

# Medicinrådets vurdering af neratinib til forlænget adjuverende behandling af ER+ og HER2+ brystkræft

## Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

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

## Om vurderingsrapporten

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

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

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

Godkendt af Medicinrådet 4. februar 2021

Dokumentnummer 102873

Versionsnummer 1.1

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

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

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

Sprog: dansk

Format: pdf

## Indhold

1	Medicinrådets konklusion .....	3
2	Begreber og forkortelser .....	5
3	Introduktion.....	6
3.1	ER+ og HER2+ brystkræft.....	6
3.2	Neratinib.....	7
3.3	Nuværende behandling .....	7
4	Metode .....	8
5	Resultater .....	8
5.1	Klinisk spørgsmål 1 .....	8
5.1.1	Litteratur .....	8
5.1.2	Indsnævring af studiepopulation i vurderingen .....	12
5.1.3	Databehandling og analyse .....	13
5.1.4	Evidensens kvalitet .....	14
5.1.5	Effektestimater og kategorier .....	14
5.1.6	Fagudvalgets konklusion .....	21
6	Andre overvejelser .....	22
7	Relation til behandlingsvejledning.....	23
8	Referencer .....	24
9	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	25
10	Versionslog .....	26
11	Bilag 1: Evidensens kvalitet.....	27
11.1	Cochrane, Risk of Bias.....	27
11.2	GRADE-profil.....	28

## 1 Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at neratinib har **negativ værdi** sammenlignet med placebo til patienter med tidlig ER+/HER2+ brystkræft og lymfeknudemetastaser, som har modtaget adjuverende trastuzumab eller ikke har opnået komplet respons på neoadjuverende behandling.

Neratinibs værdi på det kritiske effektmål *samlet overlevelse* kan ikke kategoriseres. Punkttestimatet for den absolutte effektforskel er mindre end den mindste klinisk relevante forskel, og den relative effektforskel kan ikke kategoriseres grundet et bredt konfidensinterval. Medicinrådet vurderer, at effekten vil være mindre i dansk klinisk praksis, nu hvor patienterne får en bedre behandling, end da studiet blev gennemført. Derfor konkluderer Medicinrådet, at det ikke er sandsynliggjort, at neratinib medfører forbedret overlevelse.

Der kan i studiet påvises en effekt for det vigtige effektmål IDFS, som i bedste fald svarer til, at neratinib har en moderat merværdi sammenlignet med placebo for dette effektmål. Medicinrådet vurderer dog, at effekten vil være mindre i dansk klinisk praksis, da patienterne nu får en bedre behandling, end da studiet blev gennemført. Derfor har Medicinrådet vurderet, at neratinib har en lille merværdi sammenlignet med placebo for effektmålet IDFS. For det kritiske effektmål livskvalitet har neratinib ingen dokumenteret merværdi sammenlignet med placebo. Neratinib er en bivirkningstung behandling sammenlignet med placebo. Næsten 30 % af patienter oplever at få grad 3 diarré i løbet af de første måneders behandling, selv når der gives profylaktisk behandling med loperamid. Der er ikke tale om livstruende bivirkninger, men der er dog tale om meget generende bivirkninger for patienter, som ellers er erklæret raske. Medicinrådet forventer derfor også, at en del patienter potentielt vil fravælge behandling med neratinib grundet bivirkningerne. Den negative værdi vedr. bivirkninger vejer tungt i Medicinrådets samlede vurdering af neratinibs værdi sammenlignet med placebo.

På baggrund af ovenstående vurderer Medicinrådet derfor samlet set, at neratinib har **negativ værdi** sammenlignet med placebo.

### Medicinrådet kategoriserer lægemidlers værdi i en af følgende kategorier:

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

Medicinrådet vurderer kvaliteten af de data, der ligger til grund for vurderingen af lægemidlet (evidensens kvalitet), i en af følgende GRADE-kategorier:

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

## 2 Begreber og forkortelser

CI	Konfidensinterval
DBCG	Danish Breast Cancer Group
EC	Epirubicin og cyklofosfamid
EMA	Det Europæiske Lægemiddelagentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
EORTC- QLQ-BR23	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Breast 23 module</i>
EORTC- QLQ-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> )
GRADE	System til at vurdere evidens ( <i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i> )
HER2	Human epidermal vækstfaktorreceptor 2 ( <i>human epidermal growth factor receptor 2</i> )
HR	<i>Hazard ratio</i>
ITT	<i>Intention to treat</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
PICO	Population, intervention, komparator og effektmål ( <i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i> )
PP	<i>Per-protocol</i>
RCT	Randomiseret kontrolleret studie ( <i>Randomised Controlled Trial</i> )
RR	Relativ risiko
SMD	<i>Standardized Mean Difference</i>

### 3 Introduktion

Formålet med Medicinrådets vurdering af neratinib til patienter med tidlige stadier af ER+ og HER2+ brystkræft er at vurdere den værdi, lægemidlet har, sammenlignet med dansk standardbehandling.

Vurderingen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en endelig ansøgning fra Pierre Fabre Pharma. Vi modtog ansøgningen den 8. september 2020.

Det kliniske spørgsmål er:

*Hvilken værdi har neratinib sammenlignet med placebo for patienter med ER+ og HER2+ brystkræft?*

#### 3.1 ER+ og HER2+ brystkræft

Brystkræft er den hyppigste kræftform hos kvinder verden over og forekommer oftest hos kvinder over 50 år. I Danmark bliver omkring 4.900 patienter årligt diagnosticeret med brystkræft, og ca. 64.000 patienter lever med diagnosen brystkræft [1,2].

Sygdommen kan opdeles i fire undertyper, afhængigt af om kræftcellerne er hormonfølsomme, dvs. om de udtrykker østrogen receptor (ER) og/eller human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (HER2 [3]).

Patienterne testes rutinemæssigt for både ER og HER2 status ved diagnosetidspunktet. ER og HER2 status testes ved immunhistokemi. I tilfælde, hvor resultatet ikke er entydigt, kan in situ hybridisering benyttes i henhold til patologiafsnittet under DBCGs retningslinjer [4]. Hvis over 1 % af tumorcellerne er positive for ER, benævnes tumoren som ER+.

Af de 4.900 patienter, som årligt diagnosticeres med brystkræft i Danmark, vurderer fagudvalget, at ca. 4.600 har tidlig brystkræft (dvs. patienterne har ikke fjernmetastaser). Heraf er der årligt ca. 410 nye danske patienter med tidlig ER+/HER2+ brystkræft, jf. dataudtræk fra DBCG.

Klinikere vurderer stadier af brystkræft ud fra den internationalt anerkendte standardiserede *Tumor, Node, Metastasis* (TNM)-klassifikation. Tumorklassificeringen er baseret på en vurdering af den primære tumors størrelse, om den primære tumor har indvækst i omkringliggende væv (T0-T4), i hvor høj grad tumoren har bredt sig til regionale lymfeknuder (N0-N3), og om der er fjernmetastaser (M1), se tabel 1.

TNM-klassifikation er i høj grad korreleret med prognose. Således har patienter med N0 sygdom og lille primær tumor (< 3 cm) en bedre prognose, dvs. mindre risiko for tilbagefald, end patienter med lymfeknudeinvolvering og/eller større primær tumor [5] [6].

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

	<b>Stadie</b>	<b>Definition</b>
<b>Primær tumor</b>	T0	Ingen primær tumor.
	T1	Vurdering af størrelse samt omfang af primær tumor. Jo højere kategori des større tumor.
	T2	
	T3	
	T4a Indvækst i brystmusklen T4b Indvækst i huden T4c Indvækst i både hud og brystmusklen T4d Inflammatorisk brystkræft	
	TX	Primær tumor kan ikke vurderes.
	<b>Lymfeknude involvering</b>	N0
N1		

	N2	Højere kategori reflekterer spredning til flere lymfeknuder i armhulen eller til lymfeknuder langs kravebenet eller brystbenet.
	N3	
	NX	Lymfeknuderne kan ikke vurderes.

Det studie, der bedst belyser langtidsoverlevelsen for patienter med HER2+ brystkræft (HERA-studiet), er et studie af adjuverende trastuzumab-behandling, som viser, at 79 % af patienterne var i live efter 12 år [7]. Fagudvalget forventer dog, at overlevelsen er stigende, da den nuværende brystkræftbehandling, inkl. kirurgi, strålebehandling og systemisk behandling, er bedre, end da HERA-studiet blev udført.

