

Baggrund for Medicinrådets anbefaling af trastuzumab emtansin til behandling af tidlig HER2+ brystkræft

Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

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

Om Baggrunden for Medicinrådets anbefaling

Baggrund for Medicinrådets anbefaling er en sammenfatning af lægemidlets værdi for patienterne, omkostninger for samfundet og en gengivelse af de vurderinger, der er grundlag for Medicinrådets anbefaling.

Anbefalingen er Medicinrådets vurdering af, om omkostningerne vedrørende brug af lægemidlet er rimelige, når man sammenligner dem med lægemidlets værdi for patienterne.

Læs eventuelt mere i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser – version 2, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Godkendt af Medicinrådet 9. september 2020

Dokumentnummer 89080

Versionsnummer 1.1

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

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

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Indhold

1	Anbefaling vedrørende trastuzumab emtansin til behandling af tidlig HER2+ brystkræft	3
2	Værdi for patienterne	3
3	Omkostninger for sundhedsvæsenet	3
4	Alvorlighed	4
5	Anbefalingerne betyder	4
6	Sagsbehandlingstid	4
7	Kontaktinformation til Medicinrådet	4
8	Versionslog	5
9	Bilag	6

1 Anbefaling vedrørende trastuzumab emtansin til behandling af tidlig HER2+ brystkræft

Medicinrådet anbefaler trastuzumab emtansin (T-DM1) til patienter med tidlig HER2+ brystkræft, som ikke opnår komplet respons på neoadjuverende behandling. Denne patientgruppe udgør ca. 50 % af patienter med tidlig HER2+ brystkræft i dansk klinisk praksis, som modtager neoadjuverende behandling.

Vi anbefaler T-DM1, fordi det samlet set har lille merværdi. Det betyder, at det er lidt bedre for patienterne end den behandling, man bruger i dag. Samtidig vil sundhedsvæsenets omkostninger til lægemidlet være rimelige.

2 Værdi for patienterne

Rådet vurderer, at trastuzumab emtansin (T-DM1) til patienter med tidlig HER2+ brystkræft, som ikke opnår komplet respons på neoadjuverende behandling, giver en lille merværdi sammenlignet med trastuzumab. Det er ikke muligt at vurdere T-DM1's effekt på overall survival grundet kort opfølgningstid i studiet.

T-DM1 har en stor merværdi for det vigtige effektmål invasive-disease free survival (IDFS). Rådet vurderer, at der er usikkerheder forbundet med data, og at der dermed også er usikkerhed om effektstørrelsen, men vurderer at der er grund til at tro, at lægemidlet har en merværdi, da IDFS-kurverne adskiller sig tidligt og holder sig adskilt. Denne vurdering er baseret på data fra et tidligere studie af adjuverende behandling til patienter med HER2+ sygdom, hvor effekten efter 2 års opfølgning var bibrholdt ved både 8 og 11 år. Rådet vurderer, at T-DM1 har en negativ værdi vedr. bivirkninger, hvilket trækker ned i den samlede kategori, da det vil betyde, at potentielt raske patienter udsættes for ekstra bivirkninger.

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

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

Det ansøgende lægemiddelfirma har indgivet et høringsssvar (se bilag 3), men dette har ikke givet anledning til ændringer i Medicinrådets vurdering af T-DM1.

Læs mere i Medicinrådets vurdering af klinisk værdi og den bagvedliggende protokol (bilag 4 og bilag 6).

3 Omkostninger for sundhedsvæsenet

I officielle priser vil det koste ca. 56.000 kr. mere at behandle én patient med trastuzumab emtansin sammenlignet med trastuzumab, som er den behandling, man bruger i dag. Da ca. 125 patienter kan blive behandlet, vil det samlet koste ca. 18-28 mio. kr. mere pr. år. I reelle priser for lægemidlerne er meromkostningerne dog højere, da der er opnået fortrolige rabatter for både trastuzumab emtansin, komparator og lægemidlerne i de efterfølgende linjer.

Medicinrådet vurderer dog, at sundhedsvæsenets omkostninger forbundet med en anbefaling er rimelige.

Læs mere i den sundhedsøkonomiske afrapportering (bilag 2).

4 Alvorlighed

Medicinrådet har taget højde for alvorligheden af sygdommen og symptomerne i vurderingen af T-DM1's værdi for patienterne.

5 Anbefalingen betyder

Anbefalingen betyder, at regionerne kan bruge T-DM1 til patienter med tidlig HER2+ brystkræft, som ikke opnår komplet respons på neoadjuverende behandling, men det er ikke nødvendigvis første valg til alle patienter.

Der er ikke udarbejdet en behandlingsvejledning i Medicinrådet, men der foreligger en RADS-behandlingsvejledning for HER2-rettet behandling fra 2016. Heri er trastuzumab anbefalet til adjuverende behandling af patienter med HER2+ brystkræft.

RADS-behandlingsvejledningen skelner ikke mellem behandlingsvalget afhængig af komplet respons på nedadjuverende behandling, dvs. trastuzumab er 1. valg for patienter, uanset om de opnår komplet respons eller ej. T-DM1 har kun indikation til patienter, som ikke opnår komplet respons. Efter Medicinrådets anbefaling af T-DM1 vil T-DM1 være første valg til patienter med HER2+ brystkræft, der ikke opnår komplet respons og vil for disse patienter i udgangspunktet erstatte adjuverende trastuzumab. For patienter, som opnår komplet respons, vil trastuzumab stadig være første valg.

6 Sagsbehandlingstid

Medicinrådet har brugt 11 uger og 6 dage på sit arbejde med T-DM1 til tidlig HER2+ brystkræft.

7 Kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets sekretariat

Dampfærgevej 27-29, 3. th.
2100 København Ø
+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

8 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	25. juni 2020	Godkendt af Medicinrådet.
1.1	9. september 2020	Sproglig præcisering ift. patientgruppen, som kan komme i betragtning til behandling med T-DM1.

9 Bilag

- Forhandlingsnotat fra Amgros
- Sundhedsøkonomisk afrapportering
- Høringsvar fra ansøger
- Vurdering af trastuzumab emtansin til behandling af tidlig HER2+ brystkræft
- Ansøgers endelige ansøgning
- Protokol for vurdering af trastuzumab emtansin til behandling af tidlig HER2+ brystkræft

Amgros I/S
Dampfærgvej 22
2100 København Ø
Danmark
T +45 88713000
F +45 88713008
Medicin@amgros.dk
www.amgros.dk

Forhandlingsnotat

Dato for behandling i Medicinrådet	17.06.2020
Leverandør	Roche
Lægemiddel	Trastuzumab emtansin (Kadcyla)
EMA-indikation	Kadcyla er, som enkeltstof, indiceret til adjuverende behandling af voksne patienter med HER2-positiv tidlig brystkræft med invasiv residualsygdom i bryst og/eller lymfekirtler efter neoadjuverende taxan og trastuzumab- eller pertuzumab og trastuzumab-baseret behandling.

Forhandlingsresultat

Amgros har opnået følgende pris på trastuzumab emtansin:

Lægemiddel	Styrke/dosis	Paknings-størrelse	AIP	Tidligere SAIP	Forhandlet SAIP	Rabatprocent ift. AIP
Trastuzumab emtansin	100 mg	1 stk.	12.189,58	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Trastuzumab emtansin	160 mg	1 stk.	19.453,95	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Vurdering af forhandlingsresultatet

Det er Amgros' vurdering, at vi på nuværende tidspunkt **har** opnået den bedst mulige pris. Denne vurdering baserer vi på følgende punkter:



Konklusion

Amgros' konklusion er, at vi på nuværende tidspunkt **har** opnået bedst mulige pris.



