

# Protokol for Medicinrådets evidensgennemgang vedrørende lægemidler til HER2-positiv brystkræft

*Medicinrådets behandlingsvejledning*

# Prio



## Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner. Medicinrådet består af tre enheder, som i forbindelse med udarbejdelse af behandlingsvejledninger har følgende opgaver:

- Rådet indstiller udarbejdelse af og godkender behandlingsvejledninger.
- Sekretariatet er overordnet metodeansvarlig og betjener de forskellige fagudvalg og Rådet.
- Fagudvalgene består blandt andet af læger, farmakologer og patienter, som bidrager til vurderingen af sygdomsområdet.

## Om behandlingsvejledninger

Behandlingsvejledningerne indeholder vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige at behandle patienter med inden for et sygdomsområde. Det vil almindeligvis inkludere en vurdering af:

- hvilke lægemidler der kan anses for at være ligestillede, dvs. ligeværdige ift. effekt og bivirkninger til den relevante patientgruppe
- hvilke patienter der kan behandles med lægemidlerne
- hvilke kriterier der er for opstart, skift og stop af behandling.

Behandlingsvejledningerne danner dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for behandling af patienter på tværs af sygehuse og regioner. Behandlingsvejledningerne angiver kliniske vurderinger af de inkluderede lægemidler på baggrund af en redegørelse for evidensen for klinisk effekt og sikkerhed.

Medicinrådets behandlingsvejledning inkluderer følgende dokumenter: Protokol, evidensgennemgang og opsummering. Dertil kommer en evt. omkostningsanalyse og lægemiddelrekommandation.

*Protokollen* (dette dokument) beskriver, hvordan Medicinrådet vil udarbejde behandlingsvejledningen eller opdatere en eksisterende vejledning.

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



Dokumentoplysninger	
Godkendelsesdato	19. juni 2024
Dokumentnummer	196534
Versionsnummer	1.0

© Medicinrådet, 2024  
Publikationen kan frit refereres  
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk  
Format: pdf  
Udgivet af Medicinrådet, 24. juni 2024



# Indholdsfortegnelse

<b>Begreber og forkortelser .....</b>	<b>4</b>
<b>1. Baggrund .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Introduktion .....</b>	<b>5</b>
2.1 Brystkræft .....	5
2.2 Behandling af HER2+ brystkræft .....	6
2.3 Lægemidlerne .....	10
<b>3. Medicinrådets kliniske spørgsmål .....</b>	<b>15</b>
3.1 Kliniske spørgsmål .....	15
3.1.1 Klinisk spørgsmål 1 .....	15
3.1.2 Klinisk spørgsmål 2 .....	16
3.2 Valg af effektmål .....	17
3.2.1 Kritiske effektmål .....	18
3.2.2 Vigtige effektmål .....	20
<b>4. Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur .....</b>	<b>21</b>
4.1 Søgning efter primærstudier .....	21
4.2 Søgning efter systematiske oversigtsartikler .....	23
4.3 Søgning efter kliniske retningslinjer .....	24
4.4 Virksomhedsbidrag .....	24
4.5 Udvalgelse af litteratur .....	24
<b>5. Databehandling og analyse .....</b>	<b>26</b>
<b>6. Kvalitetsvurdering .....</b>	<b>26</b>
<b>7. Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler .....</b>	<b>26</b>
7.1.1 Patientværdier og præferencer .....	27
<b>8. Øvrige forhold vedrørende behandlingen .....</b>	<b>27</b>
8.1 Monitorering af behandling .....	27
8.2 Kriterier for opstart, skift og seponering .....	27
<b>9. Klinisk sammenligningsgrundlag og omkostningsanalyse .....</b>	<b>27</b>
<b>10. Referencer .....</b>	<b>28</b>
<b>11. S sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet .....</b>	<b>32</b>
<b>12. Versionslog .....</b>	<b>34</b>



# Begreber og forkortelser

- AMSTAR:** System til at vurdere kvaliteten af de systematiske oversigtsartikler (*Assessing Methodological Quality of Systematic Reviews*)
- CINeMA:** System til at vurdere den samlede evidenskvalitet i netværksmetaanalyser (*Confidence in Network Meta-analysis*)
- DFS:** Sygdomsfri overlevelse (*Disease-free survival*)
- DRFS:** Fjernrecidivfri overlevelse (*Distant relapse free survival*)
- EC-TAX:** Kemoterapi bestående af epirubicin, cyclophosphamide og docetaxel eller paclitaxel
- ESMO:** *European Society for Medical Oncology*
- GRADE:** System til at vurdere evidens (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*)
- HER2+:** HER2-positiv
- ITT:** *Intention-to-treat*
- ChT:** Kemoterapi (*chemotherapy*)
- MKRF:** Mindste klinisk relevante forskel
- NACT:** Neoadjuverende kemoterapi (*neoadjuvant chemotherapy*)
- ORR:** *Tumor objective response rate*
- OS:** Samlet overlevelse (*overall survival*)
- pCR:** Patologisk komplet respons (*pathologic complete response*)
- PFS:** Progressionsfri overlevelse (*progression free survival*)
- PICO:** Population, intervention, komparator og effektmål (*Population, Intervention, Comparator and Outcome*)
- RCT:** Randomiseret kontrolleret studie (*Randomised Controlled Trial*)



# 1. Baggrund

Medicinrådet besluttede den 18. november 2020 at udarbejde en behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til behandling af HER2-positiv (HER2+) brystkræft. Formålet er at udarbejde en opdateret behandlingsrækkefølge for patientgruppen ud fra en samlet klinisk vurdering af den nyeste evidens og lægemidler.

Den foreliggende RADS-vejledning ([Anti-HER2 behandling af brystkræft](#)) for HER2-rettet behandling er fra 2016 og derfor ikke udarbejdet på baggrund af Medicinrådets seneste metoder for vurdering af flere lægemidler inden for et sygdomsområde. Efterfølgende har Medicinrådet også foretaget en række vurderinger af nye lægemidler til behandling af HER2+ brystkræft, som skal inkluderes i behandlingsvejledningen:

- **Pertuzumab (Perjeta) i komb. med trastuzumab (Herceptin)** som adjuverende behandling til tidlig HER2+ brystkræft (ikke anbefalet, oktober 2018, [Pertuzumab \(Perjeta\) i kombination med trastuzumab \(Herceptin\)](#))
- **Trastuzumab emtansin (Kadcyla)** til behandling af patienter med tidlig HER2+ brystkræft, som ikke opnår komplet respons på neoadjuverende behandling (anbefalet, september 2020, [Trastuzumab emtansin \(Kadcyla\)](#))
- **Neratinib** som forlænget adjuverende behandling til patienter med tidlig ER+/HER2+ brystkræft (ikke anbefalet, marts 2021, [Neratinib \(Nerlynx\)](#))
- **Trastuzumab deruxtecan (Enhertu)** til patienter med ikke-resektebar eller metastatisk HER2+ brystkræft, som har fået en eller flere tidligere HER2-rettede behandlinger (anbefalet, januar 2023, [Trastuzumab deruxtecan \(Enhertu\)](#))
- **Tucatinib (Tukysa) i kombination med trastuzumab og capecitabin** til patienter med metastatisk HER2+ brystkræft, som har modtaget minimum to tidligere HER2-rettede behandlinger (anbefalet, oktober 2023, [Tucatinib \(Tukysa\) i komb. med trastuzumab og capecitabin](#))

Fagudvalget ønsker i arbejdet med behandlingsvejledningen desuden at belyse følgende:

- Behandling af hjernemetastaser blandt patienter med HER2+ brystkræft.