### 3.2 Neratinib

Neratinib har følgende EMA-indikation:

*Neratinib er indiceret til forlænget adjuverende behandling af voksne patienter med tidlige stadier af hormonreceptor-positiv brystkræft med overudtryk af HER-2, som inden for det seneste år har afsluttet en tidligere adjuverende trastuzumab-behandling.*

Neratinib er en tyrosinkinasehæmmer rettet mod HER1-, HER-2 og HER-4. Neratinib binder sig til og hæmmer receptorerne, hvilket hæmmer væksten af tumorceller. Neratinib gives oralt, og den anbefalede dosis er 240 mg én gang dagligt, hvilket gives som 6 tabletter a 40 mg. Neratinib gives i op til et år.

Patienter med tidlige stadier af ER+ og HER2+ brystkræft, som har modtaget og afsluttet et års adjuverende trastuzumab-baseret behandling for mindre end et år siden og er recidivfrie, er kandidater til adjuverende behandling med neratinib. Hvis neratinib bliver anbefalet, vil den nuværende behandlingsrækkefølge være uændret, da neratinib indplaceres som en ekstra behandlingslinje efter adjuverende behandling med trastuzumab (se afsnit 3.3).

Fagudvalget vurderer desuden, at en del af de ovenstående patienter ikke vil have gavn af neratinib eller ikke bør tages i betragtning til neratinib, se afsnit 5.1.2 for yderligere information.

Neratinib er ikke godkendt til andre indikationer end brystkræft.

### 3.3 Nuværende behandling

*(Neo)adjuverende behandling af tidlig HER2+ brystkræft*

Patienter med tidlig HER2+ brystkræft egnet til (neo)adjuverende behandling vil oftest modtage en kombination af medicinsk behandling, operation og strålebehandling, jf. gældende guidelines fra DBCG [3] og behandlingsvejledningen udarbejdet af RADS [2].

HER2+ patienter tilbydes som regel behandling med kemoterapi (taxan- og antracyklinbaseret) afhængigt af bl.a. brystkræftstadiet, alder, komorbiditet og prognose og desuden HER2-rettet behandling. Kemoterapi og HER2-rettet behandling kan gives før operation i bryst og lymfeknuder (neoadjuverende) og/eller efter operation (adjuverende). Neoadjuverende behandling består af epirubicin og cyklofosamid (EC) samt taxan-baseret kemoterapi i kombination med pertuzumab og trastuzumab, og adjuverende behandling består af EC eller taxan-baseret kemoterapi i kombination med trastuzumab. Trastuzumab er et antistof rettet mod HER-2 receptoren, og pertuzumab er rettet mod HER-2 og HER-3 receptoren. Trastuzumab gives i op til et år (17 behandlinger). Neoadjuverende og adjuverende behandling anses som ligeværdige behandlingsmuligheder for patienter med operabel brystkræft [6] – dog opnår flere patienter brystbevarende operation, når der gives neoadjuverende behandling. For patienter med lokal fremskreden brystkræft er der en bedre prognose ved at



give neoadjuverende behandling. For både patienter med operabel sygdom og inoperabel sygdom, der har modtaget neoadjuverende behandling, tilbydes adjuverende T-DM1 ved restsygdom på operationstidspunktet. Der gives desuden strålebehandling, hvis der er udført brystbevarende operation og/eller ved spredning til lymfeknuder [3].

Efter operation i bryst og lymfeknuder tilbydes patienter med ER+ sygdom desuden antihormonbehandling. Dette tilbud er uafhængigt af, om der er givet adjuverende eller neoadjuverende behandling.

Målet med den (neo)adjuverende behandling er at forebygge tilbagefald. Da tilbagefald oftest er ensbetydende med udvikling af en uhelbredelig brystkræftsygdom (spredning til andre organer eller knogler), vurderer fagudvalget, at det er af stor betydning for patienterne, at tilbagefald forebygges.

#### *Antihormon-efterbehandling, når tumor også er ER+*

HER2+ patienter, hvis tumor også er ER+, modtager i tillæg til den HER2+ rettede behandling også antihormonbehandling. Denne består overordnet af tamoxifen i 10 år for de kvinder, der er præmenopausale. Tamoxifen er en selektiv østrogen receptor modulator. For kvinder, der er postmenopausale, består behandlingen af en aromatasehæmmer (AI) i fem år. AI hæmmer dannelsen af binyredannet østrogen, hvorved østrogenniveauet i kroppen falder. Der findes forskellige aromatasehæmmere, der er vurderet at være ligestillede, og i Danmark anvender man letrozol.

## 4 Metode

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

## 5 Resultater

### 5.1 Klinisk spørgsmål 1

*Hvilken værdi har neratinib sammenlignet med placebo for patienter med ER+ og HER2+ brystkræft?*

#### 5.1.1 Litteratur

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

Ansøgningen baserer sig på ExteNET-studiet, hvor der er to publicerede artikler, og CONTROL-studiet, som undersøger forebyggende behandling rettet mod neratinib-induceret diarré.

#### *Studiekaraktistika*

**ExteNET** [8,9]: Studiet er et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase III-studie, som undersøger effekt og sikkerhed af neratinib til behandling af patienter med tidlig HER2+ brystkræft, som har modtaget adjuverende behandling med trastuzumab. Patienterne (N = 2.840) blev randomiseret 1:1 til et års behandling med neratinib eller placebo. Randomiseringen var stratificeret efter, om patienterne var ER+ eller ER-, om der var lymfeknudeinvolvering (opdelt i status for lymfeknudeinvolvering 0, 1-3 eller 4), og om tidligere adjuverende behandling med trastuzumab blev givet sammen med eller efter kemoterapi.

Det primære effektmål i studiet var IDFS (STEEP-defineret, bortset fra nye kræftformer, der ikke er recidiv, hvilket ikke blev inkluderet). Sekundære effektmål inkluderede overall survival og sikkerhed.

Flere opdateringer af studieprotokollen er blevet foretaget løbende. De mest betydende var, at studiet blev ændret til kun at inkludere patienter med stadie II-IIIC brystkræft og aksil lymfeknudemetastase(r) (se tabel 1 for definitioner af disse). Desuden blev analysen ændret fra at fokusere på patienter, som havde modtaget trastuzumab for under to år siden, til patienter, som havde modtaget trastuzumab for under ét år siden. Recidiv opstår ofte inden for de første 2 år efter primær behandling. Fagudvalget vurderer, at disse ændringer betyder, at studiet inkluderer patienter med den største risiko for tilbagefald. Dette er der klinisk rationale i, men det kan samtidig betyde, at effekten af neratinib bliver overvurderet ift. den oprindelige studiepopulation. Desuden blev der ændret løbende i antallet af patienter, som skulle inkluderes i studiet, i tidspunktet for primæranalysen samt i kriterierne for IDFS (minimumskrav for antal hændelser) og samlet overlevelse (OS) (fra års opfølgningstid til antal hændelser) i analyseplanen. Ændringerne i tidspunktet for primæranalysen for IDFS medførte, at det var nødvendigt at bede om en ny samtykkeerklæring. Dette blev opnået hos ca. 75 % af patienterne. Fagudvalget vurderer, at der ikke er redegjort tydeligt for de resterende 25 % af patienterne, som ikke fornyede samtykke, og at der er forskelle imellem armene, som kan påvirke effektestimaterne.

De mange ændringer i studieprotokollen mindsker fagudvalgets tiltro til studiets resultater.

EMA udbad en subgruppeanalyse af patienter med ER+ brystkræft, som havde modtaget trastuzumab for mindre end ét år siden, hvilket altså ikke var præspecificeret i studieprotokollen. Effektestimater for subgruppeanalysen for alle relevante effektmål indgår ikke i de publicerede artikler for studiet, men indgår i EPAR'en (dog kun med to års opfølgningstid). ER-status var en stratifikationsfaktor i ExteNET studiet.

**CONTROL [10]:** Studiet er et ublindt fase II-studie, som undersøger sikkerhed og tolerabilitet af forebyggende behandling med peristaltik-hæmmende lægemidler (dvs. lægemidler, som modvirker diarré) mod neratinib-induceret diarré til behandling af patienter, som modtager neratinib som forlænget adjuverende behandling. Subgruppe 1 modtog neratinib og profylaktisk loperamid, subgruppe 2 modtog neratinib, loperamid og budesonid, subgruppe 3 modtog neratinib, loperamid og colestipol, og subgruppe 4 modtog neratinib, loperamid og budesonid *pro-re-nata* (PRN). Dertil kom 2 subgrupper, som modtog neratinib efter en dosis-eskalerings-metode, samt en historisk gruppe, der tidligere havde modtaget neratinib uden forbyggende behandling mod diarré (fra ExteNET-studie). Det primære effektmål var hændelsesraten af diarré, hvor længe patienter havde diarré samt sværhedsgraden af diarré ved behandling med neratinib og forebyggende behandlinger mod diarré.

