandling, har ikke fjernmetastaser, og formålet med behandlingen er enten at gøre patienten operabel, mindske knuden i brystet så brystbevarende operation er mulig, eller medføre mindre omfattende operation i armhulen.

**Tabel 1: TNM-klassifikation af kræft**

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

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

Hos patienter, der modtager neoadjuverende behandling har patientens respons på den neoadjuverende behandling også betydning for prognosen. Ved komplet patologisk respons (ingen rest af kræftceller i hverken bryst eller lymfeknuder) på operationstidspunktet er der således en bedre prognose, end når der ved operationen findes rest af kræftceller i brystet eller i lymfeknuder. Denne sammenhæng er især udtalt ved HER-2+ brystkræft og triple negativ brystkræft [6]. Det er ikke vist, at TNM stadiet har betydning for, om man opnår komplet respons.

Hos patienter, der er vurderet operable på diagnosetidspunktet, kan der tilbydes både neoadjuverende behandling og efterfølgende operation eller omvendt, operation efterfulgt af adjuverende behandling, dvs. disse to behandlingsmuligheder anses som ligeværdige [7]. Der er dog gennem de seneste år sket en øgning af det antal patienter, der tilbydes neoadjuverende behandling, idet fordelene ved denne behandlingsrækkefølge er, at man kan foretage mere skånsom kirurgi i brystet og i armhulen når knuden og eventuelle lymfeknuder er mindsket ved forudgående behandling.

Da både TNM stadium og respons på neoadjuverende behandling har betydning for prognosen er det således uvist ud fra tilgængelig litteratur, hvad det betyder for prognosen at have restsygdom efter neoadjuverende behandling, hvis patienten har små tumorstadier og der er N0 sygdom.

Der foreligger endnu ikke overlevelseshistorier for patienter, der har fået den nuværende danske neoadjuverende standardbehandling, kemoterapi i kombination med trastuzumab og pertuzumab, efterfulgt af adjuverende trastuzumab. Det studie, der bedst belyser overlevelsen, er et studie med adjuverende kemoterapi og trastuzumabbehandling, som viser, at 78-81 % af patienterne var i live efter 12 år (afhængigt af om patienterne var ER+ eller ER-) [8]. Hvis man ser på studiet vedrørende komplet respons og prognose, er det særligt vigtigt at opnå et godt respons for aggressive brystkræfttyper som triple negativ og HER-2+ brystkræft. For HER-2+/ER+ brystkræft, vil "event free survival" efter 5 år være ca 80 % (komplet respons)

mod ca 60 % (ikke komplet respons) og hos patienter med HER-2+/ER- brystkræft vil de samme tal være ca 80 % (komplet respons) og ca. 42 % (ikke komplet respons) [6].

Overlevelsen afhænger desuden af de øvrige behandlinger der gives efter operation. Der er internationalt stor forskel på, hvilke patienter der tilbydes loko-regional strålebehandling ved spredning til 1-3 lymfeknuder i armhulen. Dette er praksis i Danmark.

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

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

### 3.2 Trastuzumab emtansin

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

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

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

### 3.3 Nuværende behandling

#### *Neoadjuverende*

Patienter med tidlig HER2+ brystkræft egnet til neoadjuverende behandling, vil oftest modtage en sekventiel medicinsk behandling i form af kemoterapi (typisk antracyclin og cyclofostamid) efterfulgt af paclitaxel i kombination med pertuzumab og trastuzumab. Herefter foretages operation i bryst og lymfeknuder og evt. strålebehandling (jf. gældende guidelines fra DBCG).

#### *Adjuverende*

Efter operation gives adjuverende behandling i form af fortsat trastuzumab, så patienter i alt modtager 17 serier. Der gives endokrin behandling, hvis det drejer sig om ER+ brystkræft. Der gives adjuverende strålebehandling, hvis der er udført brystbevarende operation ved tumor over 5 cm ved debut og/eller ved spredning til armhulen [9].

Det væv der tages ud, når patienterne opereres, bliver undersøgt af en patolog, med henblik på at undersøge, om der er kræftceller i operationspræparatet (invasiv residualsygdom) og om operationen er radikal (frie



resektionsmarginer). Denne vurdering af respons på neoadjuverende behandling siger således noget om patientens prognose fremadrettet. Patienterne betragtes som potentielt raske efter operationen, og målet med den efterfølgende adjuverende behandling er derfor forebyggende, dvs. at nedsætte risikoen for tilbagefald. Med den nuværende behandling vurderer fagudvalget, at op mod 60-70 % af patienterne opnår varig helbredelse, men dog med den bedste prognose hos de patienter der har opnået komplet respons [6,8]. Det vurderes, at risikoen for tilbagefald er størst indenfor de første 5 år.

## 4 Metode

Medicinrådets protokol for vurdering af T-DM1 til HER2+ brystkræft beskriver sammen med Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser, hvordan vi vil vurdere lægemidlets værdi for patienterne.

Det kliniske spørgsmål er:

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

### Population

HER2+ brystkræft med invasiv restsygdom efter neoadjuverende behandling.

### Intervention

Trastuzumab emtansin

### Komparator

Trastuzumab

### Effektmål

Effektmålene fremgår af tabel 2.

**Tabel 2. Oversigt over valgte effektmål.** For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel samt indplacering i de tre effektmålsgrupper ("dødelighed", "livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger" og "ikkealvorlige symptomer og bivirkninger").

Effektmål*	Vigtighed	Effektmålsgruppe	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Samlet overlevelse (OS)	Kritisk	Dødelighed/overlevelse	OS-rate ved 10 år	3 %-point
IDFS	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	IDFS-rate ved 5 år	5 %-point
Bivirkninger	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter, der oplever en eller flere grad 3-4 bivirkninger,	5 %-point
			Gennemgang af bivirkningsprofil	Narrativ vurdering
Livskvalitet	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Gennemsnitlig ændring over tid	Forskel i ændring svarende til de validerede mindste klinisk relevante forskelle for de involverede livskvalitetsspørgeskemaer (se nedenfor)

\* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid.