## 2. Introduktion

### 2.1 Brystkræft

I Danmark lever ca. 76.000 patienter med diagnosen brystkræft. Årligt bliver ca. 4.900 patienter diagnosticeret med brystkræft, og 5-års overlevelsen er omkring 90 % [1]. På diagnosetidspunktet testes patienterne rutinemæssigt for HER2-status, og ca. 10-15 % af patienterne (svarende til 600 patienter) vil være HER2+, som er defineret ved immunohistokemisk 3+ eller 2+ med genamplifikation [2].



Ud af de 600 patienter, der årligt diagnosticeres med HER2+ brystkræft, har hovedparten (ca. 560 patienter) tidlig operabel HER2+ brystkræft og behandles med kurativt sigte med neoadjuverende behandling, operation og efterfølgende adjuverende behandling eller operation efterfulgt af adjuverende behandling. For patienter med tidlig HER2+ brystkræft er 5-årsoverlevelsen ca. 86 % [3].

Fagudvalget skønner ud fra klinisk erfaring, at ca. 90 ud af de 560 patienter med tidlig HER2+ brystkræft efterfølgende vil få metastatisk tilbagefald. De resterende ca. 40 patienter, der årligt diagnosticeres med HER2+ brystkræft, vil enten have lokal fremskreden inoperabel sygdom (som kan behandles med kurativt sigte) eller primært dissemineret sygdom (enten med fjernmetastaser eller regional fremskreden sygdom, der ikke kan kureres) på diagnosetidspunktet.

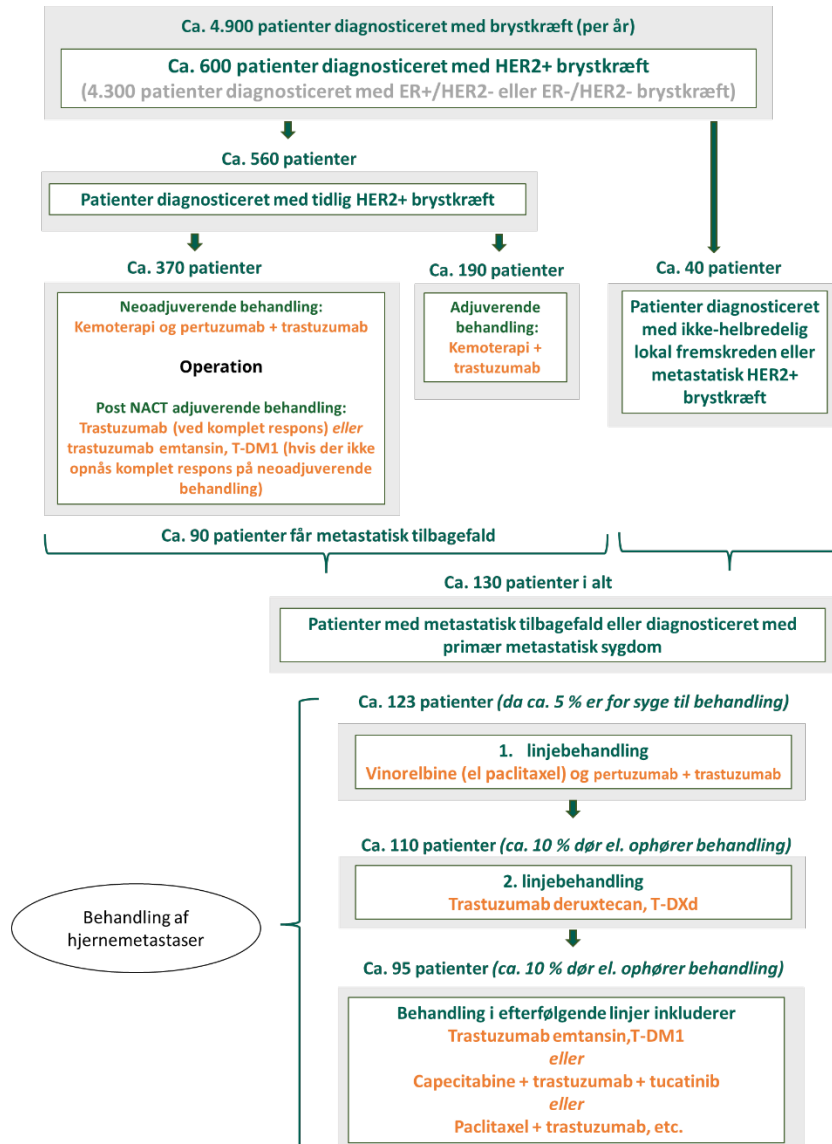
Metastatisk brystkræft er uhelbredelig og 5-årsoverlevelsen er ca. 20-30 % [4]. For patienter med metastatisk HER2+ brystkræft er medianoverlevelsen estimeret til ca. 50 måneder [5].

## 2.2 Behandling af HER2+ brystkræft

Behandlingsforløbet for patienter med HER2+ brystkræft i Danmark baseret på nuværende praksis er vist i Figur 2.1:



Figur 2.1. Overblik over behandlingsforløb for HER2+ brystkræft



### Tidlig HER2+ brystkræft

Ved tidlig HER2+ brystkræft uden fjernmetastaser vil behandlingen oftest bestå af en kombination af operation, medicinsk behandling og strålebehandling, hvor den medicinske behandling består af kemoterapi og HER-2-rettede antistoffer. Pertuzumab og trastuzumab er begge monoklonale antistoffer rettet mod HER2-receptoren (pertuzumab er også rettet mod HER3).

Patienter med lille tumor (under 2 cm) og uden tegn på spredning til axillen vil oftest blive tilbudt operation og efterfølgende adjuverende EC-TAX + trastuzumab eller 12 ugentlige paclitaxel behandlinger i kombination med trastuzumab (Medicinerådet anbefaler *ikke* pertuzumab i kombination med trastuzumab som mulig standardbehandling til adjuverende behandling af tidlig HER2+ brystkræft, da der ikke er et rimeligt forhold mellem den kliniske merværdi af kombinationsbehandlingen og de





omkostninger, kombinationsbehandlingen forventes at have i forhold til trastuzumab alene).

Patienter med lokal fremskreden sygdom eller tumor over 2 cm (i nogle tilfælde også patienter med tumorer over 1 cm og under 2 cm) med eller uden spredning til aksillens lymfeknuder, svarende til ca. 2 ud af 3 nydiagnosticerede patienter med tidlig HER2+ brystkræft, modtager neoadjuverede EC-TAX-kemoterapi i kombination med trastuzumab og pertuzumab efterfulgt af operation og adjuverende behandling. Den adjuverende behandling består af trastuzumab (ved komplet patologisk respons) eller T-DM1 (trastuzumab emtansin) (hvis der ikke opnås komplet respons på den neoadjuverende behandling, anbefalet af Medicinrådet i september 2020).

I de sjældne tilfælde, hvor der påvises metastaser, mens patienter med HER2+ brystkræft er i (neo)adjuverende behandling, skiftes til førstelinjebehandling, jf. nedenstående.

#### **Metastatisk HER2+ brystkræft**

Ved metastatisk tilbagefald af HER2+ brystkræft efter tidligere (neo)adjuverende eller adjuverende behandling, eller ved *de novo* HER2+ metastatisk sygdom, afhænger valg af behandling af forventelig effekt, forventelige bivirkninger, patientens almentilstand, samt hvilken behandling patienten tidligere har fået. I tilfælde af, at der ved en scanning påvises metastaser, skiftes patienten fra NACT til vinorelbin eller trastuzumab og pertuzumab.

#### *Førstelinjebehandling*

Patienter med metastatisk sygdom modtager som udgangspunkt vinorelbin i kombination med pertuzumab og trastuzumab som førstelinjebehandling [6,7]. Vinorelbin anvendes som standardbehandling i Danmark i stedet for docetaxel, da vinorelbin har vist samme effekt af kemoterapien, men med signifikant færre bivirkninger end ved docetaxel [8].