Population

**Tabel 2. Baselinekarakteristika ExteNET-studiet**

	ITT-population		EMA-population (ER+/HER2+)	
	Neratinib (N = 1.420)	Placebo (N = 1.420)	Neratinib (N = 670)	Placebo (N = 664)
Median alder (range) – år	52 (25-83)	52 (23-82)	51 (25-83)	51 (23-78)
Neoadjuverende behandling, n (%)	342 (24)	397 (27)	162 (24)	192 (29)
Komplet respons	61 (4)	65 (5)	17 (3)	21 (3)
Ikke komplet respons	258 (18)	298 (21)	131 (20)	164 (25)
Ikke oplyst	23 (2)	16 (1)	14 (2)	7 (1)
Menopausal status ved diagnose, n (%)				
Premenopausal	663 (47)	664 (47)	350 (52)	342 (52)
Postmenopausal	757 (53)	756 (53)	320 (48)	322 (49)
Hormon-receptor status, n (%)				
ER-positiv, progesteronreceptor-positiv, eller begge	816 (58)	815 (57)	670 (100)	664 (100)
ER-negativ og progesteronreceptor-negativ eller ukendt status	604 (43)	605 (43)		
Tidligere trastuzumab regime, n (%)				
Samtidig med kemoterapi	884 (62)	886 (62)	411 (61,3)	415 (62,5)
Sekventielt med kemoterapi	536 (38)	534 (38)	259 (38,7)	249 (37,5)
Tidligere stråleterapi, n (%)				
Ja	1.130 (80)	1.150 (81)		
Nej	290 (20)	270 (19)		
Type af kirurgi, n (%)				
Mastektomi	951 (67)	908 (64)		
Lumpektomi	468 (33)	511 (36)		
Ikke oplyst	1 (< 1)	1 (< 1)		
Neoadjuverende/adjuverende kemoterapi – antal patienter (%)				
Antracyclin alene	136 (10)	135 (10)	67 (10)	58 (9)
Antracyclin + taxan	962 (68)	965 (68)	435 (65)	445 (67)
Taxan alene	318 (22)	316 (22)	167 (25)	159 (24)
Hverken taxan eller antracyclin	4 (< 1)	4 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
Varighed af adjuverende trastuzumab behandling, måneder – median (range)	11,5 (10,9-11,9)	11,4 (10,8-11,9)	11,4 (1,4-29,1)	11,4 (1,4-24,0)
Tid fra sidste dosis trastuzumab til randomisering, måneder – median (IQR)*	4,4 (1,6-10,4)	4,6 (1,5-10,8)	3,07 (0,2-12,0)	3,30 (0,3-12,0)
Stadie for primær tumor, n (%)				
T1	440 (31)	459 (32)	218 (33)	209 (32)
T2	585 (41)	555 (39)	270 (40)	250 (38)
≥T3	144 (10)	117 (8)	61 (9)	65 (10)
Ukendt status	250 (18)	288 (20)	121 (18)	140 (21)
Lymfeknude status**, n (%)				
Negativ	335 (24)	336 (24)	130 (19)	125 (19)
1-3 positive lymfeknuder	664 (47)	664 (47)	339 (51)	334 (50)
≥ 4 positive lymfeknuder	421 (30)	420 (30)	201 (30)	205 (31)
Type af endokrin behandling				
Antiøstrogen alene	375 (46)	347 (43)	325 (52)	294 (47)
Antiøstrogen og AI	20 (3)	34 (4)	20 (3)	29 (5)
AI alene	362 (44)	379 (47)	275 (44)	302 (48)
Hverken antiøstrogen eller AI	3 (< 1)	4 (< 1)	2 (< 1)	4 (1)
Ingen endokrin behandling	56 (7)	51 (6)	48 (7)	35 (5)

\* IQR: Interkvartil range.

Af tabel 2 fremgår både ITT-populationen (patienter med tidlig HER+ brystkræft) og EMA-populationen (patienter med tidlig ER+/HER2+ brystkræft). Fagudvalget vil primært fokusere på, om der er forskelle på de to arme i EMA-populationen, da det er denne population, der indgår i neratinibs EMA-indikation og dermed i fagudvalgets vurdering.

Som tabel 2 viser, er der ingen betydende forskelle mellem baselinekarakteristika i de to behandlingsarmes patientpopulationer. Fagudvalget vurderer, at baselinekarakteristika viser, at behandlingen i studiet er forældet på flere parametre ift. nuværende dansk klinisk praksis:

- Patienterne i studiet er yngre end i dansk klinisk praksis, hvor den gennemsnitlige alder for patientgruppen er ca. 60 år ifølge fagudvalget, hvilket ikke formodes at have prognostisk betydning.
- Trastuzumab bliver ikke længere givet sekventielt med kemoterapi og aldrig med antracyclin alene, da dette vurderes at være en dårligere behandling.
- I dansk klinisk praksis består neoadjuverende behandling af kemoterapi med tillæg af trastuzumab og pertuzumab. Denne dobbeltblokkade af trastuzumab og pertuzumab blev ikke givet til patienter i ExteNET, som modtog neoadjuverende behandling. Dette betyder, at patienterne i studiet har modtaget en dårligere neoadjuverende behandling end i dansk klinisk praksis.
- I Danmark er der flere T1-tumorer og færre T2-tumorer end i studiet, da man i Danmark nu screener for brystkræft og derfor opdager tumorerne på et tidligere stadie.
- Ca. 30 % af patienterne i Danmark er lymfeknude-positive, hvor det i studiet er ca. 80 %. Det er dermed en højt selekteret højrisikogruppe, der er valgt ud til behandlingen i ExteNET.
- Selvom det er højrisikopatienter, som indgår i studiet, har 20 % ikke fået adjuverende strålebehandling. Det vil ikke være tilfældet i Danmark, hvor alle patienter i højrisikogruppen vil få adjuverende strålebehandling. Det er dog muligt, at det er de patienter uden lymfeknudemetastaser, som er mastektomeret (har fået fjernet brystet), der ikke modtager stråleterapi, hvilket også er den patientgruppe, som i Danmark ikke vil modtage denne behandling. Dette er der dog ikke redegjort for i studiet.
- Antallet af patienter, som har fået mastektomi, er væsentligt højere (ca. 65 %) end i Danmark, hvor ca. 30 % af patienterne får mastektomi. Dette kan dog skyldes, at der er flere patienter i studiet med større tumorer end i klinisk praksis. I Danmark benyttes oftest brystbevarende operation (lumpektomi) i kombination med strålebehandling, medmindre der er kontraindikationer herfor.

I et nyere studie fik 26 % af patienter med tidlig ER+/HER2+ brystkræft og lymfeknudemetastaser komplet respons under neoadjuverende behandling [11]. Da patienter, som ikke opnår komplet patologisk respons, vil blive tilbudt behandling med T-DM1, har det betydning for, hvor mange patienter der kan tilbydes neratinib, se afsnit 5.1.2 for yderligere information.

Desuden vil man i Danmark – hvis neratinib anbefales – påbegynde behandling med neratinib lige efter afsluttet behandling med trastuzumab, da forebyggende behandling generelt er mere effektiv, jo tidligere man sætter ind. Dette kan betyde, at effekten af neratinib bliver undervurderet, da patienter i studiet først får neratinib efter 11 måneders pause. Fagudvalget vurderer dog, at patienterne i studiet har modtaget en dårligere systemisk behandling (inkl. neoadjuverende behandling) og ikke har modtaget strålebehandling, ift. patienter i nutidig dansk klinisk praksis. Fagudvalget vurderer, at dette medfører, at effekten af neratinib overvurderes, i forhold til hvad effekten vil være i dansk klinisk praksis. Fagudvalget vil løbende kommentere på dette under resultatgennemgangen, se afsnit 5.1.5.