Relation til markedet

Trastuzumab emtansin pris for 1 års behandling (svarende til 13 cykler):

Lægemiddel	Pakning	Dosis*	Tilbudspris (SAIP)	13 cykler (SAIP)
Trastuzumab emtansin	100 mg	270 mg pr. cyklus	[REDACTED]	[REDACTED]

*dosis 3,6 mg/kg hver 3. uge i alt 13 cykler

Trastuzumab emtansin er allerede godkendt til indikationen i Sverige og England.

Sundhedsøkonomisk afrapportering

Trastuzumab emtansin

HER2+ tidlig brystkræft



Indholdsfortegnelse

Opsummering	4
Liste over forkortelser	6
1. Baggrund for den sundhedsøkonomiske analyse	7
1.1 Patientpopulation.....	7
1.1.1 Komparator	7
1.2 Problemstilling.....	8
2. Vurdering af den sundhedsøkonomiske analyse	9
2.1 Antagelser og forudsætninger for model	9
2.1.1 Modelbeskrivelse	9
2.1.2 Analyseperspektiv	14
2.2 Omkostninger.....	15
2.2.1 Lægemiddelomkostninger	15
2.2.2 Hospitalsomkostninger	16
2.2.3 Bivirkningsomkostninger	19
2.2.4 Patientomkostninger	20
2.2.5 Efterfølgende behandling	21
2.3 Følsomhedsanalyser	23
2.4 Opsummering af basisantagelser	24
3. Resultater	25
3.1 Resultatet af sekretariats hovedanalyse	25
3.1.1 Resultatet af sekretariats følsomhedsanalyser	25
4. Budgetkonsekvenser	27
4.1 Ansøgers estimat af patientantal og markedsandel	27
4.2 Sekretariatets budgetkonsekvensanalyse.....	27
5. Diskussion	29
5.1 Usikkerheder	29
6. Referencer	30
7. Bilag	31
7.1 Resultatet af ansøgers hovedanalyse	31
7.2 Ansøgers budgetkonsekvensanalyse	31



Dokumentets formål

Dette dokument indeholder en beskrivelse af den sundhedsøkonomiske analyse, som ligger til grund for ansøgningen for trastuzumab emtansin som adjuverende behandling til patienter med HER2+ tidlig brystkræft, der har rest af invasiv sygdom efter neoadjuverende behandling, samt en gennemgang af ansøgers modelantagelser til den sundhedsøkonomiske model. Sekretariatet vil kommentere på ansøgers modelantagelser under afsnittene ”*Sekretariatets vurdering*”. Her vil sekretariatets vurdering fremgå sammen med eventuelle ændrede modelantagelser og begrundelser herfor.

Afsnit 2.4 indeholder en tabel, der opsummerer både ansøgers og sekretariatets modelantagelser med det formål tydeligt at vise, hvordan sekretariatets sundhedsøkonomiske analyse afviger fra ansøgers sundhedsøkonomiske analyse. Resultatafsnittet baserer sig på sekretariatets modelantagelser og sundhedsøkonomiske analyse.

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

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 20. juni 2020



Opsummering

Baggrund

Trastuzumab emtansin (T-DM1) er indiceret til adjuverende behandling af voksne patienter med HER2+ tidlig brystkræft med invasiv residualsygdom i bryst og/eller lymfekirtler efter neoadjuverende taxan og trastuzumab eller pertuzumab og trastuzumabbaseret behandling. Omkring 125 patienter kandiderer årligt til behandling af den ansøgte indikation i Danmark. Sekretariats vurdering tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af Roche.

Analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse estimerer de inkrementelle omkostninger pr. patient ved behandling med T-DM1 over en tidshorisont på 51 år for HER2+ brystkræft patienter sammenlignet med trastuzumab.

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

I det scenarie, sekretariatet mener er mest sandsynligt, er de inkrementelle omkostninger pr. patient for T-DM1 over en tidshorisont på 51 år ca. [REDACTED] DKK sammenlignet med trastuzumab. Hvis analysen udføres med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger pr. patient 56.000 DKK sammenlignet med trastuzumab.

Sekretariatet vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af T-DM1 som standardbehandling for HER2+ tidlige brystkræftpatienter vil være ca. [REDACTED] DKK i år 1 faldende til ca. [REDACTED] DKK i år 5 sammenlignet for trastuzumab. Hvis analysen udføres med AIP, er budgetkonsekvenser ca. 28,2 mio. DKK i år 1 og ca. 17,7 mio. DKK i år 5 sammenlignet med trastuzumab.

Konklusion

De inkrementelle omkostninger er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for T-DM1 i analysen. Behandlingseffekten, betydningen af risiko for tidligt tilbagefald og lægemiddelomkostninger til efterfølgende behandling har stor betydning på analysens resultat.



Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	20-06-2020
Ikrafttrædelsesdato	20-06-2020
Dokumentnummer	78813
Versionsnummer	1.0
Arbejdsgruppe	Louise Greve Dal, Christian Graves Beck



Liste over forkortelser

AE	Uønsket hændelse
AIP	Apotekernes indkøbspris
BSA	Legemsoverfladeareal
DBCG	Danish Breast Cancer Cooperative Group
DKK	Danske kroner
DoT	Behandlingslængde (duration on treatment)
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
HER2	Human epidermal vækstfaktorreceptor 2
HR	Hazard ratio
iDFS	invasiv sygdomsfri stadie
KM	Kaplan-Meier
OS	Overlevelse
PTC	Perjeta + trastuzumab + vinorelbin + capecitabin
RCT	Randomiseret, kontrolleret studie (<i>randomized controlled trial</i>)
SAIP	Sygehusapotekernes indkøbspriser
TC	Trastuzumab + vinorelbin + capecitabin
TTOT	Time to off treatment



1. Baggrund for den sundhedsøkonomiske analyse

Roche (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesinnehaver af T-DM1 og har den 4. april 2020 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af T-DM1 som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation. Som et led i denne ansøgning vurderer Medicinrådets sekretariat, på vegne af Medicinrådet, den sundhedsøkonomiske analyse, ansøger har sendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Denne rapport er sekretariats vurdering af den fremsendte sundhedsøkonomiske analyse (herefter omtalt som analysen).

1.1 Patientpopulation

I Danmark bliver omkring 4.700 patienter årligt diagnosticeret med brystkræft, og ca. 64.000 lever med diagnosen brystkræft.

Brystkræft kan opdeles i fire undertyper, afhængigt af om kræftcellerne er hormonfølsomme, dvs. om de udtrykker østrogenreceptor (ER) og/eller human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (HER2). Af de 4.700 patienter, som årlig diagnosticeres med brystkræft i Danmark, vil ca. 4.400 have tidlig brystkræft, og 10-15 % af dem (ca. 600) er HER2+. HER2+ patienter kan enten tilbydes neoadjuverende, eller adjuverende behandling afhængig af, hvilket stadie af brystkræft de har. Neoadjuverende behandling er behandling, som gives forud for operation i bryst og lymfeknuder. Neoadjuverende behandling efterfølges af adjuverende behandling.