## 5 Resultater

### 5.1 Klinisk spørgsmål 1

#### 5.1.1 Litteratur

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

Ansøgningen baserer sig på følgende artikel, som er relevant, og som kan anvendes til direkte sammenligning af flere af de definerede effektmål:

- Minkwitz et al, 2018 NEJM [10]

Da der ikke indgik data for effektmålet livskvalitet i dette studie, skulle ansøger desuden søge efter litteratur som kunne belyse dette effektmål. Ansøger har søgt litteratur med søgestrengen fra protokollen og har identificeret en fuldtekstartikel, som er den overfor nævnte artikel. Derudover har ansøger gjort opmærksom på en artikel [11], som inkluderer effektmålet livskvalitet, der er publiceret efter godkendelsesdatoen for protokollen og har desuden inkluderet EPAR'en. Fagudvalget har valgt at benytte publikationen vedr. livskvalitet i vurderingen af T-DM1.

#### *Studiekaraktæristika*

KATHERINE studiet [10] er et randomiseret, ublindt, fase III studie, der undersøgte effekt og sikkerhed af T-DM1 behandling af patienter med HER2+ brystkræft, som havde restsygdom ved operation efter at have modtaget neoadjuverende behandling med 6 serier kemoterapi, (heraf 3 serier taxan-baseret) og trastuzumab. Patienterne var randomiseret 1:1 til T-DM1 (n =743) eller trastuzumab (n =743) behandling.

Randomiseringen var stratificeret efter tumor stadie på tidspunktet for diagnosen (om tumor var operabel eller inoperabel), hormonreceptor-status, HER2-rettet neoadjuverende behandling og (patologisk) lymfeknudestadie på operationspræparatet efter neoadjuverende behandling. Patienter, som ophørte behandling med T-DM1 grundet toksisitet, kunne skifte til behandling med trastuzumab. Stråleterapi og endokrin behandling kunne gives i henhold til lokale behandlingsregimer, men der blev kun anbefalet loko-regional strålebehandling til patienter, hvor der ved diagnose var klinisk stadium T3N+ sygdom eller T4 med eller uden spredning til lymfeknuder. Strålebehandling blev givet samtidig med både trastuzumab og T-DM1.

Studiets primære effektmål er invasive-disease free survival (IDFS, se definition i afsnit 5.1.4, Effektestimater). Sekundære effektmål inkluderede IDFS (STEEP definition), disease-free survival (DFS), samlet overlevelse (OS) og sikkerhed.

#### *Population*

**Tabel 3. Baselinekarakteristika**

	<b>Trastuzumab Group (N = 743)</b>	<b>T-DM1 Group (N = 743)</b>
Median alder (range) — år	49 (23–80)	49 (24–79)
Klinisk stadie ved primær diagnose— antal patienter (%)		
Inoperabel brystkræft	190 (25,6)	185 (24,9)
Operabel brystkræft	553 (74,4)	558 (75,1)
Hormon-receptor status — antal patienter (%)		
ER-negativ og progesteronreceptor-negativ eller ukendt status	203 (27,3)	209 (28,1)

ER-positive, progesteronreceptor-positive, eller begge	540 (72,7)	534 (71,9)
Tidligere brug af anthracycline — antal patienter (%)	564 (75,9)	579 (77,9)
Neoadjuvant HER2-rettet behandling — antal patienter (%)		
Trastuzumab alene	596 (80,2)	600 (80,8)
Trastuzumab plus pertuzumab	139 (18,7)	133 (17,9)
Trastuzumab plus en anden HER2-rettet behandling	8 (1,1)	10 (1,3)
Stadie for primær tumor (ved primær diagnose), n (%)		
cT1	81 (10,9)	99 (13,3)
cT2	389 (52,4)	365 (49,1)
cT3	185 (24,9)	177 (23,8)
cT4, cT4a, cT4b, cT4c	54 (7,3)	59 (7,9)
cT4d	34 (4,6)	43 (5,8)
cTX	0	0
Regional lymfeknude status (ved primær diagnose), n (%)		
cN0	239 (32,2)	237 (31,9)
cN1	370 (49,8)	385 (51,8)
cN2	99 (13,3)	75 (10,1)
cN3	33 (4,4)	43 (5,8)
cNX	2 (0,3)	3 (0,4)
Stadie for tumor (ved operation), n (%)		
ypT0, ypT1a, ypT1b, ypT1mic, ypTis	306 (41,2)	331 (44,5)
ypT1, ypT1c	184 (24,8)	175 (23,6)
ypT2	185 (24,9)	174 (23,4)
ypT3	57 (7,7)	51 (6,9)
ypT4	10 (1,3)	12 (1,6)
ypTX	1 (0,1)	0
Regional lymfeknude status (ved operation), n (%)		
ypN0	335 (45,1)	344 (46,3)
ypN1	213 (28,7)	220 (29,6)
ypN2	103 (13,9)	86 (11,6)
ypN3	30 (4,0)	37 (5,0)
ypNX	62 (8,3)	56 (7,5)

Yp = sættes foran TNM klassifikationen når tumorstadiet defineres efter (neo)adjuvant behandling

Som tabel 3 viser, er der ingen betydende forskelle er mellem patientpopulationerne i de to behandlingsarme baseret på baselinekarakteristika.

Patienterne i KATHERINE-studiet havde alle restsygdom efter gennemført neoadjuverende behandling, og kan dermed have haft mere lokal fremskredensygdom end den gruppe, som opnår komplet respons, men vi har ikke oplysninger om dette. I dansk klinisk praksis skelnes der ikke mellem patienter, som har komplet respons og dem der ikke har. Den nuværende standard er, at alle patienter modtager adjuverende trastuzumab. Det er altså nyt at skelne mellem patienterne på baggrund af deres respons på neoadjuverende behandling.