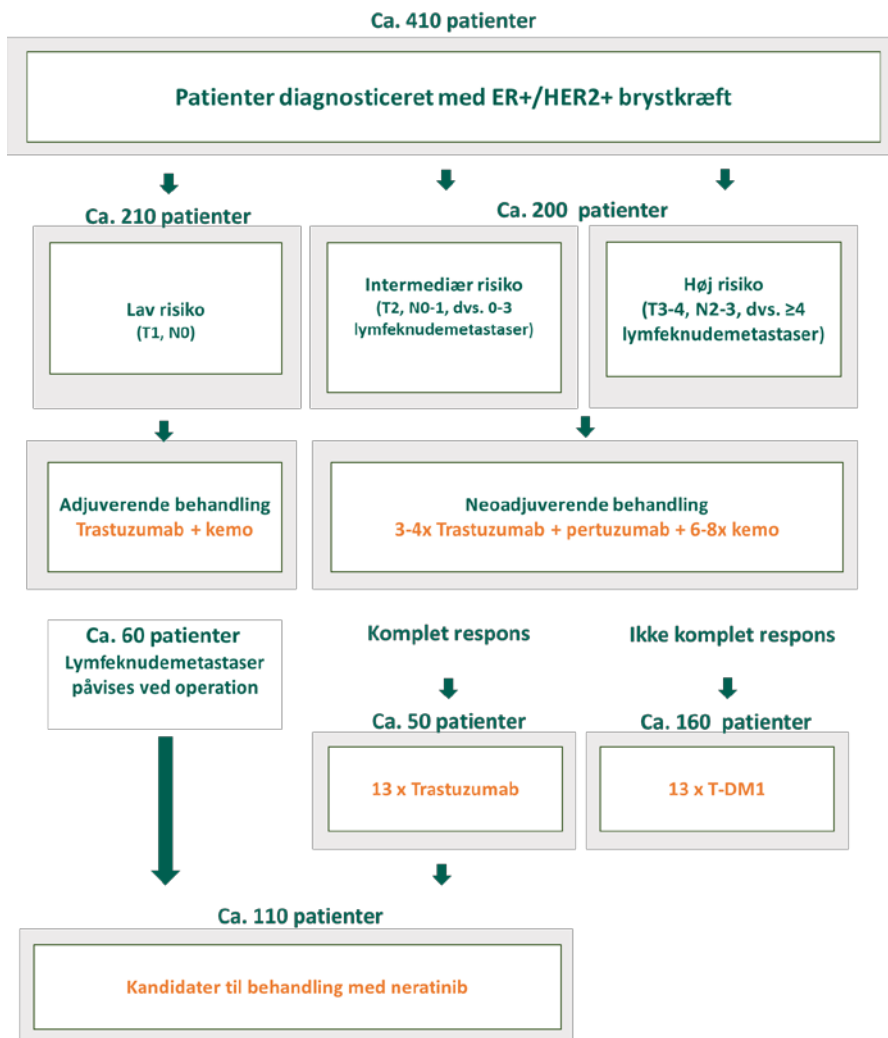
### 5.1.2 Indsnævring af studiepopulation i vurderingen

Fagudvalget vurderer, at patientpopulationen, som kan tages i betragtning til behandling med neratinib, bør indskrænkes yderligere i forhold til EMA-indikationen. Fagudvalget vurderer, at det i dansk klinisk praksis vil være patienter med tidlig ER+/HER2+ brystkræft med lymfeknudemetastaser, som har modtaget primær neoadjuverende behandling og opnået komplet respons, og patienter, der opdages at have lymfeknudemetastaser ved primær kirurgi, som kan have gavn af neratinib. Kun 20 % af patienterne i studiet er lymfeknude-negative, og der indgår meget få patienter med små tumorer (T1). Det betyder ifølge fagudvalget, at effekten af neratinib for patienter uden lymfeknudemetastaser er dårligt belyst. Desuden vurderer fagudvalget, at patienter med små tumorer og/eller ingen lymfeknudemetastaser har lav risiko for at få tilbagefald, hvorfor yderligere behandling af denne patientgruppe vil være overbehandling (se også afsnit 3).

Derfor finder fagudvalget, at det kun er relevant at behandle patienterne i høj risiko samt intermediær risiko med lymfeknudemetastaser, se figur 1. Disse patienter vil primært få tilbudt neoadjuverende behandling forud for kirurgi, men nogle patienter vil også have fået foretaget primær kirurgi med fund af lymfeknudemetastaser. Begge disse grupper kan eventuelt tilbydes behandling med neratinib.

I august 2020 blev trastuzumab-emtansin (T-DM1) godkendt af Medicinrådet som standardbehandling til patienter med HER2+ brystkræft, som ikke har opnået komplet patologisk respons på neoadjuverende behandling [12], dvs. som adjuverende behandling. Ca. 74 % af patienter, som modtager neoadjuverende behandling, opnår ikke komplet patologisk respons, og er derfor kandidater til T-DM1 [11]. I studiet, som undersøger effekten af neratinib (ExteNET), har ingen patienter modtaget T-DM1 som adjuverende behandling. Fagudvalget vurderer derfor, at der ikke foreligger evidens for effekten af neratinib efter behandling med T-DM1. Patienter, som modtager adjuverende behandling med T-DM1, er derfor ikke kandidater til neratinib. Dermed er det kun ca. 26 % af patienter (med lymfeknudemetaser, som opnår komplet respons på neoadjuverende behandling), som er kandidater til neratinib.

Fagudvalget vurderer således, at det i alt er ca. 110 patienter, som kan komme i betragtning til behandling med neratinib.

**Figur 1. Kandidater til behandling med neratinib**


### 5.1.3 Databehandling og analyse

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

Der foreligger en direkte sammenligning mellem neratinib og ingen behandling (placebo) for patienter med HER2+ brystkræft i ExteNET-studiet [8,9,13]. De primære publikationer rapporterer dog effektestimaterne for ITT-populationen, dvs. patienter, som er ER+, og patienter, der er ER-. Fagudvalget vurderer, at det for den narrative gennemgang af bivirkninger er bedst at benytte ITT-populationen, da denne giver det bedste datagrundlag. Fagudvalget forventer ikke, at ER-status ændrer typen af bivirkninger eller sandsynligheden for at opleve bivirkninger. For de øvrige effektmål foretrækker fagudvalget dog, at data skal fokusere på EMA-populationen, dvs. patienter med ER+/HER2+ brystkræft. Effektestimater for denne patientgruppe indgår i EPAR'en, dog kun med 2 års opfølgning. Pierre-Fabre har efterfølgende foretaget en sensitivitetsanalyse efter 5 års opfølgning, som er præsenteret ved San Antonio Breast Cancer Symposium i 2018. Da fagudvalget ønsker at benytte data med længst mulig opfølgningstid, har ansøger indsendt *data on file* for effektmålene *IDFS* og *livskvalitet*. De krav for *data on file*, som Medicinrådet har specificeret i *Kriteriepapiret om anvendelse af upublicerede data*, er opfyldt. Studiets design, metoder og primære resultater er tidligere publiceret i fagfællebedømte fuldtekstartikler, og fagudvalget vurderer, at det er forsvarligt at benytte de upublicerede data, og at dette vil styrke kvaliteten af vurderingen markant.

Derudover drejer det sig om en ustratificeret analyse ift. IDFS, som har været præsenteret på en konference. Firmaet har endelig indleveret en stratificeret analyse (stratificeret for randomiseringsstratifikationsfaktorer), som ikke har været offentliggjort i noget format. Fagudvalget vurderer, at den stratificerede analyse er det bedste datagrundlag for gennemgangen af effektmålet, og vil derfor benytte denne analyse.

Den sensitivitetsanalyse, som foreligger efter 5 års opfølgning, har krævet, at patienterne har indsendt samtykke på ny. Dette lykkedes hos ca. 75 % af patienterne, hvilket betyder, at der er færre patienter i hver arm. Fagudvalget vurderer, at dette medfører nogen usikkerhed om validiteten af data, da det ikke er klart beskrevet, hvilke patienter der ikke kan indhentes nyt samtykke for, men vurderer samtidig, at det er nødvendigt at bruge længst mulig opfølgningstid. Fagudvalget vil derfor benytte analysen ved 5 års opfølgningstid på trods af de usikkerheder, der er forbundet med analysen, men vil tage højde for dette under gennemgangen af data.

I en nylig udgivelse er samlet overlevelse publiceret for både ITT-population og for EMA-populationen [13].

CONTROL-studiet inddrages kun ved gennemgangen af bivirkningsprofilen ifm. håndtering af neratinib-induceret diarré.

#### 5.1.4 Evidensens kvalitet

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

Det vurderes overordnet, at studiet har høj risiko for bias, da der er foretaget mange ændringer i studieprotokollen, som kan have indflydelse på effektestimaterne. Dette mindsker tiltroen til studiets resultater. Fagudvalget vurderer dog, at dette primært har indvirkning på resultaterne for OS og IDFS, da opfølgningstiden for hhv. livskvalitet og bivirkninger er 12 og 24 måneder, og størstedelen af bivirkninger forventes inden for de første få måneder af behandlingen.

Der er nedgraderet for ”inkonsistens”, da der kun foreligger et sammenlignende studie. For OS og livskvalitet er der nedgraderet for ”unøjagtighed”, da konfidensintervallerne er brede, hvilket kan betyde forskellige konklusioner for neratinibs effekt. For OS og IDFS er der nedgraderet for ”indirekthed”, da fagudvalget vurderer, at patienternes prognose i dansk klinisk praksis er bedre end i ExteNET. For effektmålet bivirkninger er der ikke nedgraderet for ”indirekthed”, selvom effektmålet er opgjort som *treatment-emergent adverse events* og ikke bivirkninger som specificeret i protokollen. Der er ikke nedgraderet, da fagudvalget ikke forventer, at der er væsentlig forskel på de to indrapporteringer for patientgruppen.