I henhold til DBCG blev der i 2018 givet neoadjuverende kemoterapi til 250 af de HER2+ patienter. Fagudvalget vurderer, at dette tal vil stige, da DBCG er ved at ændre retningslinjer og vil inkludere patienter med T1N1-tumorer til at kunne modtage neoadjuverende behandling.

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

1.1.1 Komparator

Medicinrådet har defineret trastuzumab som komparator til T-DM1 for patienter med HER2+ tidlig brystkræft, se Tabel 1.



Tabel 1: Definerede populationer og komparatorer.

Population	Komparator
Patienter med HER2+ brystkræft med invasiv restsygdom efter neoadjuverende behandling	Trastuzumab

1.2 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af T-DM1 som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation.

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi af T-DM1 og specificeret følgende kliniske spørgsmål:

Klinisk spørgsmål 1:

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



2. Vurdering af den sundhedsøkonomiske analyse

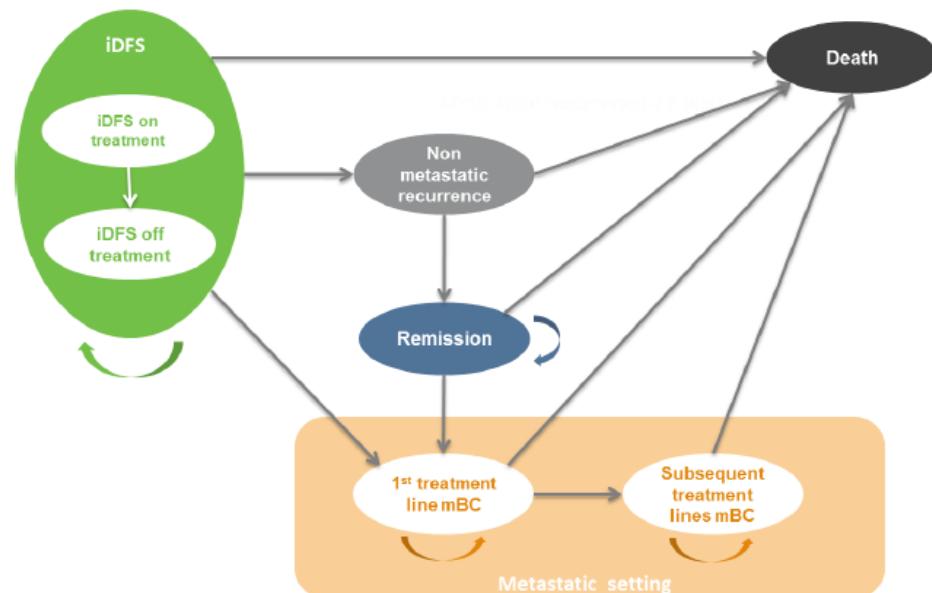
Ansøger har indsendt en sundhedsøkonomisk analyse, der estimerer de inkrementelle omkostninger pr. patient for trastuzumab emtansin (T-DM1) sammenlignet med trastuzumab for patienter med HER2+ tidlig brystkræft med invasiv restsygdom efter neoadjuvante behandlinger. I det nedenstående vil den sundhedsøkonomiske model, som ligger til grund for estimeringen af de inkrementelle omkostninger pr. patient, blive præsenteret.

2.1 Antagelser og forudsætninger for model

Sammenligningen af T-DM1 og trastuzumab for HER2+ patienter er lavet på baggrund af en direkte sammenligning af de to lægemidler i et fase III, randomiseret, kontrolleret studie (RCT) KATHERINE-studiet[1]. Desuden benyttes øvrige studier omhandlende HER2+ brystkræft til at belyse parametre som risiko for tilbagefalde, senere behandlingslinjer m.m.

2.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indleveret en *Markov-model*, der estimerer omkostninger baseret på det sygdomsstadi (helbredstilstand) patienten befinder sig på. Hvert stadi har bestemte risici forbundet med recidiv, progression og død, se Figur 1 for de forskellige sygdomsstadier, og hvordan patienten kan bevæge sig mellem de forskellige sygdomsstadier. Omkostningerne for patienterne estimeres ud fra en cyklus, der i modellen er tre uger. Hvor lang tid patienterne befinder sig i hvert sygdomsstadi er estimeret ud fra sandsynligheder fundet i litteraturen.

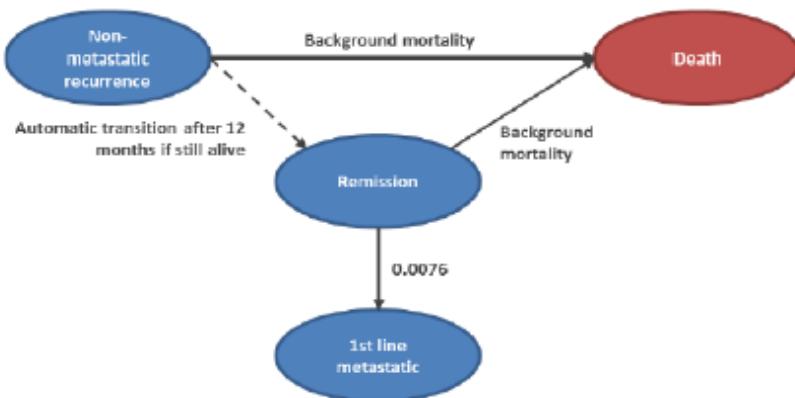


Figur 1: Beskrivelse af modelstrukturen i omkostningsanalysen.



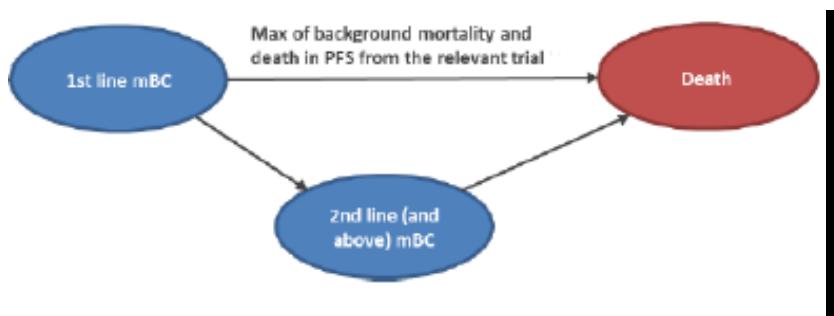
En patient er i modellen gennemsnitlig 49 år baseret på KATHERINE-studiet. Patienterne starter i stadiet 'invasiv sygdomsfri overlevelse (IDFS)', hvor patienten vil modtage behandling med T-DM1 eller trastuzumab. Efter behandling kan de enten fortsætte uden sygdom i stadiet "IDFS uden behandling" eller overgå til "ikke-metastaserende recidiv", "metastaserende recidiv", "1. linjebehandling" eller "død". Hvis patienten får "ikke-metastaserende recidiv" (efter 18 måneder), modtager patienten endnu en adjuverende behandling i 12 måneder, hvor de derefter vil være sygdomsfrie og bevæge sig til stadiet "remission". Risiko for andet recidiv er baseret på studiet Hamilton et al.[1], som har estimeret risiko for andet recidiv efterfulgt af adjuverende behandling.

Der findes ikke data på risici for metastaserende recidiv, mens man er i behandling for andet recidiv af tidlig brystkræft (loko- eller regionalt recidiv), derfor antages recidiv efter opnået "remission" at være "metastaserende recidiv", hvormed patienten vil modtage efterfølgende behandling (1. linjebehandling), se Figur 2. Fra 1. linjebehandling kan patienterne progrediere og modtage senere behandlingslinjer eller dø, se Figur 3.