Fagudvalget vurderer, at ca. 5 % af patienterne med metastatisk sygdom ikke får førstelinjebehandling, da de er for syge.

#### *Andenlinjebehandling*

Fagudvalget vurderer, at ca. 10-15 % af patienterne dør eller ophører behandlingen i perioden fra første- til andenlinjebehandling.

Fra 2014 til januar 2023 var T-DMI den foretrukne andenlinjebehandling [9]. I januar 2023 anbefalede Medicinrådet trastuzumab deruxtecan (T-DXd) til behandling af patienter med ikke-resektabel eller metastatisk HER2+ brystkræft, som har fået en eller flere tidligere HER2-rettede behandlinger. Dette er baseret på, at T-DXd sammenlignet med T-DM1 forlænger tiden til forværring af sygdommen [10].

#### *Behandling i efterfølgende linjer og treatment beyond progression*

Patienter, som progredierer efter andenlinjebehandling, kan tilbydes flere forskellige behandlinger. Disse kan inkludere:



- T-DM1
- T-DXd
- Capecitabin i kombination med trastuzumab + tucatinib
- Paclitaxel i kombination med trastuzumab
- Capecitabin (kemoterapi) i kombination med trastuzumab
- Letrozol i kombination med trastuzumab ved ER+ sygdom
- Capecitabin i kombination med lapatinib
- Eribulin

Valget imellem disse behandlingskombinationerne afhænger af, hvilken type kemoterapi patienten tidligere har modtaget, komorbiditet og bivirkninger efter tidligere behandling, samt hvilke bivirkninger patienten er villig til at acceptere, og hvilken almentilstand patienten er i.

Patienter, som tidligere er progredieret på taxanbaseret kemoterapi, vil blive tilbudt capecitabin i kombination med trastuzumab og eventuelt tucatinib (anbefalet af Medicinrådet i marts 2022). Herudover vil der være nogle patienter, der af bivirkningsmæssige årsager ville vælge T-DM1 i tredje linje. Der vil desuden være patienter, der ikke tidligere har modtaget et taxan for metastatisk sygdom, hvor man kan kombinere taxan og trastuzumab. Ved både ER + og HER2+ sygdom kan letrozol kombineres med trastuzumab. Det er muligt at kombinere capecitabin med lapatinib fremfor trastuzumab. Dette sker relativt sjældent i dansk klinisk praksis grundet mere toksicitet forbundet med lapatinib i forhold til trastuzumab [11–13].

Ved progression af patientens sygdom fortsætter man som regel med trastuzumab ("*treatment beyond progression*") og kombinerer med enten et nyt kemoterapistof eller en ny anti-hormon behandling.

Desuden findes der behandlingsmuligheder i de efterfølgende linjer, som ikke indgår i protokollen, da der er tale om mere sjældne behandlingsalternativer for metastatisk HER2+ brystkræft. Det kan fx være anthracyclin, der også benyttes som (neo)adjuverende behandling, og derfor pga. en maximal kumulativ tolerabel dosis ikke kan benyttes ret længe ad gangen. Anthracyclin kan heller ikke kombineres med trastuzumab.

#### *Patienter med hjernemetastaser*

En signifikant andel af patienter med metastatisk HER2+ brystkræft udvikler hjernemetastaser. Andelen er estimeret til op til 50 % [14,15]. Hjernemetastaser er associeret med forværret livskvalitet, neurologiske funktionsnedsættelser og en generelt dårligere prognose [16].



Medicinrådet vurderer, at det ikke vil være muligt at udarbejde en behandlingsrækkefølge specifik for patienter med hjernemetastaser, så behandling og resultater for subgruppen beskrives, i det omfang det er muligt, ud fra den tilgængelige litteratur.

## 2.3 Lægemidlerne

De lægemidler, som indgår i behandlingsvejledningen, fremgår af Tabel 2.1:

**Tabel 2.1. Overblik over de lægemidler, der indgår i behandlingsvejledningen (i alfabetisk rækkefølge)**

ATC-kode	Lægemiddel Generisk navn (handelsnavn)*	Indikation	Administration og dosering	Virkningsmekanisme
L01XX41	Eribulin (Halaven)	<u>Metastatisk brystkræft</u>  Eribulin er indiceret til behandling af voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft med sygdomsprogression efter mindst ét kemoterapiregime for fremskreden sygdom. Tidligere behandling skal have omfattet et antracyclin og et taxan.	Den anbefalede dosis af eribulin som færdig injektionsvæske er 1,23 mg/m <sup>2</sup> , som skal indgives intravenøst i løbet af 2 til 5 minutter på Dag 1 og 8 af hver 21 dages cyklus.	Eribulin er en syntetisk analog til halichondrin B, som er udvundet fra marine svampe. Stoffet interfererer med mikrotubulis dynamik, og derved hæmmes mitosen.
L01EH01	Lapatinib (Tyverb)	<u>Metastatisk brystkræft</u>  Lapatinib i kombination med capecitabin anvendes til patienter med metastatisk brystkræft (HER2+). Patienterne skal have progredierende sygdom efter behandling med antracyclin, taxan og trastuzumab. Trastuzumab skal være givet for metastatisk sygdom.	Den anbefalede dosis af lapatinib er 1.250 mg (fem tabletter) en gang dagligt kontinuerligt.  Den anbefalede dosis af capecitabin er 2.000 mg/m <sup>2</sup> /dag fordelt på to doser med 12 timers mellemrum.  Behandlingen gives dag 1 til 14 i serier på 21 dage.	Lapatinib er en proteinkinasehæmmer. Lapatinib hæmmer ERBb1 og HER2-receptoren.  Kombination af lapatinib og trastuzumab kan forårsage komplementære virkningsmekanismer samt ikke-overlappende resistensmekanismer.
L01EH02	Neratinib (Nerlynx)	<u>Tidlig brystkræft</u>  Neratinib er indiceret til forlænget adjuverende	Den anbefalede dosis er 240 mg (seks 40 mg tabletter), der tages én	Neratinib er et kræftlægemiddel af typen "tyrosinkinase-



ATC-kode	Lægemiddel Generisk navn (handelsnavn)*	Indikation	Administration og dosering	Virkningsmekanisme
		<p>behandling af voksne patienter med tidlige stadier af HER2+ brystkræft (indikationen er <i>ikke</i> anbefalet af Medicinrådet).</p> <p><u>Metastatisk brystkræft</u></p> <p>Neratinib har også FDA-indikation til behandling af patienter med HER2+ brystkræft, der har modtaget to eller flere tidligere anti-HER2-baserede regimer for metastaser [17].</p>	<p>gang dagligt i et år. Patienterne bør begynde behandlingen inden for 1 år efter afslutning af trastuzumab-behandling.</p>	<p>hæmmere". Det binder til HER2-proteinet på kræftcellerne og blokerer dermed proteinets virkning.</p>
L01FD02	Pertuzumab (Perjeta)	<p><u>Tidlig brystkræft</u></p> <p>Pertuzumab i kombination med trastuzumab og kemoterapi indiceret til:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Neoadjuverende behandling af voksne patienter med HER2+, lokalt fremskreden eller inflammatorisk brystkræft eller tidlig brystkræft, som med fordel kan behandles i neoadjuverende øjemed.</li><li>• Adjuverende behandling af voksne patienter med HER2+ tidlig brystkræft med høj risiko for tilbagefald (indikationen er <i>ikke</i> anbefalet af Medicinrådet).</li></ul> <p><u>Metastatisk brystkræft</u></p> <p>Pertuzumab er i kombination med trastuzumab og taxan eller vinorelbin indiceret til voksne patienter med HER2+,</p>	<p>Anbefalet initiale startdosis af pertuzumab er 840 mg administreret som en 60-minutters intravenøs infusion, efterfulgt af en vedligeholdelsesdosis på 420 mg over 30 til 60 minutter hver 3. uge.</p>	<p>Pertuzumab er et monoklonalt antistof, som binder til forskellige domæner på HER2 og dermed hæmmer HER2 signalvejen. Konsekvensen er blokeret tumorvækst.</p>