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

#### 5.1.5 Effektestimater og kategorier

I tabel 3 fremgår de absolutte og relative effektforskelle, de foreløbige og aggregerede kategorier, den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for klinisk spørgsmål 1.

**Tabel 3. Resultater for det kliniske spørgsmål**

Effekt mål	Måleenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi for effektmålet
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
Samlet overlevelse (OS)*	OS-rate ved 8 år*** (MKRF: 3 %-point)	Kritisk	2,1 %-point	Kan ikke kategoriseres	HR: 0,79 (0,55-1,13)	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
Bivirkninger	Andel patienter, der oplever en eller flere grad 3-4 bivirkninger (MKRF: 5 %-point)	Kritisk	37 %-point (33;40)	Negativ	RR 3,8 (3,3; 4,4)	Negativ værdi	Negativ værdi
	Gennemgang af bivirkningsprofil		Se afsnit 5.1.4 Gennemgang af bivirkningsprofil				
Livskvalitet**	Gennemsnitlig ændring over tid (EQ-5D MKRF: 0,08)	Kritisk	0,02 units (-0,01;0,04)	Ingen dokumenteret merværdi	-	Kan ikke kategoriseres	Ingen dokumenteret merværdi
IDFS**	IDFS-rate ved 5 år (MKRF: 5 %-point)	Vigtig	5,1 %-point	Kan ikke kategoriseres	HR: 0,59 (0,41-0,82)	Moderat merværdi	Lille merværdi
<b>Samlet kategori for lægemidlets værdi</b>		Negativ værdi					
<b>Kvalitet af den samlede evidens</b>		Meget lav					

MKRF = Mindste klinisk relevante forskel, CI = konfidensinterval, RR = relativ risiko, HR = Hazard Ratio, IDFS = Invasive-disease free survival.

\* Der er ikke opgjort data for dette effektmål.

\*\* *Data on file.*

\*\*\* I protokollen var MKRF defineret for overlevelsen ved 10 år.

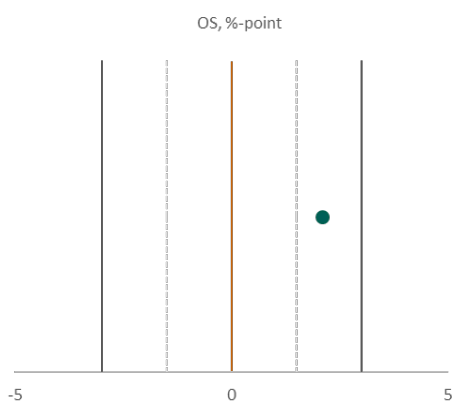


### Samlet overlevelse (OS)

Som beskrevet i protokollen er effektmålet *Samlet overlevelse (OS)* kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi det er afgørende for patienterne, om behandlingen medfører, at flere bliver helbredt. Fagudvalget havde i protokollen ønsket at få overlevelsesraten ved 10 år opgjort, men accepterer ansøgers indsendte data for 8 års opfølgning.

Data for samlet overlevelse er offentliggjort [13], selvom der endnu er relativt få hændelser grundet patienternes gode prognose. Således er overlevelsesraten opgjort ved 8 år, og her er 89,4 % af patienterne i kontrolarmen i live, mens det er tilfældet for 91,5 % af patienterne i neratinib-armen. Den absolutte effektforskel er dermed 2,1 %-point, hvilket ikke afspejler en klinisk relevant effektforskel (3 %-point). Da der imidlertid ikke kan beregnes et konfidensinterval baseret på Kaplan Meyer-kurver, kan den foreløbige værdi af neratinib på den absolutte effektforskel ikke kategoriseres vedr. OS. Selvom der ikke er vist censureringer i publikationen, noterer fagudvalget, at efter 8 år er kun ca. 50 % af patienterne ”at risk”, på trods af at det kun er ca. 10 % af patienterne, som er døde. Dermed er der mange patienter, som enten ikke længere bliver fulgt i studiet, eller som er censureret grundet kortere opfølgningstid.

Den absolutte effektforskel er vist i figur 2 nedenfor.



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

Baseret på den relative effektforskel opgjort som en hazard ratio på 0,79 [0,55;1,13] (se tabel 3) har neratinib foreløbig en værdi, som ikke kan kategoriseres vedr. OS grundet det brede konfidensinterval.

Fagudvalget vurderer, at den aggregerede værdi for neratinib **ikke kan kategoriseres** vedr. effektmålet OS. Punkttestimatet for den absolutte effektforskel er mindre end den mindste klinisk relevante forskel, og dertil kan den absolutte effektforskel ikke kategoriseres grundet manglende konfidensinterval. Den foreløbige kategori for den relative effektforskel kan ikke kategoriseres grundet et bredt konfidensinterval, men fagudvalget vurderer, at data ikke underbygger, at neratinib har en bedre effekt vedr. OS end placebo.

Dertil lægger fagudvalget vægt på, at der i dansk klinisk praksis nu gives en betydelig mere virkningsfuld behandling ift. (neo)adjuverende medicinsk behandling, type af kirurgisk behandling samt dansk praksis for adjuverende strålebehandling sammenlignet med i studiet. På den baggrund forventer fagudvalget, at den danske patientgruppes prognose er væsentlig forbedret sammenlignet med ExteNET-studiets patientgruppe, og en eventuel effekt af neratinib er dermed overvurderet i studiet. Fagudvalget vurderer derfor, at den aggregerede værdi for neratinib **ikke kan kategoriseres** sammenlignet med placebo for effektmålet OS.

## Bivirkninger

Som beskrevet i protokollen er effektmålet *Bivirkninger* kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne. Fagudvalget finder, at bivirkninger (adverse reactions, AR) er et kritisk effektmål, da det belyser, hvor godt patienterne tolererer neratinib sammenlignet med komparator.

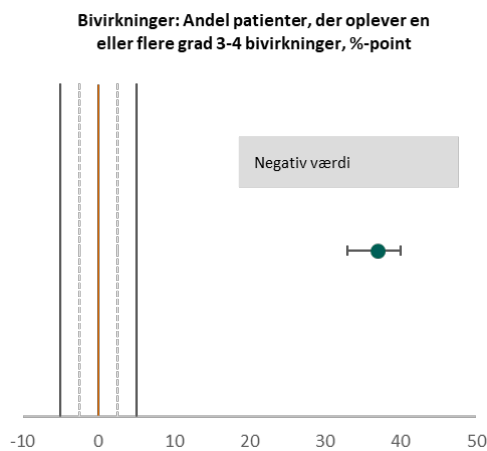
Fagudvalget har valgt at fokusere på ITT-populationen ift. opgørelsen af bivirkninger, da dette giver det største datagrundlag, og da fagudvalget ikke forventer, at hændelsesraten er forskellig imellem patienter baseret på, om de er HR+ eller HR-.

### Grad 3-4 bivirkninger

Som beskrevet i protokollen finder fagudvalget, at forskellen i andelen af patienter, som i løbet af opfølgningstiden oplever en eller flere bivirkninger af grad 3 eller 4, er relevant for vurderingen. Bivirkninger af grad 3-4 er defineret i henhold til National Cancer Institute CTCAE version 4.03 [14]. Data er opgjort som treatment emergent adverse events (TEAE), dvs. uønskede hændelser, som opstår efter start på behandling. Data er således ikke for bivirkninger, hvilket fagudvalget tager højde for i vurderingen af evidensens kvalitet.

Efter 2 år havde 49,7 % i neratinib-gruppen oplevet grad 3-4 uønskede hændelser mod 13,1 % i placebogruppen. Punktestimatet for den absolutte effektforskel er 37 %-point og afspejler en negativ klinisk relevant effektforskel. Den nedre grænse for konfidensintervallet er tættere på en negativ klinisk relevant forskel end på 0 (ingen effektforskel). Derfor har neratinib foreløbigt en negativ værdi vedr. grad 3-4 bivirkninger.

Den absolutte forskel er vist i figur 3 nedenfor.



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

Baseret på den relative effektforskel opgjort som en relativ risiko på 3,8 [3,3;4,4] (se tabel 3) har neratinib foreløbigt en negativ værdi vedr. grad 3-4 bivirkninger.

Fagudvalget vurderer, at neratinib aggregeret har en negativ værdi vedr. delmålet grad 3-4 bivirkninger, da den foreløbige værdi for hhv. den absolutte og relative forskel er en negativ værdi. Fagudvalget vurderer dog, at hændelsesraten af grad 3-4 bivirkninger formentlig vil være lavere i dansk klinisk praksis, da man vil give loperamid profylaktisk (se nedenstående gennemgang af bivirkningsprofilen for yderligere informationer). Fagudvalget vurderer dog, at den aggregerede værdi af neratinib ift. delmålet grad 3-4 bivirkninger stadig vil være negativ.