Figur 2: Sygdomsstadier for "ikke-metastaserende recidiv"

For tilbagefald efter 18 måneder gælder de patienter, der er i remission, som får recidiv og dermed modtager 1. linjebehandling. Ansøger anvender risikoen for yderligere progression til 2. linjebehandling og død baseret på studiet CLEOPATRA[2]. Se Figur 3.

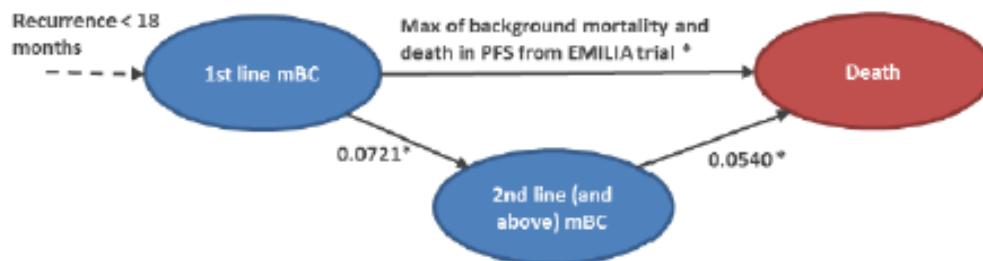


Figur 3: Sygdomsstadier for 1.linjebehandling (> 18 måneder recidiv)

Ansøger antager, baseret på KATHERINE-studiet, at tilbagefald *indenfor* 18 måneder efter adjuverende behandling betragtes som tidlig recidiv og går til metastaserende sygdom,



fordi disse patienter har en dårligere prognose end patienter, der får recidiv efter 18 måneder. Patienten vil således bevæge sig fra IDFS-stadiet direkte til 1. linjebehandling. Ansøger anvender studiet EMILIA[3] for yderligere information vedr. sandsynlighed for recidiv eller død for dette sygdomsstadi. EMILIA indeholder data på en subgruppe, der er "hurtig progredierende". Se Figur 4.



Figur 4: Sygdomsstadier for 1.linjebehandling (< 18 måneder recidiv)

Ansøger har også anvendt *half-cycle-korrektion* i deres model for at korrigere for transitio-ner midt i en cyklus. Denne korrektion antager, at patienter i gennemsnit skifter fra et syg-domsstadiet til et andet (transitionerer) halvvejs gennem en cyklus.

Ansøger har ekstrapoleret data fra KATHERINE-studiet og anvendt log-normal funktion for IDFS-stadiet for både T-DM1 og komparator, se Figur 5.



Figur 5: Ekstrapolerede kurver baseret på log-normal funktion for IDFSX

Da IDFS KM-kurve udgør en meget lille del af ekstrapoleringen, har ansøger anvendt HERA[4] og BCIRG-006 for at validere sygdommens tilbagefald og død. Studierne, der anvendes til valideringen, har en længere opfølgningstid og indikerer, at risikoen for recidiv falder over tid. Studierne indikerer, at risikoen for recidiv er størst de første 36 måneder (3 år), og at der ses en stor ændring i observerede risici (HR-værdien) fra 36 til 48



måneder, se Figur 6. Ansøger anvender de to studier til at estimerer hvornår en ”cure proportion adjustment” skal gælde fra. Yderligere anvender ansøger de to før nævnte studier, IDFS-kurverne fra KATHERINE samt EMILIA-studiet til antagelsen om hvor lang tid den relative behandlingseffekt (risiko for tilbagefald) mellem trastuzumab og T-DM1 er gældende. Ansøger anvender den relative behandlingseffekt fra KATHERINE-studiet de første 4 år. Derefter justeres data med et lineært fald i den relative effekt, der estimeres at være 0 i år 7. Ansøger antager, at man ikke er i risiko for tilbagefald, hvis man har været sygdomsfri i 10 år og anvender baggrundsmortaliteten herefter.



Figur 6: Ekstrapolerede risici for recidiv for trastuzumabbehandlede patienter baseret på KATHERINE-studiet, sammen med observerede recidiv i HERA og BCIRG-006

Ansøger har ekstrapoleret OS fra KATHERINE-studiet og kørperet baggrundsmortaliteten i modellen, således at overlevelsen ikke overstiger den generelle befolkning, se Figur 7. Ansøger har antaget, at patienter i ”ikke-metastaserende recidiv” har samme mortalitetsrate som baggrundsbefolkningen, da ansøger mener, at patienterne ikke har øget risiko for død før et metastatisk recidiv.



Figur 7: Ekstrapolerede OS-kurver + baggrundsmortaliteten

Ansøger anvender tiden til behandlingsstop (TTOT) data fra KATHERINE-studiet for behandling med T-DM1 og trastuzumab, som er 14 cyklusser (9,7 måneder), se Tabel 2.

Tabel 2: TTOT fra KATHERINE-studiet



Sekretariatets vurdering

Sekretariatet har i vurderingsrapporten baseret sammenligningen mellem TDM-1 og trastuzumab på KATHERINE-studiet. For at vurdere alle økonomiske konsekvenser mellem behandlingerne er det nødvendigt at ekstrapolere på data og i dette tilfælde inkludere andre studier, der kan hjælpe med ekstrapoleringen af den kliniske effekt mellem behandlingerne. Fagudvalget vurderer at der er store usikkerheder forbundet med de sandsynligheder, der benyttes for recidiv og død i modellen, da disse baseres på ældre udvalgte studier, hvor patientpopulationen (i det respektive sygdomsstadie) ikke afspejler den aktuelle patientpopulation, og om disse kan antages at være i overensstemmelse med KATHERINE-studiet. Fagudvalget vurderer dog, at det er de eneste studier, som kan benyttes til at eks-trapolere data.

Fagudvalget vurderer, at ansøgers valg af parametriske funktioner er de mest repræsentative for den danske population.

Fagudvalget har i vurderingsrapporten gjort opmærksom på at behandlingslinjerne i KATHERINE-studiet ikke er ens med den danske patientpopulation, og at der i dansk klinisk praksis anvendes en bedre behandling i dag. Der er fra KATHERINE-studiet kun follow-up data i mediant 40 måneder, som er kort tid sammenlignet med modellens tidshorisont, og der er derfor store usikkerheder ved overlevelsen og den relative effekt mellem T-DM1 og trastuzumab baseret på ekstrapoleringer. Fagudvalget vurderer, at patienter i dansk klinisk praksis formentlig vil klare sig bedre end både patienterne i HERA-studiet, og komparatorarmen i KATHERINE-studiet, og at justeringsfaktoren for HERA- og BIRC-006-studierne derfor er usikre. Fagudvalget vurderer, at den relative behandlingseffekt fra KATHERINE-studiet er repræsentativ i 3 år og vurderer, at det lineære fald skal gælde fra år 3. Sekretariatet benytter derfor opfølgningstiden for den relative effektforskelt mellem T-DM1 og trastuzumab på 36 måneder, fremfor 48 som ansøger forslår. Fra dette tidspunkt vil ekstrapolering af effekt blive benyttet.

Da der ikke er modne OS-data, er ekstrapoleringen meget usikker. Yderligere anvendes forskellige studier til at justere for data og til at vurdere risici for yderligere recidiv og død i de forskellige sygdomsstadier.