ATC-kode	Lægemiddel Generisk navn (handelsnavn)*	Indikation	Administration og dosering	Virkningsmekanisme
		metastatisk eller lokalt recidiverende, ikke- resekterbar brystkræft.		
L01FY01	Pertuzumab + trastuzumab (Phesgo)	<u>Tidlig brystkræft</u>  Pertuzumab + trastuzumab er i kombination med kemoterapi indiceret til: • Neoadjuverende behandling af voksne patienter med HER2+, lokalt fremskreden eller inflammatorisk brystkræft eller, som med fordel kan behandles i neoadjuverende øjemed  • Adjuverende behandling af voksne patienter med HER2+ tidlig brystkræft med høj risiko for tilbagefald (indikationen er <i>ikke</i> anbefalet af Medicinrådet).  <u>Metastatisk brystkræft</u>  Pertuzumab + trastuzumab er i kombination med taxan eller vinorelbin indiceret til voksne patienter med HER2+, metastatisk eller lokalt recidiverende, ikke- resekterbar brystkræft, som ikke tidligere har fået anti-HER2- behandling eller kemoterapi for deres metastatiske sygdom.	Startdosis: 1.200 mg pertuzumab/600 mg trastuzumab  Vedligeholdelsesdosis: 600 mg pertuzumab /600 mg trastuzumab	Phesgo indeholder pertuzumab og trastuzumab, som leverer den terapeutiske effekt af dette lægemiddel og vorhyaluronidase-alfa, et enzym, der anvendes til at øge opløsningen og absorptionen af samformulerede stoffer, når de administreres subkutant.
L01FD01	Trastuzumab (Herceptin)	<u>Tidlig brystkræft</u>  Trastuzumab er indiceret til behandling	<u>Tidlig brystkræft</u>  I et 3-ugers doseringsregime er den anbefalede initiale	Trastuzumab er et monoklonalt antistof. Ved at binde sig til HER2 aktiverer trastuzumab



ATC-kode	Lægemiddel Generisk navn (handelsnavn)*	Indikation	Administration og dosering	Virkningsmekanisme
		<p>af voksne patienter med HER2+ tidlig brystkræft:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Efter operation (i kombination med kemoterapi og strålebehandling (hvis indiceret)).</li><li>• I kombination med adjuverende kemoterapi i form af sekventiel paclitaxel/epirubicin og cyclofostamid, hvor trastuzumab kombineres med paclitaxel (men gives ikke i kombination med epirubicin og cyclophosphamid).</li><li>• I kombination med adjuverende kemoterapi bestående af paclitaxel.</li><li>• I kombination med neoadjuverende pertuzumab og kemoterapi. Trastuzumab er indiceret som adjuverende behandling til patienter, der har opnået komplet patologisk respons efter neoadjuverende kemoterapi.</li></ul> <p><u>Metastatisk brystkræft</u> Trastuzumab er indiceret til behandling af voksne patienter med HER2+ metastatisk brystkræft:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Som enkeltstofbehandling eller i kombination med pertuzumab og</li></ul>	<p>støddosis af trastuzumab 8 mg/kg legemsvægt. Den anbefalede vedligeholdelsesdosis af trastuzumab ved 3-ugers intervaller er 6 mg/kg legemsvægt og den påbegyndes 3 uger efter støddosis.</p> <p><u>Metastatisk brystkræft</u> Den anbefalede initiale støddosis er 8 mg/kg legemsvægt. Den anbefalede vedligeholdelsesdosis ved 3-ugers intervaller er 6 mg/kg legemsvægt og påbegyndes 3 uger efter støddosis.</p>	<p>celler i immunsystemet, som derefter dræber tumorcellerne. Trastuzumab forhindrer også HER2 i at producere signaler, der får tumorcellerne til at vokse.</p>



ATC-kode	Lægemiddel Generisk navn (handelsnavn)*	Indikation	Administration og dosering	Virkningsmekanisme
		kemoterapi, kemoterapi alene eller endokrin behandling.		
L01FD04	Trastuzumab deruxtecan, T-Dxd (Enhertu)	<u>Metastatisk brystkræft</u>  T-DXd som monoterapi er indiceret til behandling af voksne patienter med ikke- resekterbar eller metastatisk HER2+ brystkræft, som tidligere har fået kemoterapi + HER2- rettet behandling i metastatisk regi.	T-DXd gives intravenøst, 5,4 mg/kg én gang hver tredje uge.	T-DXd består af trastuzumab konjugeret til en topoisomerase-1- hæmmer (deruxtecan). T-DXd binder til HER2- receptoren, hvorefter kemoterapien slår cellen ihjel.
L01FD03	Trastuzumab emtansin, T-DM1 (Kadcyla)	<u>Tidlig brystkræft</u>  T-DM1 er, som enkeltstof, indiceret til adjuverende behandling af voksne patienter med HER2+ tidlig brystkræft med invasiv residualsygdom i bryst og/eller lymfekirtler efter neoadjuverende taxan-baseret og HER2- targeteret behandling.  <u>Metastatisk brystkræft</u>  T-DM1 er, som enkeltstof, indiceret til behandling af voksne patienter med HER2+, inoperabel, lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft, som tidligere har været behandlet med trastuzumab og et taxan, separat eller i kombination.	Anbefalet dosis T-DM1 er 3,6 mg/kg kropsvægt administreret som intravenøs infusion hver 3. uge (21-dages cyklus).	T-DM1 er et konjugat- lægemiddel bestående af et monoklonalt antistof rettet mod HER2 (trastuzumab), købet til kemoterapipræparatet TDM-1. Trastuzumab binder til og hæmmer HER2-receptoren, hvilket hæmmer væksten af tumor.
L01EH03	Tucatinib (Tukysa)	<u>Metastatisk brystkræft</u>	Den anbefalede dosis er 300 mg tucatinib (to 150 mg tabletter) to	Tucatinib er en <i>small molecule tyrosinkinasehæmmer</i> ,



ATC-kode	Lægemiddel Generisk navn (handelsnavn)*	Indikation	Administration og dosering	Virkningsmekanisme
		Tucatinib er indiceret i kombination med trastuzumab og capecitabin til behandling af voksne patienter med HER2+ lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft, der har fået mindst 2 tidligere anti-HER2 behandlingsregimer og ikke tidligere har modtaget capecitabine.	gange dagligt kontinuerligt i kombination med trastuzumab og capecitabin.	der blokerer HER2-receptorens signalering og dermed hæmmer HER2+ kræftcellers vækst.

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

## 3. Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet bruger kliniske spørgsmål til at sammenligne effekt og sikkerhed af lægemidler til den samme patientgruppe. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen (population) af de lægemidler, Medicinrådet undersøger (interventioner og komparatorer), og af effektmålene.

### 3.1 Kliniske spørgsmål

Der er opstillet kliniske spørgsmål, der belyser behandling af hhv. tidlig HER2+ brystkræft (neoadjuverende og adjuverende behandling) og metastatisk HER2+ brystkræft.

De kliniske spørgsmål anvendes her til at vurdere, om der er lægemidler, som kan ligestilles i hver behandlingslinje, og til at kvalificere behandlingsrækkefølgen, jf. Figur 2.1.