Patienterne i KATHERINE-studiet var lidt yngre end danske patienter. Fagudvalget vurderer ikke, at det i sig selv er betydende. Fagudvalget bemærker, at 25 % af patienterne i KATHERINE-studiet var inoperable og at de dermed forventeligt vil have en dårligere prognose.

I dansk klinisk praksis vil flere patienter modtage antracycliner og næsten alle har modtaget trastuzumab sammen med pertuzumab, sammenlignet med KATHERINE-studiet hvor kun 20 % havde modtaget

pertuzumab. Pertuzumab som tillæg til trastuzumab i neoadjuverende behandling vides at øge chancen for at opnå komplet respons [6]. Behandling med trastuzumab og pertuzumab kombinationen er direkte medvirkende til, at flere patienter i dansk klinisk praksis opnår komplet respons end tidligere (ca. 50 % opnår komplet respons i dansk klinisk praksis). Det betyder, at gruppen af patienter som kan tages i betragtning til T-DM1 er mindre i dansk klinisk praksis end dengang KATHERINE-studiet inkluderede patienter. Derudover er der flere patienter i dansk klinisk praksis, der modtager loko-regional strålebehandling (alle patienter, uanset T stadium, med N+ sygdom før/efter neoadjuverende behandling tilbydes strålebehandling) (jf. gældende guidelines fra DBCG). Fagudvalget vurderer, at dette kan betyde, at der vil være mindre effekt af TDM-1 med hensyn til at forebygge loko-regionalt recidiv, end det blev vist i KATHERINE-studiet.

I KATHERINE-studiet er der ikke inkluderet patienter, som progredierer under neoadjuverende behandling, dvs. hvor den neoadjuverende behandling ikke virkede og hvor operation fremrykkes. Disse patienter vil altså have restsygdom og dermed ikke have komplet respons. Disse patienter udgør ca. 5-10 % af HER-2+ patienter, der modtager neoadjuverende behandling. Fagudvalget vurderer, at dette er en relativ lille gruppe, men at disse patienter også er kandidater til adjuverende T-DM1-behandling.

### 5.1.2 Databehandling og analyse

Nedenunder beskriver vi ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål.

Ansøger har lavet en direkte sammenlignende analyse og Medicinrådet har ikke fundet anledning til at foretage ændringer af beregninger foretaget af ansøger eller supplere med yderligere beregninger.

For effektmålene ”samlet overlevelse” og ”invasive-disease free survival” har ansøger leveret data med en kortere tidshorisont end fagudvalget har efterspurgt i protokollen. Fagudvalget vil adressere dette under beskrivelsen af effektmålene.

For effektmålet livskvalitet er resultaterne blevet publiceret efter protokollens godkendelse [11]. I denne artikel opgøres livskvalitet på EORTC-QLQ-C30 og EORTC-QLQBR23 måleskalaerne, men ændringen fra baseline til studieafslutning opgøres ikke. Fagudvalget benytter derfor denne artikel i besvarelsen af effektmålet, men det er kun muligt at lave en narrativ gennemgang af effektmålet.

### 5.1.3 Evidensens kvalitet

Fagudvalget har anvendt GRADE til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Nedenfor følger en beskrivelse af vurderingen af de væsentligste domæner for hvert klinisk spørgsmål. Den fuldstændige GRADE-vurdering og begrundelserne er samlet i en GRADE-profil (afsnit 11, bilag 1).

Der er nedgraderet for ”*Inconsistency*”, da der kun foreligger et sammenlignende studie. For OS er der nedgraderet for ”*Imprecision*”, da konfidensintervallet er bredt, hvilket kan betyde forskellige konklusioner for T-DM1’s effekt. For bivirkninger er der nedgraderet for ”*Indirectness*”, da data er opgjort som uønskede hændelser relateret til lægemidlet, og ikke bivirkninger, som der var specificeret i protokollen.

Evidensens kvalitet er lav, hvilket betyder, at nye studier med moderat sandsynlighed kan ændre konklusionen.

#### 5.1.4 Effektestimater og kategorier

I tabellen herunder fremgår de absolutte og relative effektforskelle, de foreløbige og aggregerede kategorier, den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for klinisk spørgsmål 1

**Table 4. Resultater for det kliniske spørgsmål**

Effektmål	Måleenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi for effektmålet
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
Samlet overlevelse (OS) *	OS-rate ved 3 år (MKRF: 3 %-point)	Kritisk	1,59 %-point	Kan ikke kategoriseres	HR: 0,7 (0,47;1,05)	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
IDFS **	IDFS-rate ved 3 år (MKRF: 5 %-point)	Vigtig	11,25 %-point	Kan ikke kategoriseres	HR: 0,5 (0,39;0,64)	Stor merværdi	Stor merværdi
Bivirkninger	Andel patienter der oplever en eller flere grad 3-4 bivirkninger (MKRF: 5 %-point)	Kritisk	11,0 %-point (8,32;13,80)	Negativ værdi	RR: 5,41 (3,31;8,83)	Negativ værdi	Negativ værdi
	Gennemgang af bivirkningsprofil (Narrativ gennemgang)		Se afsnit 5.1.4, side 16 forgennemgang				
Livskvalitet	Gennemsnitlig ændring over tid (MKRF: svarende til de validerede mindste klinisk relevante forskelle for de involverede livskvalitetsspørgeskemaer)	Kritisk	Ingen data	Kan ikke kategoriseres	Ingen data	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
<b>Samlet kategori for lægemidlets værdi</b>		Moderat merværdi					
<b>Kvalitet af den samlede evidens</b>		Lav					

CI = konfidensinterval, HR = Hazard Ratio, OR = Odds Ratio, RR = relativ risiko. \* Fagudvalget havde i protokollen udbedt OS rate ved 10 år. De data er ikke tilgængelige endnu, derfor benyttes OS raten ved 3 år. \*\* Fagudvalget havde i protokollen udbedt IDFS rate ved 5 år. De data er ikke tilgængelige endnu, derfor benyttes IDFS raten ved 3 år.