Sekretariatet ændrer således den direkte relative effektforskelt mellem T-DM1 og trastuzumab, som er gældende i 36 måneder. Der vises desuden følsomhedsanalyser på de forskellige sandsynligheder for at vise betydningen af usikkerheden ved anvendelse af studierne og den relative behandlingseffekt.

2.1.2 Analyseperspektiv

Ansøgers omkostningsanalyse har et begrænset samfundsperspektiv. Analysen har en tidshorisont på 51 år, der afspejler livstid. Omkostninger efter år 1 er diskonteret med 4 % de første 35 år og 3 % efter 35 år.



Sekretariatets vurdering

Sekretariatet accepterer ansøgers valg.

2.2 Omkostninger

I det følgende præsenteres ansøgers antagelser for omkostningerne i den sundhedsøkonomiske analyse af behandling med TDM-1 sammenlignet med trastuzumab. De inkluderede omkostninger i ansøgers analyse er lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger, bivirkningsomkostninger og patientomkostninger. Ansøger har desuden anvendt omkostninger til efterfølgende behandling i analysen.

Ansøgers estimering af lægemiddelomkostninger bygger altid på AIP, hvilket i sekretariats hovedanalyse udskiftes med SAIP.

2.2.1 Lægemiddelomkostninger

Den anbefalede dosis af T-DM1 er 3,6 mg/kg kropsvægt givet som i.v. hver 3. uge i 21-dages serier. T-DM1-behandling skal gives i 13-14 serier efter operationen (afhængig af om der blev givet 3 eller 4 serier trastuzumab/pertuzumab som led i den neoadjuverende behandling), hvilket resulterer i, at patienten samlet set, dvs. inklusive neoadjuverende HER2-rettet behandling, vil modtage 17 serier HER2-rettet behandling. Ansøger anvender gennemsnitlig legemsoverfladeareal (BSA) baseret på vægt og højde gennem KATHERINE-studiet beregnet med DuBois' formel.

Dosering af T-DM1 og trastuzumab er baseret på KATHERINE-studiet. Ansøger anvender hele sprøjter i analysen. Ansøger antager en start dosis på 8 mg/kg for trastuzumab, efterfulgt af 6 mg/kg i vedligeholdelsesbehandling.

Alle anvendte lægemiddelpriiser er i SAIP, se Tabel 3.

Tabel 3: Anvendte lægemiddelpriiser, SAIP (april 2020).

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Trastuzumab emtansin	100 mg	1 stk.	[REDACTED]	Amgros
	160 mg	1 stk.	[REDACTED]	
Trastuzumab	150 mg	1 stk.	[REDACTED]	Amgros
	450	1 stk.	[REDACTED]	

Sekretariatets vurdering

Sekretariatet accepterer ansøgers antagelser for lægemiddelomkostninger.



2.2.2 Hospitalsomkostninger

Ansøger anvender en mikrobaseret tilgang til administrationsomkostninger, ud fra SUBHER-studiet[5], som er valideret af danske eksperter. SUBHER-studiet[5] har estimeret, at en sygeplejerske bruger 66 minutter på første administration, 36 minutter på anden og tredje administration og 26 minutter på efterfølgende administrationer. Ansøger anviser en vægtet gennemsnitlig administrationstid. Ved første administration antager ansøger en lægekonsultation på 30 minutter, derudover antages 8 yderligere lægekonsultationer for T-DM1behandling og 3 for trastuzumabbehandling. For hver administrationsbesøg for T-DM1 monitoreres blodværdierne. Derudover monitoreres MUGA/ECHO-scanning før første administration samt to gange for T-DM1 og tre gange for trastuzumab.

Se Tabel 4 og Tabel 5 for enhedsomkostninger og samlede omkostninger pr. administration.

Tabel 4: Administrationsenhedsomkostninger

Administration	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Lægekonsultation	1.316	Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger 2020
Sygeplejerske	554	Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger 2020
Blodprøvepakke	352	Rigshospitalet labportal
MUGA/ECHO-scanning	1.827	DRG 2020: 05PRO5 Kardiologisk undersøgelse, udvidet.

Tabel 5: Omkostning pr. administration

Cyklus	Behandling	Administrationsomkostning pr. cyklus
Første administration	T-DM1	3.446,40
	Trastuzumab	3.094,40
Efterfølgende administrationer	T-DM1	1.292,27
	Trastuzumab	827,73

Ansøger antager forskellige monitoreringsomkostninger mellem patienternes sygdomsstas, dvs. IDFS uden behandling, ikke-metastatisk recidiv, remission, 1. linjebehandling og efterfølgende behandling. Ikke-metastatisk recidiv, 1. linjebehandling og efterfølgende behandlinger inkluderer omkostninger til lægemidler. Der er ikke forskel på monitoreringsomkostninger mellem ”tidlig” og ”sen” recidiv efter adjuverende behandling. Ansøger antager en mikrobaseret tilgang (ikke DRG-baserede omkostninger). Ansøger baserer valg af



lægemiddel i de forskellige linjer på Medicinrådets lægemiddelrekommandationen for anti-HER2-behandling af brystkræft og estimerer herefter den gennemsnitlige tid pr. besøg. Derudover er DRG-takster anvendt til yderligere procedure.

De estimerede omkostninger pr. cyklus og pr. sygdomsstadie kan ses i Tabel 6.

Tabel 6: Ansøgers antagelser vedrørende monitorering af de forskellige sygdomsstadier, pr. cyklus

Ressource	Andel af patienter	Frekvens pr. år	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
IDFS (uden behandling)				
Lægebesøg (onkolog)	100 %	2,0	2.078	Antagelse (klinisk ekspert)
Remission				
Mammogram	100 %	0,5	665	Antagelse (klinisk ekspert)
Ikke-metastatisk sygdomsstadie				
Specialist	100 %	8,7	438,67	Antagelse (klinisk ekspert)
Blodprøve	100 %	17,40	352	Antagelse (klinisk ekspert)
ECHO/MUGA	100 %	4,97	1.827	Antagelse (klinisk ekspert)
CT-scanning	100 %	5,80	2.470	Antagelse (klinisk ekspert)
1. linje metastatisk sygdomsstadie				
Specialist	100 %	5,8	438,67	Antagelse (klinisk ekspert)
Blodprøve	100 %	17,40	352	Antagelse (klinisk ekspert)



ECHO/MUGA	100 %	2,90	1.827	Antagelse (klinisk ekspert)
CT-scanning	100 %	5,80	2.470	Antagelse (klinisk ekspert)
2. linje metastatisk sygdomsstadie				
Specialist	100 %	5,8	438,67	Antagelse (klinisk ekspert)
Blodprøve	100 %	17,40	352	Antagelse (klinisk ekspert)
ECHO/MUGA	100 %	2,90	1.827	Antagelse (klinisk ekspert)
CT-scanning	100 %	5,80	2.470	Antagelse (klinisk ekspert)

Tabel 7: Omkostninger pr. cyklus, fordelt på pr. sygdomsstadie

Sygdomsstadie	Follow-up [DKK]
IDFS – år 1 og 2	374,04
IDFS efterfølgende år	114,29
Remission	27,71
Ikke-metastatisk recidiv	2.778,24
Metastatisk recidiv (1. linje)	2.356,81
Metastatisk recidiv (2. linje)	2.356,81

Ansøger antager desuden en terminal omkostning på 68.668,24 kr., som beregnes ud fra et studie[6] i UK, som beregner en gennemsnitlig terminal omkostning fra fire forskellige癌certyper, hvor omkostninger for produktivitetstab er inkluderet.