### Gennemgang af bivirkningsprofil

Jf. protokollen ønsker fagudvalget en gennemgang af neratinib og komparators bivirkningsprofiler for at vurdere bivirkningernes type, håndterbarhed og reversibilitet.

Gennemgangen er baseret på EMA's produktresumé i videst muligt omfang, da denne baserer sig på rapportering fra 1.710 patienter, som har modtaget neratinib monoterapi. Fagudvalget vil supplere med data fra ExteNET-studiet og CONTROL-studiet.

Jf. EMA's produktresumé er de hyppigste bivirkninger ved behandling med neratinib diarré (93,6 %), kvalme (42,5 %), træthed (27,3 %), opkast (26,8 %), mavesmerter (22,7 %), udslæt (15,4 %), nedsat appetit (13,7 %), smerter i den øvre maveregion (13,2 %), mundbetændelse (stomatitis, 11,2 %) og muskelkramper (10,0 %). Jf. EMA's produktresumé bør patienter, som modtager neratinib, modtage forebyggende behandling mod diarré [15].

Ligeledes er den hyppigste grad 3-4 bivirkning diarré og kvalme, se tabel 4 og tabel 5 for oversigt over grad 3-4 diarré-definitioner. I SpC'et er opgjort median tid, en patient samlet set oplevede diarré (alle grader), hvilket var 59 dage for patienter, som modtog neratinib uden loperamid, mens median længde for grad 3 diarré var 5 dage. I gennemsnit oplevede hver patient 1,4 hændelser af grad 3 diarré.

**Tabel 4. Hyppigste bivirkninger ved behandling med neratinib (ExteNET)\***

	ITT-population			
	Neratinib (N = 1.408)		Placebo (N = 1.408)	
	Grad 1-2	Grad 3-4	Grad 1-2	Grad 3-4
Diarré, n (%)	781 (55)	562 (41)	476 (34)	23 (2)
Kvalme, n (%)	578 (41)	26 (2)	301 (21)	2 (< 1)
Træthed, n (%)	359 (25)	23 (2)	276 (20)	6 (< 1)
Opkast, n (%)	322 (23)	47 (3)	107 (8)	5 (< 1)
Mavesmerter, n (%)	315 (22)	24 (2)	141 (10)	3 (< 1)
Smerter i øvre maveregion, n (%)	201 (14)	11 (1)	93 (7)	3 (< 1)
Udslæt, n (%)	205 (15)	5 (< 1)	100 (7)	0
Nedsat appetit, n (%)	166 (12)	3 (< 1)	40 (3)	0
Muskelkramper, n (%)	157 (11)	1 (< 1)	44 (3)	1 (< 1)
Svimmelhed, n (%)	143 (10)	3 (< 1)	135 (9)	3 (< 1)
Ledsmerter, n (%)	84 (6)	2 (< 1)	158 (11)	4 (< 1)

\* Hændelsesrate > 10 %.

**Tabel 5. Definitioner af grad 1-4 diarré**

	Definition
<b>Grad 1 diarré</b>	Op til 4 afføringer mere pr. dag sammenlignet med normal hyppighed
<b>Grad 2 diarré</b>	4-6 afføringer mere pr. dag sammenlignet med normal hyppighed, forekommende mindre end 5 dage
<b>Grad 3 diarré</b>	≥ 7 afføringer mere pr. dag sammenlignet med normal hyppighed samt inkontinens, hospitalisering kan være nødvendigt, evne til at tage vare på sig selv er begrænset. Forekommende ≤ 2 dage.
<b>Grad 4 diarré</b>	Livstruende diarré, akut behandling på sygehus nødvendigt.

I CONTROL-studiet indgår 137 patienter, som i tillæg til neratinib modtager loperamid profylaktisk mod diarré. Dette reducerer hændelsen af grad 2 diarré fra 33 % til 25 % og grad 3 diarré fra 40 % til 31 % samt median tid, en patient samlet set oplevede diarré (alle grader), til 14 dage. Tilsvarende medfører den profylaktiske behandling, at varigheden af grad 3 diarré reduceres fra fem til to dage. Fagudvalget vurderer, at denne behandling reducerer forekomsten af diarré, men ikke til et niveau, som betyder, at patienterne ikke er generet af diarré. Fagudvalget understreger, at man i dansk klinisk praksis vil give loperamid profylaktisk, og at forekomsten af diarré vil ligne hyppigheden i CONTROL-studiet frem for hyppigheden i ExteNET-studiet.

Overordnet set vurderer fagudvalget, at det er alvorligt, at så mange patienter oplever en grad 3 hændelse ved behandling med neratinib, når det tages i betragtning, at patienterne er erklæret raske og formålet med behandling er at forhindre tilbagefald for en mindre gruppe af patienter. Selvom de primære bivirkninger med neratinib er diarré og kvalme, vurderer fagudvalget, at dette er til stor gene for patienterne og kan betyde, at de vil opleve problemer med at have en normal livsførelse. Fagudvalget vurderer, at det er vigtigt at inddrage, at patienterne er erklæret raske, og at diarré og kvalme kan gøre det vanskeligt at opretholde et almindeligt arbejds- og privatliv. Behandling med neratinib øger dog tilsyneladende ikke risikoen for alvorlige, irreversible bivirkninger.

#### Dosisreduktion og behandlingsophør:

Neratinib dosis er 240 mg pr. dag. Behandlingspause eller dosisreduktion anbefales, hvis patienten oplever en grad 3 bivirkning. Der er i alt tre dosisreduktioner: 200, 160 eller 120 mg pr. dag. Hvis patienten ikke oplever bedring af bivirkningen ved behandlingspause og dosisreduktion, eller hvis patienten oplever en grad 4 uønsket hændelse, anbefales behandlingsophør.

I CONTROL-studiet indgår 137 patienter, som i tillæg til neratinib modtager loperamid profylaktisk mod diarré. Dette reducerer andelen af patienter, som må tage en behandlingspause, fra 34 % til 15 %, og andelen af patienter, som må dosisreducere, fra 26 % til 7 %. Herimod ændrer behandlingsophør sig ikke (17 % i ExteNET og 20 % i CONTROL). Fagudvalget vurderer, at det er positivt, at der er færre behandlingspauser og færre dosisreduktioner, men at det havde haft større betydning, hvis der sås færre behandlingsophør, hvilket ikke er tilfældet.

Der ses hyppigere behandlingsophør hos ældre patienter (> 65 år), hvilket fagudvalget er særligt opmærksom på, da patienterne er ældre i dansk klinisk praksis end i studiet.

#### Kontraindikationer:

Det anbefales at reducere dosis af neratinib, hvis patienten samtidig modtager behandling med en CYP3A4-hæmmer. Neratinib-behandling anbefales ikke sammen med stærke induktorer af CYP3A4. Behandling med neratinib anbefales ikke til patienter med eksisterende svær leverpåvirkning (Child-Pugh C).

#### *Samlet kategorisering af effektmålet Bivirkninger*

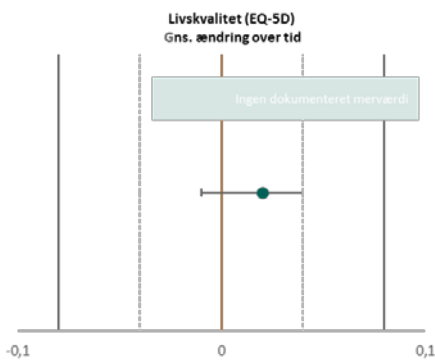
Fagudvalget vurderer, at neratinib aggregeret har en **negativ værdi** vedr. bivirkninger, dels fordi den aggregerede værdi for delmålet grad 3-4 bivirkninger er negativ, dels fordi det ifølge fagudvalget er alvorligt, at så mange patienter oplever en grad 3-4 hændelse ved behandling med neratinib. Det vægter tungt, at patienterne er erklæret raske, og formålet med behandling er at forhindre tilbagefald for en mindre gruppe af patienter.

### Livskvalitet

Som beskrevet i protokollen er effektmålet *Livskvalitet* kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi livskvalitet er et patientrelevant effektmål, som udover at give indblik i sygdomsbyrden kan indikere, om bivirkningerne ved lægemidlet påvirker patienternes livskvalitet. Data for livskvalitet er opgjort på EQ-5D-3L index efter 12 måneder eller til endt behandling.

Efter 12 måneders behandling var der en ændring i EQ-5D-3L index score på -0,05 i neratinib gruppen mod -0,03 i placebogruppen. Punktestimatet for den absolutte effektforskel er 0,02 og afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel. Den nedre grænse for konfidensintervallet er tættere på 0 (ingen effekt) end på en negativ klinisk relevant forskel. Derfor har neratinib foreløbigt ingen dokumenteret merværdi vedr. livskvalitet.