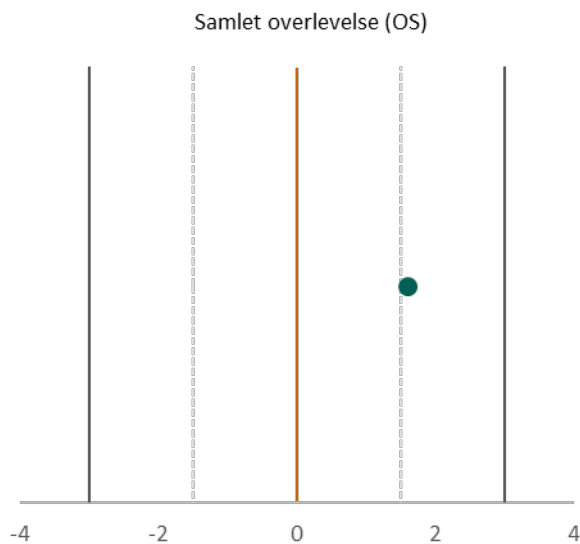
### Samlet overlevelse

Som beskrevet i protokollen er effektmålet samlet overlevelse (OS) kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi det er afgørende, at flere patienter undgår tilbagefald og herved helbredes.

Fagudvalget havde i protokollen udbedt OS rate ved 10 år. De data er ikke tilgængelige endnu, da den mediane opfølgningstid i studiet er 41,4 og 40,9 måneder i henholdsvis T-DM1 og trastuzumab armene. Ansøger har indleveret data for raten ved 5 år, men grundet det store antal af censureringer for dette tidspunkt vurderer fagudvalget, at OS raten ved 3 år er et bedre datagrundlag.

Punktestimatet for den absolutte effektforskel er 1,59 %-point, hvilket ikke afspejler en klinisk relevant effektforskel (MKRF: 3 %-point), og der er ikke et konfidensinterval. Derfor kan den foreløbige værdi af T-DM1 vedr. OS ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Den absolutte forskel er afbildet i figur 1 nedenfor.



**Figur 1:** Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for samlet overlevelse. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Baseret på den relative effektforskel som fremgår af tabel 4, har T-DM1 foreløbigt en værdi som ikke kan kategoriseres vedr. samlet overlevelse.

På baggrund af kategoriseringen af både den absolutte og relative effekt, vurderer fagudvalget, at T-DM1 aggregeret har en værdi der ikke kan kategoriseres vedr. OS.

Fagudvalget gør opmærksom på, at OS-data er behæftet med betydelig usikkerhed, da der kun er henholdsvis 5,7 % og 7,5 % hændelser i T-DM1 og komparator armene. Derudover er opfølgningstiden markant kortere end fagudvalgets fastsatte 10 år og det er derfor ikke muligt at fastslå, om T-DM1 har nogen effekt på patienternes overlevelse.

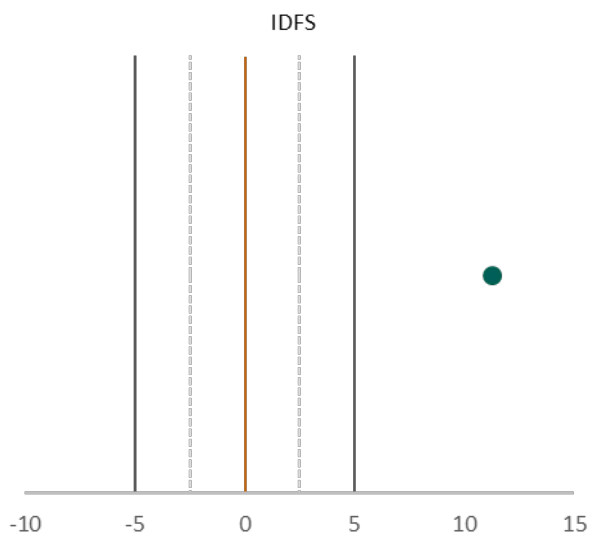
## IDFS

Invasive-disease free survival (IDFS) er et brystkræftspecifikt surrogatmål for OS, som benyttes til patientpopulationer med lang overlevelse, og er derfor vigtigt for vurderingen af T-DM1s værdi for patienterne. Der foreligger endnu intet bevis for en korrelation mellem IDFS/DFS og OS for adjuverende behandling af HER2+ brystkræft. Dette skyldes at populationen har særdeles lang median overlevelse. IDFS vægtes derfor som vigtigt.

Fagudvalget havde i protokollen udbedt data for IDFS-raten ved 5 år. De data er ikke tilgængelige endnu, da opfølgningstiden i studiet er ca. 41 måneder, derfor benyttes IDFS-raten ved 3 år.

Punktestimatet for den absolutte effektforskel (11,25 %-point) afspejler en klinisk relevant effektforskel (MKRF: 5 %-point), men der er intet konfidensinterval. Derfor kan den foreløbige værdi af T-DM1 vedr. IDFS ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Den absolutte forskel er afbildet i figur 2 nedenfor.



**Figur 2:** Punkttestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for IDFS. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Baseret på den relative effektforskel med HR = 0,5 (0,39 ; 0,64), som fremgår af tabel 4, har T-DM1 foreløbigt en stor merværdi vedr. IDFS.

Fagudvalget vurderer, at T-DM1 aggregeret har en stor merværdi vedr. IDFS, fordi den relative effektforskel viser en stor merværdi. Dertil kommer, at punktestimatet vedr. den absolutte effektforskel er betydeligt større end MKRF. Fagudvalget er opmærksomme på at opfølgningstiden er kortere end de data, der blev efterspurgt. Der er relativt få events indenfor denne tidsramme og en del censureringer. Et tidligere studie for denne patientpopulation har vist, at effekten på DFS ved 2 år blev bibeholdt ved 8 år og 11 år [7]. Dette studie har desuden en overlevelsesgevinst ved 10 år, og der er altså overensstemmelse imellem DFS og OS data i det pågældende studie [8]. Fagudvalget vurderer, at dette er et eksempel på, at DFS er et brugbart surrogat for overlevelse, og at der er grundlag for at tro, at effekten på DFS vil være bibeholdt ved længere opfølgningstid. Fagudvalget vurderer dog, at korrelationen er usikker, da den er baseret på et enkelt studie.