Sekretariatets vurdering

Fagudvalget vurderer, at T-DM1 kun kræver ét ekstra besøg, og ikke fem, og sekretariatet ændrer derfor dette estimat.

Sekretariatet vurderer, at omkostninger til terminalpleje er estimeret ekstremt høje. Engangsomkostningen er desuden baseret på et engelsk studie, der behandler anderledes end i dansk klinisk praksis, og størstedelen af omkostninger er forbundet med plejepersonale. Sekretariatet vurderer dog, at der er terminale omkostninger forbundet med død på grund af brystkræft og vælger at acceptere ansøgers estimering i mangel på bedre. Dette har lille betydning for analysens resultat.

2.2.3 Bivirkningsomkostninger

Ansøger har inkluderet bivirkningsomkostninger for T-DM1 og trastuzumab. Ansøgers model benytter sandsynligheder for bivirkning af grad 3 eller mere (kræver hospitalsbesøg for håndtering), som forekommer i mere end 1 % af patienterne. Bivirkningsfrekvenserne er taget fra KATHERINE-studiet. Omkostningerne inkluderes som en engangsomkostning i starten af modellen. Se Tabel 8 og Tabel 9.

Tabel 8: Rapporterede bivirkningsfrekvenser ved behandling med T-DM1 og trastuzumab

AE	T-DM1 [%]	Trastuzumab [%]	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Fald i neutrofile celler	1,1 %	0 %	37.603	DRG2020: 16MA03 (DD709A)
Peripheral sensorisk neuropati	1,2 %	0 %	27.036	DRG2020: 01MA04 (DG900)
Fald i hvide blodceller	5,7 %	0 %	37.603	DRG2020: 16MA03 (DD696)

Tabel 9: Totale omkostninger relateret til bivirkninger

Behandling	Totale omkostninger [DKK]
T-DM1	2.869,56
Trastuzumab	52,23



Ressourcerne brugt i forbindelse med de forskellige bivirkninger har ansøger estimeret på baggrund af den andel af patienter, der oplever behandlingskrævende bivirkninger samt enhedsomkostningen for bivirkningen baseret på 2020 DRG-takster.

Sekretariatets vurdering

Sekretariatet accepterer ansøgers tilgang.

2.2.4 Patientomkostninger

Patientomkostninger er estimeret på baggrund af administrering af lægemidler, monitoreringsbesøg på hospitalet og besøg på hospitalet for håndtering af bivirkninger. Dette inkluderer den effektive tid på hospitalet, ventetid og transporttid. Ansøger anvender en timeomkostning på 179 kr. og transportomkostninger på 100 kr. pr. besøg baseret på Medicinrådets metodevejledning. Patienttid er estimeret på baggrund af kliniske eksperters estimeret. Se Tabel 10 og Tabel 11 for antagelser af patienttid og omkostninger for patient pr. sygdomsstadie og Tabel 12 for transportomkostninger.

Tabel 10: Ansøgers estimat af effektiv patienttid.

Sygdomsstadie	Frekvens pr. cyklus	Patienttid pr. besøg [timer]	Kilde
IDFS (på behandling) T-DM1	1,45	4,98	Klinisk ekspert
IDFS (på behandling) Trastuzumab	1,45	3,62	Klinisk ekspert
IDFS (uden behandling)	0	0	-
Ikke-metastatisk recidiv	1,45	4,98	Klinisk ekspert
Remission	0	0	-
1. linjebehandling	1,45	4,98	Klinisk ekspert
2. linjebehandling	1,45	4,98	Klinisk ekspert

Tabel 11: Patientomkostninger pr. sygdomsstadie

Sygdomsstadie	Omkostninger pr. cyklus [DKK]
IDFS (på behandling) T-DM1	892,05
IDFS (på behandling) Trastuzumab	647,17



IDFS (uden behandling)	0
Ikke-metastatisk recidiv	892,05
Remission	892,05
1. linjebehandling	892,05
2. linjebehandling	892,05

Tabel 12: Transportomkostninger pr. sygdomsstadie

Sygdomsstadie	Omkostninger pr. cyklus [DKK]
IDFS (på behandling)	142,85
IDFS (uden behandling)	0
Ikke-metastatisk recidiv	142,85
Remission	0
1. linjebehandling	142,85
2. linjebehandling	142,85

Sekretariatets vurdering

Sekretariatet accepterer ansøgers tilgang.

2.2.5 Efterfølgende behandling

Ansøger inkluderer omkostninger til efterfølgende behandling, da modellen inkluderer metastaserende stadier, hvor efterfølgende behandlinger gives. Ansøger har baseret efterfølgende behandling på lægemiddelrekommendationen for anti-HER2-behandling af brystkræft.

Se Tabel 13 og Tabel 14 for efterfølgende behandling og fordelingen.

Tabel 13: 1. linjebehandling og fordeling (metastatisk)

Behandling	Fordeling [%]
Perjeta + trastuzumab + vinorelbin + capecitabin (PTC)	95 %



Trastuzumab + vinorelbin + capecitabin (TC) 5 %

Tabel 14: 2. linjebehandling og fordeling (metastatisk)

Behandling	Fordeling [%]
T-DM1	95 %
Trastuzumab + vinorelbin + capecitabin (TC)	5 %

I Tabel 15 og Tabel 16 ses ansøgers estimater og omkostninger for behandlingslængde, lægemiddelomkostninger og administrationsomkostninger for efterfølgende behandling i de respektive sygdomsstadier.

Tabel 15: Ansøgers estimater vedrørende efterfølgende behandling

Behandling	Behand- lingstid [Måneder]	Lægemiddelom- kostninger [DKK]	Administrations- omkostning [DKK]	AE omkostning [DKK]
Ikke-metastisk recidiv				
Trastuzumab + perjeta	9,7	[REDACTED]	13.855	52
1. linjebehandling				
PTC	11,7	[REDACTED]	16.338	52
TC	11,7	[REDACTED]	16.338	52
2. linjebehandling				
T-DM1	11,7	[REDACTED]	24.123	2.870
TC	11,7	[REDACTED]	16.338	52

Tabel 16: Omkostninger til efterfølgende behandlinger pr. sygdomsstadie

Sygdomsstadie	Omkostninger læge- middel pr. cyklus [DKK]	Follow-up [DKK]
Ikke-metastatisk recidiv	[REDACTED]	2.778,24
1. linjebehandling	[REDACTED]	2.356,81
2. linjebehandling	[REDACTED]	2.356,81



Sekretariats vurdering

Sekretariatet accepterer ansøgers tilgang.

2.3 Følsomhedsanalyser

Formålet med følsomhedsanalyserne er at undersøge usikkerhederne i analysen.

Ansøger har udarbejdet en række følsomhedsanalyser, hvor effekten af variation i forskellige parametre undersøges. Følgende følsomhedsanalyser er udført:

- Ændring af tidshorisont
- Undersøgelse af sandsynligheder for tidligt recidiv
- Behandlingseffekt faldende fra forskellige år
- Behandlingseffekt 0 ved forskellige år
- Justering af administrationsomkostninger
- Ekskludering af efterfølgende behandlingsomkostninger
- Inkl. spild

Sekretariats vurdering

Sekretariatet vurderer ansøgers følsomhedsanalyser for justering af behandlingseffekten, ekskludering af efterfølgende behandling og sandsynlighederne for at få yderligere recidiv er relevante og præsenterer disse.