Den absolutte forskel er vist i figur 4 nedenfor.



**Figur 4:** Punktestimat med 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for livskvalitet. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Den relative effektforskel kan ikke udregnes, og neratinib har derfor foreløbigt en værdi vedr. livskvalitet, der ikke kan kategoriseres.

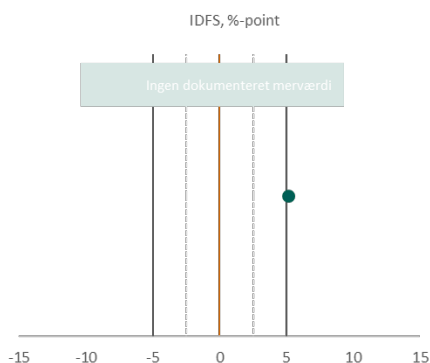
Fagudvalget vurderer, at neratinib aggregeret **har ingen dokumenteret værdi** vedr. livskvalitet, dels fordi det er tilfældet for den foreløbige værdi for den absolutte effektforskel, dels fordi der ikke er data for den relative effektforskel. Fagudvalget forventer, at der vil være et betydeligt fald i livskvalitet, mens behandlingen står på, grundet bivirkningerne relateret til behandlingen. Fagudvalget forventer imidlertid ikke forskelle i livskvalitet imellem placebo- og neratinib-behandling efter endt behandling, hvilket resultaterne ved 12-måneders opfølgningsstid afspejler.

### IDFS

Som beskrevet i protokollen er effektmålet Invasive-disease free survival (IDFS) vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne. IDFS er en brystkræftspecifik udgave af disease-free survival (DFS, sygdomsfri overlevelse). IDFS benyttes primært som et surrogatmål for overlevelse til patientpopulationer med lang overlevelse. Fagudvalget har i protokollen efterspurgt en IDFS-rate ved 5 år. De tilgængelige data herfor på EMA-populationen er en sensitivitetsanalyse designet til at af-/bekræfte en 2-års analyse.

Efter 5 år var IDFS-raten 90,8 % [88,1;93,0] i neratinib-gruppen mod 85,7 % [82,6;88,3] i placebogruppen. Punktestimatet for den absolutte effektforskel er 5,1 %-point og afspejler en klinisk relevant effektforskel. Men da der ikke kan beregnes et konfidensinterval baseret på Kaplan Meyer-kurver, kan den foreløbige værdi af neratinib ikke kategoriseres vedr. IDFS.

Den absolutte forskel er vist i figur 5 nedenfor.



**Figur 5:** Punkttestimatet for den absolutte forskel for IDFS. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Baseret på den relative effektforskel opgjort som en hazard ratio på 0,59 [0,41;0,82] (se tabel 3) har neratinib foreløbigt en moderat merværdi vedr. IDFS.

Som nævnt i afsnit 5.1.3 har fagudvalget valgt at benytte resultatet fra den stratificerede analyse af IDFS, på trods af at denne er *data on file*, som ikke har været offentliggjort. Den ikke-stratificerede analyse viser tilsvarende resultater (0,58 [0,41-0,82]). Som nævnt i afsnit 5.1.3 har 5-års opfølgelsen krævet indhentning af samtykke på ny, hvilket kun lykkedes hos 75 % af patienterne. Fagudvalget har derfor valgt at kvalificere IDFS opfølgelsen ved at gennemgå resultaterne fra 2-års opfølgelsen, hvor alle patienter indgik. Denne opfølgelse viser en absolut effektforskel på 4,5 %-point og en relativ effekt på 0,50 [0,31-0,79]. Fagudvalget vurderer, at disse resultater er sammenlignelige med 5-års opfølgelsen, hvilket understøtter fagudvalgets beslutning om at benytte 5-årsopfølgelsen på trods af de forbehold, som blev gennemgået i afsnit 5.1.3.

Fagudvalget vurderer, at neratinib aggregeret har en **lille merværdi** vedr. IDFS. Punkttestimatet for den absolutte effektforskel er større end den mindste klinisk relevante forskel. Den foreløbige kategori for den relative effektforskel er en moderat merværdi, men fagudvalget vurderer, at dette overestimerer effekten af neratinib. Da der i dansk klinisk praksis nu gives en betydelig mere virkningsfuld behandling ift. (neo)adjuverende medicinsk behandling og type af kirurgisk behandling samt dansk praksis for adjuverende strålebehandling, forventer fagudvalget, at patientgruppens prognose er væsentlig forbedret sammenlignet med ExteNET-studiet. Derfor vurderer fagudvalget, at den aggregerede værdi for neratinib er en lille merværdi sammenlignet med placebo.

### 5.1.6 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget har vurderet, at patientpopulationen, som kan tages i betragtning til neratinib som forlænget adjuverende behandling, bør indskrænkes til patienter med tidlig ER+/HER2+ brystkræft med lymfeknudemetastaser, som har modtaget neoadjuverende behandling og opnået komplet respons på denne behandling, samt til patienter, der opdages at have lymfeknudemetastaser ved det primære kirurgiske indgreb. Nedenstående konklusion gælder derfor for denne patientgruppe, frem for EMA-indikationen, som fokuserede på patienter med tidlig ER+ og HER2+ brystkræft.

Neratinibs værdi på det kritiske effektmål *samlet overlevelse* kan ikke kategoriseres. Punkttestimatet for den absolutte effektforskel er mindre end den mindste klinisk relevante forskel, og den relative effektforskel kan ikke kategoriseres grundet et bredt konfidensinterval. Fagudvalget vurderer, at effekten vil være mindre i

dansk klinisk praksis, nu hvor patienterne får en bedre behandling, end da studiet blev gennemført. Derfor konkluderer fagudvalget, at det ikke er sandsynliggjort, at neratinib medfører forbedret overlevelse.

Der kan i studiet påvises en effekt for det vigtige effektmål IDFS, som i bedste fald svarer til, at neratinib har en moderat merværdi sammenlignet med placebo for dette effektmål. Fagudvalget vurderer dog, at effekten vil være mindre i dansk klinisk praksis, nu hvor patienterne får en bedre behandling, end da studiet blev gennemført. Derfor har fagudvalget vurderet, at neratinib har en lille merværdi sammenlignet med placebo for effektmålet IDFS. For det kritiske effektmål *livskvalitet* har neratinib ingen dokumenteret merværdi sammenlignet med placebo. Neratinib er en bivirkningstung behandling sammenlignet med placebo. 31 % af patienter oplever at få grad 3 diarré i løbet af de første måneders behandling, selv når der gives profylaktisk behandling med loperamid. Fagudvalget finder det derfor sandsynligt, at der særligt i de første måneder efter opstart af behandling vil være reduceret livskvalitet for patienter, som modtager neratinib, grundet bivirkninger. Fagudvalget understreger dog, at der ikke er tale om livstruende bivirkninger, men at der er tale om meget generende bivirkninger for patienter, som ellers er erklæret raske. Fagudvalget forventer derfor også, at en del patienter potentielt vil fravælge behandlingen grundet bivirkningerne. Den negative værdi vedr. bivirkninger vejer tungt i fagudvalgets samlede vurdering af neratinibs værdi sammenlignet med placebo.

Samlet set vurderer fagudvalget derfor, at neratinib har **negativ værdi** sammenlignet med placebo.

## 6 Andre overvejelser

### *Indskrænkning af patientpopulationen*

TNM-klassifikationen er i høj grad korreleret med prognose, dvs. at en patient med f.eks. T1N0 kan forventes at have væsentlig bedre prognose end en patient med T4N3. Derfor ønskede fagudvalget i protokollen, at effekten af neratinib skulle gennemgås i henhold til patienternes TNM-stadier. Det kliniske studie inkluderede til start med patienter uanset klinisk stadie, men studieprotokollen blev senere ændret til kun at inkludere patienter med tumor stadie II-IIIc. Således indgår kun få patienter (99 patienter fordelt på begge behandlingsarme) med små tumorer, dvs. stadie I, i studiet. Dette er en gruppe patienter med bedre prognose, som potentielt ville være blevet overbehandlet, hvis de havde modtaget en yderligere linje af behandling. Ansøger har desuden leveret IDFS-data for hver enkelt kombination af T- og N-stadier (kliniske stadier). Da der er tale om mange potentielle subgrupper, er antallet af patienter i hvert stadie meget små, og det er derfor ikke muligt at konkludere på, om neratinib-behandling primært har effekt for en bestemt subgruppe. Jf. afsnit 5.1.2 finder fagudvalget det kun relevant at behandle højrisikopatienter med lymfeknudemetastaser med neratinib. Dermed er der taget højde for overvejelser vedr. TNM-stadier, da de patienter, som potentielt kunne blive overbehandlet, ikke er en del af denne population.