Der er flere loko-regionale recidiver i trastuzumab-armen end der ses i dansk klinisk praksis. Det kan være forårsaget af forskellen på hvilke patienter man tilbyder loko-regional strålebehandling (ikke samme kriterier i KATHERINE-studiet som i Danmark). Fagudvalget vurderer derfor, at dette kan betyde at der vil være mindre effekt af T-DM1 med hensyn til at forebygge loko-regionalt recidiv, end det blev vist i KATHERINE-studiet.

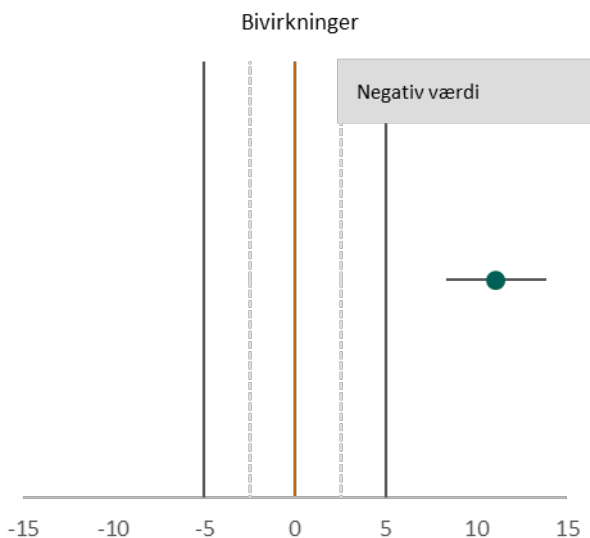
### Bivirkninger

Som beskrevet i protokollen er behandlingsmålet primært at nedsætte risikoen for tilbagefald, som oftest vil betyde, at patienterne er uhelbredeligt syge. Effektmålet bivirkninger er kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, da det belyser, hvor godt patienterne tolererer T-DM1 sammenlignet med komparator. Da det er en adjuverende behandling, der gives til potentielt raske patienter, accepteres en tung bivirkningsprofil med risiko for senfølger ikke.

Der er ikke opgjort bivirkningsdata i hovedpublikationen for KATHERINE-studiet. I EPAR'en er der opgjort "related adverse events", dvs. uønskede hændelser, som formodes at være relateret til lægemidlet, samt uønskede hændelser. Fagudvalget vurderer, at de data der kommer tættest på det protokollerede (bivirkninger) er "related adverse events" og vil derfor basere vurderingen på denne opgørelse.

Punktestimatet for den absolutte effektforskel (11 %-point) afspejler en negativ klinisk relevant effektforskel (MKRF: 5 %-point). Den nedre grænse for konfidensintervallet er tættere på en negativ klinisk relevant forskel end på 0 (ingen effektforskel). Derfor har T-DM1 foreløbigt en negativ værdi vedr. bivirkninger.

Den absolutte forskel er afbildet i figur 3 nedenfor.



**Figur 3:** Punkttestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for bivirkninger. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Baseret på den relative effektforskel som fremgår af tabel 4, har T-DM1 foreløbigt en negativ værdi vedr. bivirkninger.

Den absolutte forskel på 11,0 %-point (8,32 ; 13,80) angiver, at der er flere grad 3-4 bivirkninger forbundet med behandling med T-DM1 end med trastuzumab. Hele konfidensintervallet ligger over den mindste

klinisk relevante forskel på 5 %-point.

### Bivirkningsprofil

Der er ikke opgjort samlet data vedr. bivirkninger, så gennemgangen baserer sig på data for uønskede hændelser. Næsten alle patienter i begge arme oplever mindst én uønsket hændelse, men der er flere i T-DM1-armen, der oplever uønskede hændelser  $\geq$  grad 3 sammenlignet med trastuzumab-armen (hhv. 26 % og 15 %) [12]. Der er ligeledes flere af de uønskede hændelser, der leder til behandlingsophør i T-DM1-armen end i trastuzumab-armen (hhv. 18 % og 2 %). Der er ca. 10 % af patienterne i T-DM1 armen, der overgår til behandling med trastuzumab. Fagudvalget vurderer, at dette ikke påvirker bivirkningsresultaterne.

De uønskede hændelser (af alle grader), der giver anledning til størst bekymring i T-DM1-armen sammenlignet med trastuzumab-armen, er levertoxicitet (38 % vs. 11 %), thrombocytopeni (29 % vs. 2 %), perifær neuropati (32 % vs. 17 %), blødning (29 % vs. 10 %), infusions-relaterede reaktioner (8 % vs. 3 %), samt lungetoxicitet (3 % vs. 1 %). Langt størstedelen er grad 1 og 2. Derudover er T-DM1 oftere associeret med uønskede hændelser, der er typiske for behandling med kemoterapi (kvalme, træthed, mave-tarm-problemer, samt nedsat appetit) (Se bilag 2) [12]. Fagudvalget vurderer, at disse uønskede hændelser kan afhjælpes ved at patienterne holder pause med deres behandling, og derefter bliver dosisreduceret. Der er dog bekymring ved nogle få hændelser såsom lungetoksicitet og perifær neuropati, da disse kan være irreversible. De øvrige hændelser er reversible og håndterbare. For thrombocytopeni er der et fatalt event, som er bekymrende, og thrombocytopeni er desuden årsag til de fleste behandlingsophør. Kardiotoksicitet er ligeligt fordelt i de to grupper.

Fagudvalget vurderer, at T-DM1 aggregeret har en negativ værdi vedr. bivirkninger fordi den absolutte effektforskel overstiger MKRF og der er overensstemmelse mellem den absolutte og den relative effektforskel for effektmålet grad 3-4 bivirkninger. Antallet af hændelser er dog relativt lavt for dette effektmål og generelt er de uønskede hændelser håndterbare og reversible.

