

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

Medicinrådets konklusion vedrørende klinisk merværdi

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

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

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

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

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

Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe, se bilag 1

Definition af klinisk merværdi:

Medicinrådet kategoriserer lægemidlets kliniske merværdi i en af følgende kategorier:

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

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

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

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

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

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

Om Medicinrådet:

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Forkortelser

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

Indhold

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

1 Formål

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

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

2 Baggrund

Brystkræft

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

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

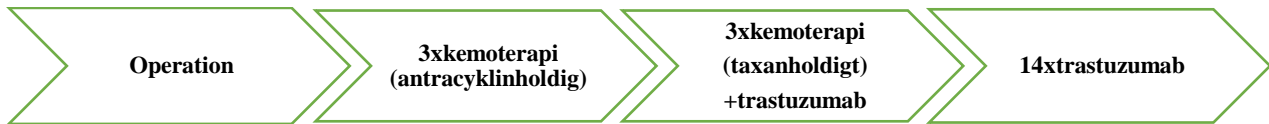
Nuværende behandling

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

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



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



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

Anvendelse af det nye lægemiddel

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

Pertuzumab har aktuelt disse indikationer [6]:

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

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

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

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

Kombinationsbehandlingen administreres således:

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

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

3 Metode

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

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

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

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

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

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

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

4 Litteratursøgning

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

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

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

APHINITY-publikationen.

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

Fra evidens til kategori. Medicinrådet vurderer den kliniske merværdi af et lægemiddel ud fra den indsendte endelige ansøgning, evt. suppleret med andet materiale. I protokollen blev effektmålene angivet som ”kritiske”, ”vigtige” og ”mindre vigtige”. I vurderingen af klinisk merværdi vægter de kritiske højest, de vigtige næsthøjest og de mindre vigtige indgår ikke.

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

Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og udtrykker tiltroen til evidensgrundlaget for de enkelte effektstørrelser og den endelige kategori for klinisk merværdi. Evidensens kvalitet inddeles i fire niveauer: høj, moderat, lav og meget lav. GRADE-metoden er et internationalt anerkendt redskab til systematisk vurdering af evidens og udarbejdelse af anbefalinger. I denne vurdering er metoden anvendt til at vurdere evidensens kvalitet.

5 Databehandling

Klinisk spørgsmål 1 vedr. lymfeknudepositive patienter

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6 Klinisk merværdi

6.1 Konklusion klinisk spørgsmål 1

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

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

6.1.1 Gennemgang af studier

Karakteristika

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

APHINITY

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

Population

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

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

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

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

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

6.1.2 Resultater og vurdering

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

Invasiv sygdomsfri overlevelse (IDFS) (kritisk)

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

Tabel 5. Vurdering af klinisk merværdi: Invasiv sygdomsfri overlevelse

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater
Absolutte forskelle	3 %-point	3,2 % [0,68;5,72]
Relative forskelle	Stor merværdi	
	Vigtig merværdi	
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,0 HR = 0,76 [0.61;0.96]

	Ingen merværdi		
	Negativ merværdi		
Evidensens kvalitet	Moderat		

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

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

Bivirkninger (kritisk)

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

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

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

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

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

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

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

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

Andel af patienter, som oplever alvorlige bivirkninger (SAR)

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

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

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

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

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

Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

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

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

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

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

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

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

Tabel 9. Samlet vurdering af effektmålet bivirkninger

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

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

Overlevelse (OS) (vigtig)

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

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

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

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

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

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

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

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

Livskvalitet (vigtig)

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

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

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

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

Kardiotoksicitet (vigtig)

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

Tabel 11. Vurdering af klinisk merværdi: Kardiotoksicitet

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

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

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

6.1.3 Evidensens kvalitet

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

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

6.1.4 Konklusion for klinisk spørgsmål 1

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

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

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

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

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

6.2 Konklusion klinisk spørgsmål 2

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

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

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

6.2.1 Gennemgang af studier

Karakteristika

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

Population

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

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

6.2.2 Resultater og vurdering

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

Invasiv sygdomsfri overlevelse (IDFS) (kritisk)

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

Tabel 13. Vurdering af klinisk merværdi: Invasiv sygdomsfri overlevelse

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

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

Lymfeknudenegative patienter

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

HR-negative patienter

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

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

Bivirkninger (kritisk)

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

6.2.3 Konklusion for klinisk spørgsmål 2

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

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

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

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

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

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

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

6.2.4 Evidensens kvalitet

Lymfeknudenegative patienter

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

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

HR-negative patienter

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

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

7 Andre overvejelser

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

8 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

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

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

9 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

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

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

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

10 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

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

11 Referencer

1. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ CK (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014 [internet]. National Cancer Institute. Bethesda, MD. Tilgængelig fra: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/
2. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Kejs AMT, Hertzum-Larsen R, Johannesen TB, Khan S, Leinonen MK, Ólafsdóttir E, Petersen T, Schmidt LKH, Trykker H SH. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries [internet]. Version 7.3. 2016. Tilgængelig fra: <http://www-dep.iarc.fr/nordcan.htm>
3. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Baggrundsnotat for anti-HER2 behandling af brystkræft. København; 2016.
4. Kohler BA, Sherman RL, Howlader N, Jemal A, Ryerson AB, Henry KA, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2011, Featuring Incidence of Breast Cancer Subtypes by Race/Ethnicity, Poverty, and State. JNCI J Natl Cancer Inst. 2015;107(6):djv048-djv048.
5. RADS. Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation for behandling af anti-HER2 behandling af brystkræft. 2016;1-5.
6. European Medicines Agency. Produktresumé Perjeta [internet]. SmPC. 2018. s. 1-39. Tilgængelig fra: http://www.ema.europa.eu/docs/da_DK/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002547/WC500140980.pdf
7. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med. 2017;377(2):122-31.
8. European Medicines Agency. Perjeta CHMP Extension of Indication Variation Assessment Report [internet]. Assessment Report. 2018. Tilgængelig fra: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002547/WC500251174.pdf
9. Medicinrådet. Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af pertuzumab i kombination med trastuzumab til adjuverende behandling af tidlig HER2 + brystkræft [internet]. 2018. s. 1-14. Tilgængelig fra: http://medicinraadet.dk/media/9120/protokol_11_pertuzumab-og-trastuzumab_tidlig-her2plus-brystkraeft.pdf
10. Baselga J, Cortés J, Kim S-B, Im S-A, Hegg R, Im Y-H, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. N Engl J Med. 2012;366(2):109-19.
11. Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, Roman L, Tseng L-M, Liu M-C, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2012;13(1):25-32.

12 Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende brystkræft

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

Medicinrådets sekretariat

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

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

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

ACR - antaget hændelsesrate i komparatorgruppen

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

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

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

14 Bilag 3: GRADE-evidensprofiler

14.1 Cochrane Risk of Bias

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Forklaringer

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

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

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

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

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

Forklaringer

a. Data kommer fra et studie

b. Bredt konfidensinterval som krydser den kliniske beslutningsgrænse

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

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

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

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

Forklaringer

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