Sekretariatet vælger at præsentere følsomhedsanalyserne for justering af behandlingseffekt, sandsynligheder for yderligere recidiv og ekskludering af efterfølgende behandling.



2.4 Opsummering af basisantagelser

I Tabel 17 opsummeres basisantagelserne for ansøgers hovedanalyse sammenlignet med de ændringer, som sekretariatet har lavet i egen hovedanalyse.

Tabel 17: Basisantagelser for ansøgers og sekretariats hovedanalyse.

Basisantagelser	Ansøger	Sekretariatet
Komparator	Trastuzumab	Trastuzumab
Modeltype	Markov-model	Markov-model
Tidshorisont	51 år	51 år
Diskonteringsrate	4 % ≤ år 35 3 % > år 35	4 % ≤ år 35 3 % > år 35
Inkluderede omkostninger	Lægemiddelomkostning Hospitalsomkostning Bivirkningsomkostning Patientomkostning Efterfølgende behandling	Lægemiddelomkostning Hospitalsomkostning Bivirkningsomkostning Patientomkostning Efterfølgende behandling
Parametriske funktioner valgt for IDFS	T-DM1 Trastuzumab	Log-normal Log-normal
TTOT	Studie data	Studie data
Relativ effektforskell gældende	48 måneder	36 måneder
Administrationsform	i.v.	i.v.
Markedsoptag	100 %	100 %
Håndtering af usikkerhed	One-way følsomhedsanalyser	One-way følsomhedsanalyser



3. Resultater

3.1 Resultatet af sekretariatets hovedanalyse

Sekretariatets hovedanalyse bygger på samme antagelser som ansøgers hovedanalyse, men med følgende justeringer:

- Den relative effektforskæl mellem T-DM1 og trastuzumab ændres til 36 måneder i stedet for 48 måneder
- Antal lægebesøg justeres til, at T-DM1 kun har ét ekstra lægebesøg sammenlignet med trastuzumab

Sekretariatets hovedanalyse resulterer i inkrementelle omkostninger pr. patient over en tidshorisont på 51 år for T-DM1 sammenlignet med trastuzumab på [REDACTED] DKK.

Udføres analysen med AIP, bliver den inkrementelle omkostning pr. patient 56.000 DKK sammenlignet med trastuzumab.

Resultaterne fra sekretariatets hovedanalyse præsenteres i Tabel 18.

Tabel 18: Resultatet af sekretariatets hovedanalyse, DKK, diskonterede tal.

	T-DM1	Trastuzumab	Inkrementelle omkostninger
Omkostninger forbundet med IDFS-stadiet			
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	42.545	36.050	6.495
Bivirkningsomkostninger	2.870	52	2.817
Patientomkostninger	10.456	8.173	2283
Omkostninger forbundet med resten af sygdomsstadierne (inkl. efterfølgende behandling)			
Efterfølgende behandling	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.1.1 Resultatet af sekretariatets følsomhedsanalyser

Sekretariatet udfører følgende udvalgte af ansøgers følsomhedsanalyser, se Tabel 19.



Tabel 19: Resultatet af sekretariats følsomhedsanalyser, DKK.

Scenarie	Inkrementelle omkostninger
Resultatet af hovedanalysen	[REDACTED]
Tidshorisont 25 år	[REDACTED]
Uden efterfølgende behandling	[REDACTED]
Behandlingseffekten har ingen begrænsning	[REDACTED]
Behandlingseffekten aftager efter 4 år	[REDACTED]
Behandlingseffekten aftager efter 10 år	[REDACTED]
Behandlingseffekten stopper efter år 4	[REDACTED]
Ingen behandling i "non-metastatisk" stadie	[REDACTED]
Ændret risici for metastatisk tilbagefald ved patienter med tidligt recidiv (trastuzumab behandling)	<p>Større risiko (100 % af tilbagefaldene er metastatiske)</p> <p>Mindre risiko (50 % af tilbagefaldene er metastatiske)</p>
Ændret risici for metastatisk tilbagefald ved patienter med tidligt recidiv (T-DM1 behandling)	<p>Større risiko (100 % af tilbagefaldene er metastatiske)</p> <p>Mindre risiko (50 % af tilbagefaldene er metastatiske)</p>
Andelen af i "cure-model", stiger efter 10 år	[REDACTED]



4. Budgetkonsekvenser

Budgetkonsekvenserne pr. år er baseret på antagelsen om, at T-DM1 vil blive anbefalet som standardbehandling. Man ser derfor på to scenarier:

- T-DM1 bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationerne, som denne analyse omhandler
- T-DM1 bliver ikke anbefalet som standardbehandling

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

4.1 Ansøgers estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger estimerer patientantallet på baggrund af Medicinrådets protokol for T-DM1 [7], der angiver, at der er 125 nye patienter årligt, som er kandidater til behandling af T-DM1.

Ansøger antager fuldt markedsoptag, hvis T-DM1 anbefales, og at 5 % vil modtage behandling med T-DM1 år 1, faldende til 0 % efterfølgende år hvis T-DM1 ikke anbefales.

Tabel 20 viser ansøgers estimat af antal patienter årligt for det kliniske spørgsmål.

Tabel 20: Ansøgers estimat af antal nye patienter pr. år

Anbefalet					
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
T-DM1	125	125	125	125	125
Trastuzumab	0	0	0	0	0
Anbefalet ikke					
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
T-DM1	6	0	0	0	0
Trastuzumab	119	125	125	125	125

Sekretariatets vurdering

Sekretariatet accepterer ansøgers tilgang.

4.2 Sekretariatets budgetkonsekvensanalyse

Sekretariatet estimerer, at anvendelse af T-DM1 sammenlignet med trastuzumab vil resultere i budgetkonsekvenser på [REDACTED] DKK år 1, faldende til [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 21.



Hvis analysen udføres med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 17,7 mio. DKK i år 5 sammenlignet med trastuzumab.

Tabel 21: Sekretariatets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikkediskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



5. Diskussion

Behandling med T-DM1 er forbundet med høje inkrementelle omkostninger sammenlignet med behandling med trastuzumab.

De inkrementelle omkostninger er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for T-DM1 og andre lægemiddelomkostninger inkluderet i modellen.

5.1 Usikkerheder

Efterfølgende behandling har stor betydning for analysens resultat, da der store forskelle i lægemiddelomkostningerne mellem behandling med T-DM1 og trastuzumab.

Der er i modellen inkluderet andre studier for at estimere sandsynligheder for f.eks. recidiv til metastatiske stadier (1. og 2. linjebehandling). Der er stor usikkerhed forbundet med disse sandsynligheder, da disse er baseret på ældre studier, der ikke nødvendigvis afspejler den repræsentative patientpopulation i dansk klinisk praksis. Især sandsynlighederne for metastatisk recidiv inden 18 måneder (tidligt recidiv). Dette kan have stor betydning for analysens resultat.

Ansøger anvender en 'cure-model', hvor de estimerer, at en stigende andel vil have dødelighed som normalbefolkningen, og altså er 'kureret'. Der er stor usikkerhed omkring denne antagelse, da der ikke findes litteratur på, at cure-modellen vil afspejle praksis. Dette har mindre betydning for analysens resultat.