Fagudvalget har erfaring med T-DM1 fra metastatisk sygdom, men denne erfaring er svær at overføre til den adjuverende behandling, da grænsen for hvor mange bivirkninger patienterne vil acceptere, er forskellig for de to patientgrupper. Fagudvalget vurderer, at da patienter har en vis risiko for tilbagefald grundet manglende komplet respons efter neoadjuverende behandling, vil patienterne tolerere en del reversible bivirkninger. På den anden side er det patienter, der har en relativ god prognose og det er derfor vigtigt ikke at påføre patienterne irreversible bivirkninger, som de skal leve med i mange år. Desuden er det raske patienter, der på adjuverende trastuzumab-behandling kan passe deres arbejde og ikke har betydelige gener af behandlingen.

### *Livskvalitet*

Som beskrevet i protokollen er effektmålet livskvalitet kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi livskvalitet er et patientrelevant effektmål, som kan indikere, om bivirkningerne ved lægemidlet påvirker patienternes livskvalitet.

Livskvalitetsdata opgjort ved EORTC-QLQ-C30 og EORTC-QLQBR23 måleskalaerne er publiceret [11], men ændringen fra baseline til studieafslutning opgøres ikke. Dette betyder, at værdien af T-DM1 ikke kan kategoriseres for både den absolutte og den relative effektforskel. Det er derfor kun muligt at lave en narrativ gennemgang af effektmålet baseret på denne artikel, samt EPAR'en.

Opfølgning efter 6 måneder viser, at livskvaliteten i de to grupper er sammenlignelig. Der er dog flere patienter, der under behandlingen med T-DM1, oplever et klinisk relevant fald i livskvalitet sammenlignet med de patienter der får trastuzumab på flere af de inkluderede skalaer.

Værdien af T-DM1 kan ikke kategoriseres. Den højere frekvens af bivirkninger afspejles ikke i patienternes livskvalitet. Fagudvalget vurderer dog, at angst for tilbagefald er meget betydende for patienternes livskvalitet, og at det ublindede studiedesign kan betyde at patienterne i T-DM1 armen oplever en forbedret livskvalitet, eller vil acceptere et midlertidigt fald i livskvalitet. Fagudvalget vurderer samlet set, at data ikke indikerer, at der er nogen betydende forskelle mellem T-DM1 og trastuzumab vedr. livskvalitet.

### 5.1.5 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget vurderer, at T-DM1 til patienter med tidlig HER2+ brystkræft, giver en moderat merværdi sammenlignet med trastuzumab. Det er ikke muligt at vurdere T-DM1's effekt på overall survival, grundet kort opfølgningstid i studiet. T-DM1 har en stor merværdi for effektmålet IDFS. Fagudvalget vurderer, at der er usikkerheder forbundet med data, men vurderer, at merværdien kan antages at være stabil, da kurverne adskiller sig tidligt og holder sig adskilt. Denne vurdering er baseret på data fra et tidligere studie af adjuverende behandling til patienter med HER-2+ sygdom, hvor effekten efter 2 års opfølgning var bibeholdt ved både 8 og 11 år [7]. Fagudvalget vurderer, at T-DM1 har en negativ værdi vedr. bivirkninger, hvilket trækker ned i den samlede kategori, da det vil betyde, at potentielt raske patienter udsættes for ekstra bivirkninger.

Fagudvalget vurderer, at det er vigtigt, at undgå tilbagefald, særlig fjernrecidiv, da patienter med sådanne tilbagefald er uheldeligt syge. Derfor vurderer fagudvalget, at effekten på IDFS har større betydning for patienterne end bivirkninger.

Ca. 50 % af patienter med tidlig HER2+ i dansk klinisk praksis er kandidater til T-DM1 behandling, da indikationen kun er for de patienter, som ikke opnår komplet respons på deres neoadjuverende behandling. Dette er den subgruppe af patienter, der har størst risiko for tilbagefald, og dermed også dem med den dårligste prognose.

## 6 Andre overvejelser

### *TNM-stadier*

Fagudvalget ønskede i protokollen, at ansøger indleverede OS- og IDFS-data for hver enkel kombination af T og N stadier (kliniske stadier), da TNM-klassifikationen er korreleret med prognose. Ansøger har ikke kunnet indlevere data, da subgrupperne er for små, til at der kan foretages en meningsfuld analyse.

Fagudvalget mener, at der er en potentiel risiko for, at patienter med den bedste prognose vil blive overbehandlet, hvis T-DM1 indplaceres efter neoadjuverende trastuzumab og pertuzumab for hele populationen, idet nogle patienter med lave kliniske TNM stadier og begrænset resttumorvæv formentlig vil have en god prognose uden T-DM1. I KATHERINE-studiet havde næsten halvdelen af patienterne begrænset restsygdom (incl. ypT1a, ypT1b) og hos denne ret store subgruppe sås der mindst effekt af T-DM1.

Fagudvalget lægger derfor vægt på, at behandlingsvalget for patienter skal foretages på baggrund af en samlet vurdering, der inkluderer patientens TNM-stadie på diagnosetidspunktet, respons på neoadjuverende behandling inklusiv størrelsen af deres resttumor, samt patientens almene tilstand og komorbiditet.

For patienter som på nuværende tidspunkt er i behandling med adjuverende trastuzumab efter non-pCR på tidligere neoadjuverende behandling, vil man ved et evt. skift til T-DM1 skulle tage højde for ovenstående faktorer, samt hvor lang tid der er gået siden patienten er blevet opereret, da der generelt er forventeligt bedst effekt af en adjuverende behandling jo tidligere den gives efter operationen.