#### 3.1.1 Klinisk spørgsmål 1

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

- a. *Neoadjuverende behandling*
- b. *Adjuverende behandling*





### **Population**

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

### **Interventioner**

- Neratinib
- Pertuzumab
- Pertuzumab + trastuzumab
- Trastuzumab
- Trastuzumab emtansin, T-DM1

Oplysninger om lægemidlerne fremgår af Tabel 2.1.

### **Komparator**

Lægemidlerne vil blive sammenlignet indbyrdes for hhv. neoadjuverende og adjuverende behandling.

### **Effektmål**

Se afsnit 3.2.

## **3.1.2 Klinisk spørgsmål 2**

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

- a. Førstelindebehandling*
- b. Andenlinjebehandling*
- c. Behandling efter anden linje*

### **Population**

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

### **Interventioner**

- Eribulin
- Lapatinib og kemoterapi
- Pertuzumab og kemoterapi
- Pertuzumab + trastuzumab og kemoterapi
- Trastuzumab og kemoterapi
- Trastuzumab deruxtecan, T-Dxd
- Trastuzumab emtansin, T-DM1
- Tucatinib og kemoterapi

Oplysninger om lægemidlerne fremgår af Tabel 2.1.



## Komparator

Lægemedlerne vil blive sammenlignet indbyrdes for hver behandlingslinje.

## Effektmål

Se afsnit 3.2.

## 3.2 Valg af effektmål

Medicinrådet vurderer, at sammenligningen af lægemidlerne bedst bliver belyst af de kritiske og vigtige effektmål, der er nævnt i Tabel 3.1.

Den mindste klinisk relevante forskel (MKRF) er defineret som den mindste absolutte forskel for effekt/bivirkninger, som vurderes at have en betydning for patienten, og/eller i klinisk praksis er afgørende for, om et lægemiddel er at foretrække frem for et andet. I tilfælde, hvor MKRF ikke overskrides i sammenligningen af to eller flere lægemidler, kan disse som hovedregel ligestilles.

MKRF er fastlagt med udgangspunkt i European Society for Medical Oncology's (ESMO) guideline. Denne indeholder skemaer, der indikerer, hvordan man kan fastsætte MKRF afhængigt af patienternes prognose (kurativ eller ikke-kurativ behandling). Desuden inddrages de relevante studier, jf. Tabel 4.1, og fagudvalgets erfaringer fra dansk klinisk praksis til at fastsætte MKRF.

**Tabel 3.1. Effektmål. For hvert effektmål er angivet dets vigtighed (kritisk eller vigtigt), måleenhed og mindste klinisk relevante forskel (MKRF)**

Effektmål*	Vægtning	Måleenhed	MKRF
<i>Tidlig HER2+ brystkræft ((neo)adjuverende)</i>			
Samlet overlevelse (OS)	Kritisk	OS-rate efter $\geq 3$ år	En forskel på $\geq 3$ %-point
Fjernrecidivfri overlevelse (DRFS) eller sygdomsfri overlevelse (DFS)	Kritisk	DRFS/DFS-rate efter $\geq 3$ år	En forskel på $\geq 3$ %-point
Patologisk komplet respons (pCR)	Vigtigt	Andel patienter, der opnår pCR	En forskel på $\geq 10$ %-point
<i>Tidlig HER2+ brystkræft (adjuverende)</i>			
Samlet overlevelse (OS)	Kritisk	OS-rate efter $\geq 3$ år	En forskel på $\geq 3$ %-point
Fjernrecidivfri overlevelse (DRFS) eller sygdomsfri overlevelse (DFS)	Kritisk	DRFS/DFS-rate efter $\geq 3$ år	En forskel på $\geq 3$ %-point
<i>Metastatisk HER2+ brystkræft</i>			



Effektmål*	Vægtning	Måleenhed	MKRF
Samlet overlevelse (OS)	Kritisk	Forskel i median OS	1-2. linje behandling:  En forskel på $\geq$ 6 måneder  3. + linje behandling:  En forskel på $\geq$ 3 måneder
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Vigtigt	Forskel i median PFS	1. linje behandling:  En forskel på $\geq$ 5 måneder  2. + linje behandling:  En forskel på $\geq$ 3 måneder
Objektiv responsrate (ORR)	Vigtigt	Andel patienter med partielt eller komplet respons	En forskel på $\geq$ 10 %-point
<i>Øvrige effektmål (tidlig og metastatisk brystkræft)</i>			
Uønskede hændelser, inkl. toksicitet	Kritisk	Andel patienter, der ophører behandlingen pga. uønskede hændelser	En forskel på $\geq$ 5 %-point
		Andel patienter, der oplever en eller flere grad 3-4 uønskede hændelser	En forskel på $\geq$ 10 %-point
		Kvalitativ gennemgang	Ikke relevant
Livskvalitet	Vigtigt	Kvalitativ gennemgang	Ikke relevant

\*For alle effektmål anvender Medicinrådet data med længst mulig opfølgningstid, med mindre andet er angivet

### 3.2.1 Kritiske effektmål

#### Samlet overlevelse (OS)

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



For tidlig HER2+ brystkræft ((neo)adjuverende) fastsættes MKRF til en forskel på  $\geq 3$  %-point i OS-rate efter mindst 3 år. Dette er svarende til en grad B vurdering (*substantial benefit*) af effekten i ESMO-guideline for nye adjuverende behandlinger eller potentielt kurative behandlinger [18].

For metastatisk HER2+ brystkræft fastsættes MKRF til en forskel i median OS på  $\geq 6$  måneder i 1-2. linje, svarende til grad 3 vurdering (*substantial benefit*) af effekten i ESMOs guideline for ikke-kurative behandlinger. For 3. linje og højere fastsættes MKRF til en forskel i median OS på  $\geq 3$  måneder.

#### **Fjernrecidivfri overlevelse (DRFS) eller sygdomsfri overlevelse (DFS)**

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

For tidlig HER2+ brystkræft ((neo)adjuverende) fastsættes MKRF til en forskel på  $\geq 3$  %-point i DRFS/DFS-rate efter mindst 3 år. Dette på baggrund af sygdommens gode prognose med relativt få tilbagefald ved den rette behandling.

#### **Uønskede hændelser**

Uønskede hændelser (*adverse events*) inkluderer enhver hændelse, som opstår hos en patient i et klinisk forsøg, uden at der nødvendigvis er en sammenhæng mellem behandling med lægemidlet og hændelsen. Uønskede hændelser er et kritisk effektmål, da det indikerer, hvor godt patienterne tolererer behandlingen. Uønskede hændelser af grad 3-4 er defineret i henhold til National Cancer Institute CTCAE, version 4.03 [19].

Der er anvendt samme MKRF for begge kliniske spørgsmål, da det er relevant i begge populationer at undgå uønskede hændelser. Patienter med tidlig brystkræft er dog normalt villige til at acceptere flere bivirkninger, mens patienter med metastatisk brystkræft fortsat gerne vil opretholde en god livskvalitet under behandlingen.

MKRF for andel patienter, der ophører behandlingen pga. uønskede hændelser, fastsættes til en forskel på  $\geq 5$  %-point (for både tidlig og metastatisk brystkræft).

MKRF for andel af patienter, der oplever en eller flere grad 3-4 uønskede hændelser, fastsættes til en forskel på  $\geq 10$  %-point (for både tidlig og metastatisk brystkræft).

Desuden gennemgås lægemidlernes bivirkningsprofiler med henblik på at vurdere typen af uønskede hændelser, håndterbarhed og reversibilitet, samt om der er forskel i uønskede hændelser.



### 3.2.2 Vigtige effektmål

#### Patologisk komplet respons (pCR)

Patologisk komplet respons (pCR) henviser til fravær af invasiv/in situ kræft i brystet og/eller lymfeknuder efter neoadjuverende kemoterapi. pCR er en prædikator for god prognose og korrelerer med forbedret overlevelse [20].