### *Neratinib-behandling ift. respons på neoadjuverende HER2-rettet behandling*

T-DM1 blev i juni 2020 godkendt af Medicinrådet som standardbehandling til patienter med HER2+ brystkræft, som ikke opnåede komplet patologisk respons på neoadjuverende behandling. Dette medførte, at behandlingsrækken for HER2-rettet behandling nu skelner imellem patienter, som opnår komplet patologisk respons, og patienter, som ikke opnår komplet patologisk respons. EMA-indikationen for neratinib indikerer, at patienter skal have modtaget et års HER2-rettet behandling for at komme i betragtning til behandling med neratinib. T-DM1 er ikke en af de foregående behandlinger, som indgår i det kliniske studie for neratinib. Derfor finder fagudvalget ikke, at patienter, som har modtaget T-DM1 som adjuverende behandling, kan tages i betragtning til neratinib-behandling.

## 7 Relation til behandlingsvejledning

Jf. RADS ”Baggrundsnotat for anti-HER2 behandling af brystkræft” er der kun en linje/et års adjuverende behandling for patienter med HER2+ brystkræft. Da neratinib har indikation efter et års HER2-rettet behandling, vil en eventuel anbefaling svare til, at der indføres et nyt behandlingstrin for patientgruppen. Desuden vil fagudvalgets skelnen mellem hhv. patienter med og uden lymfeknudemetastaser ift. potentiel gavn af neratinib medføre, at der indføres nye subgrupper i behandlingsvejledningen.



## 8 Referencer

1. NORDCAN. Association of the Nordic Cancer. Kræftstatistik: Nøgetal og figurer\_brystkræft. 2019.
2. Notkin A, Graversen A. kræftensbekaempelse.
3. Group DBCC. Medicinsk behandling. 2019;2005:1–49.
4. Retningslinjerne M. Patologi - DBCG. 2017;1–37. Tilgængelig fra: [http://www.dbcg.dk/PDF/Filer/Kap\\_3\\_Patologi\\_22\\_juni\\_2017.pdf](http://www.dbcg.dk/PDF/Filer/Kap_3_Patologi_22_juni_2017.pdf)
5. Tolaney SM, Guo H, Pernas S, Barry WT, Dillon DA, Ritterhouse L, et al. Seven-year follow-up analysis of adjuvant paclitaxel and trastuzumab trial for node-negative, human epidermal growth factor receptor 2–positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37(22):1868–75.
6. Asselain B, Barlow W, Bartlett J, Bergh J, Bergsten-Nordström E, Bliss J, et al. Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol*. 2018;19(1):27–39.
7. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, de Azambuja E, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet* [internet]. 2017;389(10075):1195–205. Tilgængelig fra: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32616-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32616-2)
8. Chan A, Delaloge S, Holmes FA, Moy B, Iwata H, Harvey VJ, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer (ExteNET): A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [internet]. 2016;17(3):367–77. Tilgængelig fra: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00551-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00551-3)
9. Martin M, Holmes FA, Ejlertsen B, Delaloge S, Moy B, Iwata H, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(12):1688–700.
10. Barcenas CH, Hurvitz SA, Di Palma JA, Bose R, Chien AJ, Iannotti N, et al. Improved tolerability of neratinib in patients with HER2-positive early-stage breast cancer: the CONTROL trial. *Ann Oncol*. 2020;31(9):1223–30.
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* [internet]. 2012 [citeret 8. august 2018];13(1):25–32. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22153890>
12. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende trastuzumab emtansin til behandling af tidlig HER2+ brystkræft. 2020.
13. Chan A, Moy B, Mansi J, Ejlertsen B, Holmes FA, Chia S, et al. Final efficacy results of neratinib in HER2-positive hormone receptor-positive early-stage breast cancer from the phase III ExteNET trial. *Clin Breast Cancer* [internet]. 2020; Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2020.09.014>
14. Common Terminology Criteria for Advers Events v4.0 (CTCAE). National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program; 2010 jun.
15. EMA. Produktresumé neratinib. EMA. 2012;1–33.

## 9 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende brystkræft

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

### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet  
Dampfærgevej 27-29, 3. th.  
2100 København Ø  
+ 45 70 10 36 00  
[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)

## 10 Versionslog

<b>Version</b>	<b>Dato</b>	<b>Ændring</b>
1.1	4. februar 2021	Under høringsprocessen angav Pierre Fabre, at overlevelsedata, som hidtil ikke var publiceret og dertil var fortrolige, nu var publiceret. Vurderingsrapporten er derfor opdateret med data for samlet overlevelse.
1.0	21. oktober 2020	Godkendt af Medicinrådet.

## 11 Bilag 1: Evidensens kvalitet

### 11.1 Cochrane, Risk of Bias

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

**ExteNET, Martin et al, 2017, Lancet Oncology, NCT00878709**

<b>Bias</b>	<b>Risiko for bias</b>	<b>Uddybning</b>
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	<b>Lav</b>	Allokering til de to arme var randomiseret, og blindingen var bibeholdt indtil primæranalysen. Der er ingen forskelle i baselinekarakteristika, som angiver, at der var problemer med randomiseringsprocessen.
<b>Risiko for bias grundet afvigelser fra tilsigtet intervention</b>		
Effekt af tildeling til intervention	<b>Forbehold</b>	Patienterne var blindet igennem studiet. Ligeledes var klinikere og personale, som udleverede medicinen, blindet igennem studiet. Dog blev blindingen ophævet for analyseholdet ved primæranalysen. Det specificeres, at der opretholdes "en firewall" imellem disse personer og klinikere, som bedømmer progression.
Manglende data for effektmål	<b>Forbehold</b>	Grundet ændringer i studieprotokollen, som forlængede tidshorizonten for studiet fra 2 til 5 år, måtte der indhentes samtykke på ny. Dette lykkedes kun for 75 % af patienterne. Der er lige mange, som ikke indgiver samtykke i hver arm, men der er ingen detaljeret gennemgang af, hvem der ikke indgiver samtykke. Det kan derfor ikke vurderes, om det medfører bias i analyserne.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	<b>Lav</b>	Der er intet, som tyder på bias ved indsamling af data.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	<b>Høj</b>	Der var mange protokolændringer løbende, inkl. væsentlige ændringer i patientpopulationen, som kan påvirke effektestimater betydeligt. Desuden er EMA-populationen væsentlig anderledes end ITT-populationen, og denne analyse er foretaget efter ophævelse af blinding.
<b>Overordnet risiko for bias</b>	<b>Høj</b>	Der er foretaget mange ændringer i studieprotokollen, som kan have indflydelse på effektestimaterne. Dette mindsker tiltroen til studiets resultater.

## 11.2 GRADE-profil

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt		Sikkerhed	Vigtighed
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Neratinib	Placebo	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)		
Samlet overlevelse (OS)												
1	randomised trials	serious <sup>a</sup>	serious <sup>b</sup>	serious <sup>e</sup>	serious <sup>c</sup>	none	57/670 (8,5 %)	70/664 (10,6 %)	HR 0,79 (0,55 to 1,13)	2,1 %-point	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
Grad 3-4 bivirkninger, 23 måneder												
1	randomised trials	not serious	serious <sup>b</sup>	not serious	not serious	none	327/662 (49,4 %)	76/657 (11,6 %)	RR 4,27 (3,41 to 5,35)	37,8 %-point (33,3;42,4)	⊕⊕○○ MODERAT	KRITISK
Livskvalitet, 12 måneder												
1	randomised trials	not serious	serious <sup>b</sup>	not serious	serious <sup>c</sup>	none	662	657	-	0,02 units (-0,01;0,04)	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
IDFS, 5 ÅR												
1	randomised trials	serious <sup>a</sup>	serious <sup>b</sup>	serious <sup>e</sup>	not serious	none	609/670 (90,8 %)	570/664 (85,7 %)	HR 0,59 (0,41 to 0,82)	5,1 %-point	⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIGT
<b>Kvalitet af den samlede evidens</b>			MEGET LAV <sup>d</sup>									
<sup>a</sup> Der er nedgraderet ét niveau, da der var nogle forbehold i vurderingen af risiko for bias. Dette vurderes primært at indvirke på OS- og IDFS-effektmålene. <sup>b</sup> Der er nedgraderet ét niveau, da der kun var ét studie. <sup>c</sup> Der er nedgraderet ét niveau, da konfidensintervallet er bredt og indeholder både positive og negative konklusioner. <sup>d</sup> Den samlede evidenskvalitet er vurderet ud fra den laveste kvalitet af de kritiske effektmål. <sup>e</sup> Fagudvalget vurderer, at patienternes prognose i dansk klinisk praksis er bedre end i ExteNET.												