### *Gennemførelse af neoadjuverende behandling*

I KATHERINE-studiet skulle patienterne, for at kunne blive taget i betragtning til behandling med T-DM1, have gennemført minimum 6 serier neoadjuverende kemoterapi, hvoraf 3 skulle være taxanholdige og der skulle være givet minimum 3 serier trastuzumab. Fagudvalget vurderer derfor, at man skal være påpasselig med at behandle patienter, som ophører neoadjuverende behandling tidligt grundet bivirkninger, da man dermed fejlagtigt underestimerer deres respons på neoadjuverende behandling. Det må desuden antages, at disse patienter potentielt er i større risiko for at udvikle bivirkninger på T-DM1.

## 7 Relation til behandlingsvejledning

Der er ikke udarbejdet en behandlingsvejledning i Medicinrådet, men der foreligger en RADS behandlingsvejledning for HER2-rettet behandling fra 2016 [13]. Heri er trastuzumab anbefalet til adjuverende behandling af patienter med HER2+ brystkræft. Denne behandlingsvejledning differentierer ikke behandlingsvalget afhængig af komplet respons. Da T-DM1 kun har indikation til patienter, der ikke opnår komplet respons, vil T-DM1 altså ikke kunne indplaceres direkte i den nuværende behandlingsvejledning. Ud fra den ovenstående kategorisering, vil T-DM1 være 1. valg til patienter med HER2+ brystkræft, der ikke opnår komplet respons under neoadjuverende behandling og vil for disse patienter erstatte adjuverende trastuzumab.

I RADS behandlingsvejledningen for HER2-rettet behandling, er T-DM1 desuden anbefalet til andenlinje behandling af patienter med metastatisk HER2+ brystkræft.

Jf. RADS behandlingsvejledning er der evidens samt præcedens for, at patienter med HER2+ brystkræft, som tidligere har været behandlet med HER2-rettet behandling, i en senere linje kan have effekt af HER2-rettet behandling. Der foreligger ingen undersøgelser af effekten af T-DM1-behandling i metastatisk brystkræft til patienter som har modtaget tidligere adjuverende T-DM1. Fagudvalget vil ikke anvende behandling med T-DM1 til metastatisk brystkræft, hvis der er gået mindre end 6 måneder fra endt adjuverende T-DM1 behandling.

## 8 Referencer

1. NORDCAN. Association of the Nordic Cancer. Kræftstatistik: Nøgetal og figurer\_brystkræft. 2019.
2. Kohler BA, Sherman RL, Howlader N, Jemal A, Ryerson AB, Henry KA, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2011, Featuring Incidence of Breast Cancer Subtypes by Race/Ethnicity, Poverty, and State. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2015;107(6):djv048-djv048.
3. Retningslinjerne M. Patologi - DBCG. 2017;1–37. Tilgængelig fra: [http://www.dbcg.dk/PDF/Filer/Kap\\_3\\_Patologi\\_22\\_juni\\_2017.pdf](http://www.dbcg.dk/PDF/Filer/Kap_3_Patologi_22_juni_2017.pdf)
4. Tolaney SM, Guo H, Pernas S, Barry WT, Dillon DA, Ritterhouse L, et al. Seven-year follow-up analysis of adjuvant paclitaxel and trastuzumab trial for node-negative, human epidermal growth factor receptor 2–positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37(22):1868–75.
5. Von Minckwitz G, Procter M, De Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early her2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(2):122–31.
6. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.* 2014;384(9938):164–72.
7. Asselain B, Barlow W, Bartlett J, Bergh J, Bergsten-Nordström E, Bliss J, et al. Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol.* 2018;19(1):27–39.
8. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, de Azambuja E, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet [internet].* 2017;389(10075):1195–205. Tilgængelig fra: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32616-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32616-2)
9. Group DBCC. Medicinsk behandling. 2011;2005:1–49.
10. 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.
11. Minckwitz G Von, Mano MS, Untch M, Huang C. Patient-Reported Outcomes From KATHERINE : A Phase 3 Study of Adjuvant Trastuzumab Emtansine Versus Trastuzumab in Patients with Residual Invasive Disease After Neoadjuvant Therapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 – Positive Breast Cancer. 2020;
12. EMA. Assessment Report. 2011;44(January):1–6.
13. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Baggrundsnotat for anti-HER2 behandling af brystkræft. København; 2016.

## 9 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende brystkræft

<b>Formand</b>	<b>Indstillet af</b>
Hanne Melgaard Nielsen Overlæge, ph.d.	Lægevidenskabelige Selskaber
<b>Medlemmer</b>	<b>Udpeget af</b>
Tamás Lőrincz Overlæge, ph.d.	Region Nordjylland
Julia Kenholm Overlæge	Region Midtjylland
Jeanette Dupont Jensen Overlæge, ph.d.	Region Syddanmark
Vesna Glavicic Overlæge	Region Sjælland
<i>Kan ikke opfylde Medicinrådets habilitetskrav</i>	Region Hovedstaden
Iben Kümler Afdelingslæge, ph.d.	Danish Breast Cancer Cooperative Group
Eva Balslev Overlæge	Inviteret af formanden
Henrik Horwitz Afdelingslæge, ph.d.	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Philip Højrizi Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Susanne Geneser Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Marianne Johansson Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 <a href="mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk">medicinraadet@medicinraadet.dk</a>
--

## 10 Versionslog

<b>Version</b>	<b>Dato</b>	<b>Ændring</b>
1.0	20. maj 2020	Godkendt af Medicinrådet.

## 11 Bilag 1: Evidensens kvalitet

### 11.1 Cochrane, Risk of Bias

Vurdering af risiko for bias ved Cochranes RoB 2.0 assessment tool.