For tidlig HER2+ brystkræft (neoadjuverende) fastsættes MKRF til en forskel på  $\geq 10\%$  point i andel patienter, der opnår pCR.

#### Progressionsfri overlevelse (PFS)

Progressionsfri overlevelse (PFS) bliver anvendt til at vurdere, hvor lang tid der går, inden patienternes sygdom udvikler sig. PFS er defineret som tiden fra randomisering til første dokumentation af progression i henhold til *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) v1.1 [21] eller dødsfald.

PFS kan være et surrogatmål for overlevelse, hvis der er en valideret korrelation mellem PFS og OS for den pågældende sygdom og behandling. For HER-2-rettet behandling er der kun vist en delvis korrelation mellem PFS og OS [21].

For patienter med metastatisk HER2+ brystkræft fastsættes MKRF til en forskel i median PFS på  $\geq 5$  måneder i 1. linje. MKRF er her sat højere end ESMOs guideline for PFS for ikke-kurative behandlinger (mindst 3 måneder, hvis PFS med standardbehandlingen er mindst 6 måneder). Det skyldes, at median PFS forventes at være betydeligt højere end 6 måneder for patienter med metastatisk HER2+ brystkræft. For 2. linje og højere sættes MKRF til  $\geq 3$  måneder.

#### Tumor objective respons rate (ORR)

ORR beskriver byrden af tumoren efter en given behandling. Responset kan opgøres som enten komplet respons (CR), partielt respons (PR), stabil sygdom (SD) eller progressiv sygdom (PD), jf. RECIST v 1.1 [21].

For metastatisk HER2+ brystkræft ses på responsraten, dvs. hvor mange patienter der ved en given behandling opnår enten partielt eller komplet respons, og MKRF fastsættes til en forskel på  $\geq 10\%$ -point.

#### Livskvalitet

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

Der foretages en kvalitativ gennemgang af resultaterne vedrørende patienternes livskvalitet i de inkluderede studier.



## 4. Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur

Det er de kliniske spørgsmål i denne protokol og de tilhørende beskrivelser af patienter, interventioner, komparatorer og effektmål (PICO's), der definerer inklusions- og eksklusionskriterier i litteratursøgningen.

### 4.1 Søgning efter primærstudier

Medicinerådet vil *ikke* lave en systematisk søgning efter primærstudier. I stedet baseres evidensgennemgangen på studier anvendt i Medicinerådets vurderinger af nye lægemidler suppleret med litteratur fra den tidligere RADS-vejledning og eventuelle virksomhedsbidrag, herunder abstracts, jf. afsnit 4.4.

De studier, som forventes at indgå i behandlingsvejledningen, er vist i Tabel 4.1:

**Tabel 4.1. Oversigt over relevante studier (i alfabetisk rækkefølge) i behandlingsvejledningen**

Studie	Intervention	Komparator	Indikation
APHINITY [22]	Pertuzumab + Standard adjuverende kemoterapi ChT + 1 år efter behandling med trastuzumab	Placebo + standard adjuverende ChT + 1 års behandling med trastuzumab	Adjuverende behandling af voksne patienter med HER2+ tidlig brystkræft med høj risiko for recidiv (node-positiv eller hormon receptor-negativ sygdom)
APT trial (BOSTON trial) [23]	Paclitaxel og trastuzumab + 9 måneders behandling med trastuzumab	Single arm studie (Fase II)	Adjuverende behandling af HER2+ brystkræft (node-negativ)
CLEOPATRA [24]	Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel	Trastuzumab + docetaxel + placebo	HER2+ lokal tilbagevendende inoperabel eller metastatisk brystkræft uden forudgående anti-HER2 behandling eller ChT for metastatisk sygdom
DESTINY-Breast01 [25]	Trastuzumab deruxtecan (T-Dxd)	Single arm studie (Fase II)	HER2+ brystkræft, der er metastatisk eller ikke kan fjernes ved operation
DESTINY-Breast02 [26]	Trastuzumab deruxtecan (T-Dxd)	Lægens valg	Behandling af voksne patienter med inoperabel eller metastatisk HER2+



Studie	Intervention	Komparator	Indikation
			brystkræft, tidligere behandlet med T-DM1
DESTINY-Breast03 [10]	Trastuzumab deruxtecan (T-Dxd)	Trastuzumab emtansin (T-DM1)	Behandling af voksne patienter med inoperabel eller metastatisk HER2+ brystkræft, som har modtaget et eller flere tidligere anti HER2-baserede regimer
EGF100151 [27]	Lapatinib + capecitabin	Capecitabin	Lapatinib i kombination med capecitabine til patienter med HER2+ fremskreden eller metastatisk sygdom med progression efter tidligere behandling, som skal have inkluderet anthracycliner og taxaner og behandling med trastuzumab
ExteNET [28]	Neratinib	Placebo	HER2+ brystkræft, som har afsluttet neoadjuverende og adjuverende kemoterapi og trastuzumab
EMBRACE [29]	Eribulin	Lægens valg	Patienter med metastatisk brystkræft, som tidligere har fået 2 til 5 gange kemoterapi med antracyclin og taxan (medmindre kontraindiceret)
EMILIA [9]	Trastuzumab emtansin (T-DM1)	Lapatinib + capecitabin	Som enkeltstof til behandling af voksne patienter med HER2+, inoperabel lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft, som tidligere har fået trastuzumab og en taxan, separat eller i kombination
HERA [30]	Trastuzumab + kemoterapi	Observation eller ingen behandling med	Patienter med HER2+ tidlig brystkræft efter operation, ChT (neoadjuverende eller



Studie	Intervention	Komparator	Indikation
		trastuzumab + kemoterapi	adjuverende) og RT (hvis relevant).
HER2CLIMB [31]	Tucatinib + trastuzumab + capecitabin	Placebo, trastuzumab + capecitabin	HER2+ lokal fremskreden eller metastatisk brystkræft efter mindst 2 tidligere anti-HER2 behandlingsregimer
KATHERINE [32]	Trastuzumab emtansin (T-DM1)	Trastuzumab	Adjuverende behandling af patienter med HER2+ tidlig brystkræft, der har residual invasiv sygdom i brystet og/eller lymfeknuder efter neoadjuverende taxan- baseret og HER2- målrettet behandling
KRISTINE [33]	Trastuzumab emtansin + pertuzumab (T-DM1+P)	Docetaxel, carboplatin, trastuzumab plus P (TCH+P)	Neoadjuverende behandling af HER2+ stadie II til III-brystkræft
Neosphere [34]	Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel	Trastuzumab + docetaxel	Neoadjuverende behandling af HER2+ invasiv brystkræft
NOAH [35]	Trastuzumab + kemoterapi	Kemoterapi	Patienter med lokal fremskreden eller inflammatorisk HER2+ brystkræft

## 4.2 Søgning efter systematiske oversigtsartikler

Medicinerådet vil søge efter oversigtsartikler i nedenstående databaser og i de senest tilgængelige udgaver heraf:

	Cochrane DSR	MEDLINE	Embase	CENTRAL
Systematiske oversigtsartikler	X	X	X	

Systematiske oversigtsartikler forventes primært anvendt som tjek af, at de relevante primærstudier, der bruges til at besvare de kliniske spørgsmål, er inkluderet.





### 4.3 Søgning efter kliniske retningslinjer

Medicinrådet vil ikke søge efter kliniske retningslinjer, da der ikke forventes at foreligge opdaterede systematiske kliniske retningslinjer, der til fulde belyser de kliniske spørgsmål. Udvalgte kliniske retningslinjer, som fx ESMO guidelines og retningslinjer fra faglige selskaber, kan anvendes som supplerende evidens.