	<b>Risiko for bias i randomiseringsprocessen</b>	<b>Risiko for bias grundet afvigelser fra tilsigtet intervention (effekt af tildeling til intervention)</b>	<b>Manglende data for effektmål</b>	<b>Risiko for bias ved indsamlingen af data</b>	<b>Risiko for bias ved udvælgelse af resultater der rapporteres</b>	<b>Overordnet risiko for bias</b>
KATHERINE STUDIET	Lav	Nogle forbehold	Lav	Nogle forbehold	Lav	Lav



## 11.2 GRADE-profil, KATHERINE studiet

Kvalitetsvurdering							Antal patienter		Effekt	Kvalitet (GRADE)	Kritisk / vigtigt
Antal studier	Studiedesign	Risk of bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Budesonid	Placebo	Relativ [95 % CI]		
<b>Samlet overlevelse (OS)</b>											
1	Randomiserede forsøg	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>a</sup>	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>b</sup>	Ingen	42/743 (5,7 %)	56/743 (7,5 %)	<b>HR 0,70</b> (0,47 to 1,05)	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
<b>IDFS</b>											
1	Randomiserede forsøg	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>a</sup>	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	91/743 (12,2 %)	165/743 (22,2 %)	<b>HR 0,50</b> (0,39 to 0,64)	⊕⊕⊕○ MODERAT	VIGTIG
<b>Bivirkninger</b>											
1	Randomiserede forsøg	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>a</sup>	Alvorlig <sup>c</sup>	Ikke alvorlig	Ingen	100/740 (13,5 %)	18/720 (2,5 %)	<b>RR 5,41</b> (3,31 to 8,83)	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
<b>Livskvalitet</b>											
1	Randomiserede forsøg	Ikke alvorlig							not estimable		KRITISK
CI: Konfidens interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio a. Der foreligger kun et studie, for sammenligningen af T-DM1 og trastuzumab til den givne indikation b. KI er brede, hvilket betyder at effekten af T-DM1 kan være både positiv, negativ eller neutral c. Effektmålet er opgjort som uønskede hændelser, og ikke som bivirkninger											

## 12 Bilag 2: Uønskede hændelser

Adverse Event Antal patienter (%)	Trastuzumab (n=720)					Trastuzumab (n = 740)				
	alle	1	2	3	4	alle	1	2	3	4
Fatigue	243 (33,8)	189 (26,3)	53 (7,4)	1 (0,1)		366 (49,5)	247 (33,4)	111 (15,0)	8 (1,1)	
Kvalme	94 (13,1)	74 (10,3)	18 (2,5)	2 (0,3)		308 (41,6)	244 (33,0)	60 (8,1)	4 (0,5)	
Thrombocytopeni	17 (2,4)	14 (1,9)	1 (0,1)	1 (0,1)	(2,0)	211 (28,5)	105 (14,2)	64 (8,6)	27 (3,6)	(0,1)
Øget AST	40 (5,6)	36 (5,0)	2 (0,3)	2 (0,3)		210 (28,4)	171 (23,1)	35 (4,7)	4 (0,5)	
Hovedpine	122 (16,9)	94 (13,1)	27 (3,8)	1 (0,1)		210 (28,4)	165 (22,3)	45 (6,1)	0	
Ledsmerter	148 (20,6)	114 (15,8)	34 (4,7)	0		192 (25,9)	143 (19,3)	48 (6,5)	1 (0,1)	
Stråleskade på huden	199 (27,6)	121 (16,8)	71 (9,9)	7 (1,0)		188 (25,4)	98 (13,2)	80 (10,8)	10 (1,4)	
Øget ALT	41 (5,7)	35 (4,9)	4 (0,6)	2 (0,3)		171 (23,1)	136 (18,4)	32 (4,3)	3 (0,4)	
Næseblod	25 (3,5)	24 (3,3)	1 (0,1)	0		159 (21,5)	143 (19,3)	16 (2,2)	0	
Perifer sensorisk neuropati	50 (6,9)	39 (5,4)	11 (1,5)	0		138 (18,6)	90 (12,2)	38 (5,1)	10 (1,4)	
Forstoppelse	59 (8,2)	51 (7,1)	8 (1,1)	0		126 (17,0)	105 (14,2)	20 (2,7)	1 (0,1)	
Muskelsmerter	80 (11,1)	64 (8,9)	16 (2,2)	0		114 (15,4)	84 (11,4)	27 (3,6)	3 (0,4)	
Opkast	37 (5,1)	25 (3,5)	10 (1,4)	2 (0,3)		108 (14,6)	80 (10,8)	24 (3,2)	4 (0,5)	
Søvnløshed	86 (11,9)	64 (8,9)	21 (2,9)	1 (0,1)		101 (13,6)	80 (10,8)	21 (2,8)	0	
Hoste	86 (11,9)	71 (9,9)	15 (2,1)	0		100 (13,5)	81 (10,9)	18 (2,4)	1 (0,1)	
Mundtørhed	9 (1,3)	9 (1,3)	0	0		100 (13,5)	92 (12,4)	7 (0,9)	1 (0,1)	
Influenza-lignende sygdom	87 (12,1)	70 (9,7)	16 (2,2)	1 (0,1)		100 (13,5)	81 (10,9)	19 (2,6)	0	
Smerte	92 (12,8)	73 (10,1)	19 (2,6)	0		93 (12,6)	72 (9,7)	21 (2,8)	0	
Diarre	90 (12,5)	61 (8,5)	27 (3,8)	2 (0,3)		91 (12,3)	64 (8,6)	21 (2,8)	6 (0,8)	
Smerte i ekstremiteter	70 (9,7)	52 (7,2)	15 (2,1)	3 (0,4)		86 (11,6)	68 (9,2)	18 (2,4)	0	
Mundbetændelse	27 (3,8)	21 (2,9)	5 (0,7)	1 (0,1)		80 (10,8)	66 (8,9)	13 (1,8)	1 (0,1)	
Feber	29 (4,0)	25 (3,5)	4 (0,6)	0		77 (10,4)	67 (9,1)	10 (1,4)	0	
Anemi	60 (8,3)	54 (7,5)	5 (0,7)	1 (0,1)		74 (10,0)	47 (6,4)	19 (2,6)	8 (1,1)	

AEs (any grade) with at least 10 % incidence in either treatment arm. AST = Aspartate aminotransferase, ALT = Alanine amino-transferase