### 4.4 Virksomhedsbidrag

Virksomheder med markedsføringstilladelser til relevante lægemidler vil blive inviteret til at indsende relevant litteratur i overensstemmelse med de kliniske spørgsmål og in- og eksklusionskriterier.

Virksomhederne kan indsende upublicerede data, jf. [Medicinrådets kriteriepapir om anvendelse af upublicerede data](#).

### 4.5 Udvælgelse af litteratur

Medicinrådet vil screene artiklerne for, om de stemmer overens med de definerede kliniske spørgsmål og effektmål samt kriterier for studie- og publikationstype(r), jf. nedenstående:

	Inklusionskriterier	Eksklusionskriterier
<i>Klinisk spørgsmål 1: Er der klinisk betydende forskelle på lægemidler til behandling af patienter med tidlig HER2+ brystkræft? Der ses på lægemidler til hhv. neoadjuverende behandling og adjuverende behandling.</i>		
Population	Se afsnit 3.1.1	Voksne patienter med metastatisk HER2+ brystkræft  Patienter med øvrige typer brystkræft, som ikke er HER2+
Intervention	Se Tabel 2-1 og afsnit 3.1.1	Øvrige lægemidler, der ikke anvendes til (neo)adjuverende behandling af tidlig HER2+ brystkræft
Komparator	Som angivet i RCT-studierne	
Effektmål (outcomes)	Se Tabel 3-1 og afsnit 3.1.1	Øvrige effektmål
Studiedesign	RCT-studier  Abstract med opfølgning på primære RCT-studier  Systematiske oversigtsartikler	Øvrige studiedesigns



	Inklusionskriterier	Eksklusionskriterier
Øvrige afgrænsninger (fx sprog og dato)	Evt. publikationer offentliggjort efter august 2014	
<i>Klinisk spørgsmål 2: Er der klinisk betydende forskelle på lægemidler til behandling af patienter med metastatisk HER2+ brystkræft? Der ses på lægemidler til hhv. første-, anden- og tredje-linjebehandling.</i>		
Population	Se afsnit 3.1.2	Voksne patienter med tidlig HER2+ brystkræft  Patienter med øvrige typer brystkræft, som ikke er HER2+
Intervention	Se Tabel 2-1 og afsnit 3.1.2	Øvrige lægemidler, der ikke anvendes til behandling af metastatisk HER2+ brystkræft
Komparator	Som angivet i RCT-studierne	
Effekt mål (outcomes)	Se Tabel 3-1 og afsnit 3.1.2	Øvrige effekt mål
Studiedesign	RCT-studier  Abstract med opfølgning på primære RCT-studier  Systematiske oversigtsartikler	Øvrige studiedesigns
Øvrige afgrænsninger (fx sprog og dato)	Evt. publikationer offentliggjort efter august 2014	

To personer vil uafhængigt af hinanden på titel- og abstractniveau screene de primærartikler, som fremkommer ved gennemgang af litteraturen herunder virksomhedsbidrag. To personer vil uafhængigt af hinanden gennemlæse de udvalgte primærartikler. Uenighed om inklusion vil blive afklaret ved konsensus.

To personer vil uafhængigt af hinanden screene de fundne systematiske oversigtsartikler og vurdere, om de er relevante for besvarelsen af de kliniske spørgsmål og/eller som baggrundsmateriale.

Medicinerådet vil redegøre for udvælgelsen af litteratur i PRISMA-flowdiagrammer.



## 5. Databehandling og analyse

Hvis der er mere end ét sammenlignende studie, vil Medicinrådet udarbejde en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan Medicinrådet syntetisere data indirekte (eventuelt i form af netværksmetaanalyser). Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser og/eller netværksmetaanalyser, vil data blive syntetiseret narrativt. [Databehandling og analyse i behandlingsvejledninger](#) er beskrevet mere detaljeret på Medicinrådets hjemmeside.

## 6. Kvalitetsvurdering

### Primærstudier

Medicinrådet foretager en kvalitetsvurdering af de randomiserede studier, hvor estimerne indgår til at besvare de kliniske spørgsmål, ved hjælp af [Cochrane Risk of bias tool 2.0](#).

Medicinrådet anvender [GRADE](#) til at vurdere den samlede evidenskvalitet, hvis der bliver udført parvise metaanalyser, og [CINeMA](#) til at vurdere den samlede evidenskvalitet, hvis der bliver udført netværksmetaanalyser.

Hvis Medicinrådet anvender effektestimater fra eksisterende meta-analyser eller kliniske retningslinjer i resultatgennemgangen, vil vurderingen af evidensens kvalitet blive baseret på den eksisterende vurdering af de inkluderede randomiserede studier, hvis kvalitetsvurdering er veludført og lever op til Medicinrådets kriterier herfor.

### Systematiske oversigtsartikler

Medicinrådet vurderer kvaliteten af de systematiske oversigtsartikler vha. [AMSTAR](#).

Hvis Medicinrådet finder en eller flere metaanalyser, som indeholder brugbare, opdaterede effektestimater, og hvor de benyttede in- og eksklusionskriterier svarer til de beskrevne PICO, benytter Medicinrådet denne/disse.

## 7. Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler

Dette afsnit beskriver forhold, som, Medicinrådet vurderer, har betydning for valget mellem lægemidlerne, og som Medicinrådet derfor vil tage i betragtning i behandlingsvejledningens kliniske vurdering af lægemidlerne.



### 7.1.1 Patientværdier og præferencer

Medicinrådet vil tage højde for patienternes værdier og præferencer for behandling i den kliniske rækkefølge af lægemidlerne.

Medicinrådet søger ikke efter litteratur, der beskriver patienters værdier og præferencer i forhold til lægemiddelbehandling inden for sygdomsområdet. Medicinrådet inddrager i stedet viden fra patient(er) og klinikere i fagudvalget.

## 8. Øvrige forhold vedrørende behandlingen

Dette afsnit beskriver øvrige forhold omkring behandlingen, som ikke har direkte betydning for valget mellem forskellige lægemidler (afsnittet adskiller sig dermed fra "Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler").

### 8.1 Monitorering af behandling

Medicinrådet vil i behandlingsvejledningen beskrive, hvordan man i klinisk praksis bør monitorere effekt og bivirkninger af lægemidlerne.

### 8.2 Kriterier for opstart, skift og seponering

Medicinrådet vil i behandlingsvejledningen beskrive kriterier for opstart, skift og seponering for de udvalgte lægemidler. Dette inkluderer, at fagudvalget skal forholde sig til skift af lægemidler på baggrund af manglende effekt, bivirkninger samt skift blandt patienter i eksisterende behandling.

## 9. Klinisk sammenligningsgrundlag og omkostningsanalyse

Medicinrådet vil udarbejde et klinisk sammenligningsgrundlag, der beskriver doser og sammenligningsperiode for de lægemidler, der evt. bliver ligestillede i behandlingsvejledningen.

På baggrund af det kliniske sammenligningsgrundlag vil Medicinrådet udarbejde en omkostningsanalyse, hvis der er forskelle i de behandlingsrelaterede omkostninger ved de ligestillede lægemidler.



## 10. Referencer

1. NORDCAN (Database med kræftstatistik). Kræftstatistik: Nøgetal og figurer\_brystkræft. 2023.
2. DBCG kvalitetsdatabase for Brystkræft National årsrapport 2022. 2023.
3. National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer Subtypes.
4. Ross JS, Slodkowska EA, Symmans WF, Pusztai L, Ravdin PM, Hortobagyi GN. The HER-2 receptor and breast cancer: ten years of targeted anti-HER-2 therapy and personalized medicine. *Oncologist*. 2009;14(4):320–68.
5. Deluche E, Antoine A, Bachelot T, Lardy-Cleaud A, Dieras V, Brain E, et al. Contemporary outcomes of metastatic breast cancer among 22,000 women from the multicentre ESME cohort 2008-2016. *Eur J Cancer*. 2020;129:60–70.
6. Swain SM, Kim S-B, Cortés J, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2013;14(6):461–71.
7. Andersson M, Lidbrink E, Bjerre K, Wist E, Enevoldsen K, Jensen AB, et al. Phase III Randomized Study Comparing Docetaxel Plus Trastuzumab With Vinorelbine Plus Trastuzumab As First-Line Therapy of Metastatic or Locally Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: The HERNATA Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(3):264–71.
8. Andersson M, Lidbrink E, Bjerre K, Wist E, Enevoldsen K, Jensen AB, et al. Phase III Randomized Study Comparing Docetaxel Plus Trastuzumab With Vinorelbine Plus Trastuzumab As First-Line Therapy of Metastatic or Locally Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: The HERNATA Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(3):264–71.
9. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(19):1783–91.
10. Hurvitz SA, Hegg R, Chung W-P, Im S-A, Jacot W, Ganju V, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 2023;401(10371):105–17.
11. Hurvitz SA, O'Shaughnessy J, Mason G, Yardley DA, Jahanzeb M, Brufsky A, et al. Central Nervous System Metastasis in Patients with HER2-Positive Metastatic Breast Cancer: Patient Characteristics, Treatment, and Survival from SystHERs. *Clinical Cancer Research*. 2019;25(8):2433–41.



12. Brufsky AM, Mayer M, Rugo HS, Kaufman PA, Tan-Chiu E, Tripathy D, et al. Central Nervous System Metastases in Patients with HER2-Positive Metastatic Breast Cancer: Incidence, Treatment, and Survival in Patients from registHER. *Clinical Cancer Research*. 2011;17(14):4834–43.
13. Sharman Moser S, Apter L, Livnat I, Ginsburg R, Yarden A, Drori M, et al. Clinical Outcomes of Patients with HER2 Positive Metastatic Breast Cancer to the Brain, with First-Line Trastuzumab, Pertuzumab and Chemotherapy, in a Real-World Setting. *Breast Cancer: Targets and Therapy*. 2024;Volume 16:105–16.
14. Brufsky AM, Mayer M, Rugo HS, Kaufman PA, Tan-Chiu E, Tripathy D, et al. Central Nervous System Metastases in Patients with HER2-Positive Metastatic Breast Cancer: Incidence, Treatment, and Survival in Patients from registHER. *Clinical Cancer Research*. 2011;17(14):4834–43.
15. Hurvitz SA, O’Shaughnessy J, Mason G, Yardley DA, Jahanzeb M, Brufsky A, et al. Central Nervous System Metastasis in Patients with HER2-Positive Metastatic Breast Cancer: Patient Characteristics, Treatment, and Survival from SystHERs. *Clinical Cancer Research*. 2019;25(8):2433–41.
16. Sharman Moser S, Apter L, Livnat I, Ginsburg R, Yarden A, Drori M, et al. Clinical Outcomes of Patients with HER2 Positive Metastatic Breast Cancer to the Brain, with First-Line Trastuzumab, Pertuzumab and Chemotherapy, in a Real-World Setting. *Breast Cancer: Targets and Therapy*. 2024;Volume 16:105–16.
17. FDA - U.S. Food and Drug Administration. FDA approves neratinib for metastatic HER2-positive breast cancer. 2020.
18. ESMO. ESMO-MCBS evaluation forms.
19. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. 2009.
20. Spring LM, Fell G, Arfe A, Sharma C, Greenup R, Reynolds KL, et al. Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy and Impact on Breast Cancer Recurrence and Survival: A Comprehensive Meta-analysis. *Clinical Cancer Research*. 2020;26(12):2838–48.
21. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228–47.
22. Piccart M, Procter M, Fumagalli D, de Azambuja E, Clark E, Ewer MS, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer in the APHINITY Trial: 6 Years’ Follow-Up. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(13):1448–57.
23. Tolaney SM, Tarantino P, Graham N, Tayob N, Parè L, Villacampa G, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast



- cancer: final 10-year analysis of the open-label, single-arm, phase 2 APT trial. *Lancet Oncol.* 2023;24(3):273–85.
24. Swain SM, Kim S-B, Cortés J, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2013;14(6):461–71.
  25. Saura C, Modi S, Krop I, Park YH, Kim S-B, Tamura K, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated survival results from a phase II trial (DESTINY-Breast01). *Annals of Oncology.* 2024;35(3):302–7.
  26. André F, Hee Park Y, Kim S-B, Takano T, Im S-A, Borges G, et al. Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician’s choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet.* 2023;401(10390):1773–85.
  27. Cameron D, Casey M, Oliva C, Newstat B, Imwalle B, Geyer CE. Lapatinib Plus Capecitabine in Women with HER-2–Positive Advanced Breast Cancer: Final Survival Analysis of a Phase III Randomized Trial. *Oncologist.* 2010;15(9):924–34.
  28. Holmes FA, Moy B, Delaloge S, Chia SKL, Ejlertsen B, Mansi J, et al. Overall survival with neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Eur J Cancer.* 2023;184:48–59.
  29. Cortes J, O’Shaughnessy J, Loesch D, Blum JL, Vahdat LT, Petrakova K, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician’s choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet.* 2011;377(9769):914–23.
  30. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2005;353(16):1659–72.
  31. Curigliano G, Mueller V, Borges V, Hamilton E, Hurvitz S, Loi S, et al. Tucatinib versus placebo added to trastuzumab and capecitabine for patients with pretreated HER2+ metastatic breast cancer with and without brain metastases (HER2CLIMB): final overall survival analysis. *Annals of Oncology.* 2022;33(3):321–9.
  32. Loibl S, Mano MS, Untch M, Huang C-S, Mamounas EP, Wolmark N, et al. Phase III study of adjuvant ado-trastuzumab emtansine vs trastuzumab for residual invasive HER2-positive early breast cancer after neoadjuvant chemotherapy and HER2-targeted therapy: KATHERINE final DFS and updated OS analysis. *San Antonio Breast Cancer Symposium.* 2023.



33. Hurvitz SA, Martin M, Jung KH, Huang C-S, Harbeck N, Valero V, et al. Neoadjuvant Trastuzumab Emtansine and Pertuzumab in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer: Three-Year Outcomes From the Phase III KRISTINE Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(25):2206–16.
34. Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, Tseng L-M, Liu M-C, Lluch A, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):791–800.
35. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *The Lancet*. 2010;375(9712):377–84.





# 11. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende brystkræft	
Formand	Indstillet af
Hanne Melgaard Nielsen <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for Klinisk Onkologi
Medlemmer	Udpeget af
Tamas Lörintz <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Martin Kreutzfeldt <i>Afdelingslæge</i>	Region Midtjylland
Jeanette Dupont Jensen <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Alexey Lodin <i>Afdelingslæge</i>	Region Sjælland
Maria Lendorf <i>Afdelingslæge</i>	Region Hovedstaden
Philip Hojrizi <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Marie Lund <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Iben Kümler (næstformand) <i>Overlæge</i>	Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG)
Eva Balslev <i>Overlæge</i>	Inviteret af formanden
Guri Spiegelhauer <i>Sygeplejerske</i>	Dansk Sygepleje Selskab
Birgit Arentoft <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter



### Medicinrådets fagudvalg vedrørende brystkræft

Lena Yevmenchuk Pedersen  
*Patient/patientrepræsentant*

Danske Patienter

### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet  
Dampfærgevej 21-23, 3. sal  
2100 København Ø  
+45 70 10 36 00  
[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)



## 12. Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
1.0	19. juni 2024	Godkendt af Medicinrådet.