Da den ekstrapolerede tid i modellen er meget lang, findes der store usikkerheder i analysen. Dette er især forbundet med den relative effektforskel mellem T-DM1 og trastuzumab, som i hovedanalysen aftager efter 3 år, og bliver 0 ved år 7. Der er stor usikkerhed omkring dette, da studiet ikke har follow-up i længere tid, og ekstrapolering ville i dette tilfælde ikke afspejle praksis, set ud fra andre studier. Den præcise estimering af, hvor lang tid behandlingseffekten er gældende, og hvornår denne aftager, vides ikke med sikkerhed. Dette kan have stor betydning på analysens resultat.



6. Referencer

1. Hamilton SN, Tyldesley S, Li D, Olson R MM. Second malignancies after adjuvant radiation therapy for early stage breast cancer: Is there increased risk with addition of regional radiation to local radiation? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;91(5):977–85.
2. Baselga J, Swain SM. CLEOPATRA: A Phase III Evaluation of Pertuzumab and Trastuzumab for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *Clin Breast Cancer.* 2010;10(6):489–91.
3. Diéras V, Miles D, Verma S, Pegram M, Welslau M, Baselga J et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(6):732–42.
4. 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.* 2017;389(10075):1195–205.
5. Olsen J, Jensen KF, Olesen DS, knoop A. Costs of subcutaneous and intravenous administration of trastuzumab for patients with HER2-positive breast cancer. *J Comp Eff Res.* 2018;7(5):411–9.
6. Round J, Jones L MS. Estimating the cost of caring for people with cancer at the end of life: A modelling study. *Palliat Med.* 2015;29(10):899–907.
7. Minckwitz G Von, Mano MS, Untch M, Huang C. Patient-Reported Outcomes From KATHERINE : A Phase 3 Study of Adjuvant Trastuzumab Emtansine Versus Trastuzumab in Patients with Residual Invasive Disease After Neoadjuvant Therapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 – Positive Breast Cancer. 2020;



7. Bilag

7.1 Resultatet af ansøgers hovedanalyse

Ansøgers hovedanalyse resulterer i inkrementelle omkostninger pr. patient over en tids-horisont på 51 år for T-DM1 sammenlignet trastuzumab på ca. [REDACTED] DKK.

Tabel 22: Resultatet af ansøgers hovedanalyse, DKK, diskonterede tal.

	T-DM1	Trastuzumab	Inkrementelle omkostninger
Omkostninger forbundet med IDFS-stadiet			
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	45.083	36.050	9.032
Bivirkningsomkostninger	2.870	52	2.817
Patientomkostninger	10.456	8.173	2.283
Omkostninger forbundet med resten af sygdomsstadierne (inkl. efterfølgende behandling)			
Efterfølgende behandling	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

7.2 Ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Ansøger har inkluderet de samme omkostninger i budgetkonsekvensanalysen, som der er inkluderet i hovedanalysen.

Med de ovenstående antagelser om patientantal og markedsandel estimerer ansøger at anvendelse af T-DM1 vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5 sammenlignet med trastuzumab.

Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af Tabel 23.



Tabel 23: Ansøgers analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk

Til Medicinrådet

Signe Svendsen

sgs@medicinraadet.dk

27-05-2020

Høringsvar fra Roche a/s Danmark vedrørende vurdering af den kliniske merværdi for Kadcyla (trastuzumabemtansin) til behandling af tidlig HER2-positiv brystkræft

Roche har læst Medicinrådets endelige vurdering af trastuzumabemtansin til behandling af tidlig brystkræft og har kommentarer til den samlede kategorisering af merværdi samt dele af rapporten.

I Medicinrådets vurdering ændres fagudvalgets samlede kategorisering af klinisk spørgsmål 1 fra en samlet ”moderat klinisk merværdi” til en ”lille klinisk merværdi”.

Roche stiller sig uforstående overfor, at fagudvalgets kategorisering, i dette tilfælde, underkendes af Medicinrådet samt rationalet herfor, som ikke fremgår klart i vurderingen.

Roche ønsker desuden at påpege, at der igennem processen i Medicinrådet for trastuzumabemtansin har været en meget høj vægtning af endepunktet Overall Survival (OS) som et ”Kritisk effektmål” med en ønsket opfølgning på 10 år. Samtidigt er effektmålet Invasive Disease-Free Survival (IDFS) blevet vægtet lavere som et ”Vigtigt effektmål”.

Det overordnede mål med den adjuverende behandling er at mindske risikoen for tilbagefald og dermed mindske risikoen for, at behandlingen går fra et kurativt sigte til uhelbredelig brystkræft. Netop derfor er IDFS et standard primært effektmål i brystkræftstudier med kurativt sigte (da det både belyser frekvensen af tilbagefald og død). IDFS er således i høj grad anerkendt og anvendt som et surrogatendepunkt. OS indgår i KATHERINE-studiet som et sekundært endepunkt, og der vil over tid genereres data, som viser effekten på overlevelse [1].

IDFS er i forbindelse med en tidlige proces i Medicinrådet i den dertilhørende protokol blevet vurderet som værende et kritisk effektmål, hvor OS er vurderet til at være vigtigt [2]. Her anvendte Medicinrådet desuden følgende argumentation i den dertilhørende protokol for, at OS i dette tilfælde var vægtet som ”Vigtigt” og ikke ”Kritisk”:

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

Ud fra disse betragtninger er det uforståeligt, at IDFS af Medicinrådet ikke vurderes som et kritisk effektmål, og at man i vurderingen samtidigt vægter OS højere end IDFS. Der bør være forskelle i rammer og kriterier for vurderingen af lægemidler til behandling af kræft afhængigt af den specifikke diagnose, og i hvilken del af det

samlede behandlingsforløb man forholder sig til. I dette tilfælde vil en effekt på OS ikke være realistisk at påvise på nuværende tidspunkt, og det vil derfor sandsynligvis føre til en underestimering af merværdien, hvis OS vægtes over andre effektparametre som et kritisk effektmål. Dette skyldes bl.a. den lange overlevelse for patienter med tidlig HER2-positiv brystkræft, og det er også netop dette rationale, Medicinrådet tidligere har anvendt i en protokol inden for tidlig HER2-positiv brystkræft. Det er uklart, hvorfor argumentationen for denne vægtnings skulle have ændret sig sidenhen.

Denne tilgang til vurderingen kan generelt føre til en underestimering af effekten for forebyggende behandlinger/ behandlinger i tidlige linjer og dermed en nedprioritering af disse behandlinger.

Roche har derudover følgende kommentarer til vurderingsrapporten:

Lokoregional strålebehandling

I vurderingsrapporten (side 9, Studiekarakteristika) angives det, at stråleterapi i KATHERINE studiet kunne gives i henhold til lokale behandlingsregimer, men at der blev kun anbefalet lokoregional strålebehandling til patienter, hvor der ved diagnose var klinisk stadium T3N+ sygdom eller T4 med eller uden spredning til lymfeknuder.

Gruppen der modtog adjuverende strålebehandling er dog større end som så. I supplement til NEJM publikationen [1] fremgår følgende:

Protocol-Directed Radiotherapy

If the patient presented with clinical T3 node-positive disease or T4 disease and/or with clinical N2 or N3 disease, the patient was required (and recommended for T3N0 with residual nodal disease) to receive regional node irradiation with either whole breast irradiation (if the patient had undergone breast conserving surgery) or chest wall and regional node irradiation (if the patient had undergone mastectomy). It was recommended that radiotherapy be initiated within 60 days of surgery in the absence of complications requiring delay, and that it be given concurrently with study therapy. Otherwise radiotherapy was administered per institutional standards.

I vurderingsrapporten nævnes derudover også følgende (side 11, Studiekarakteristika)

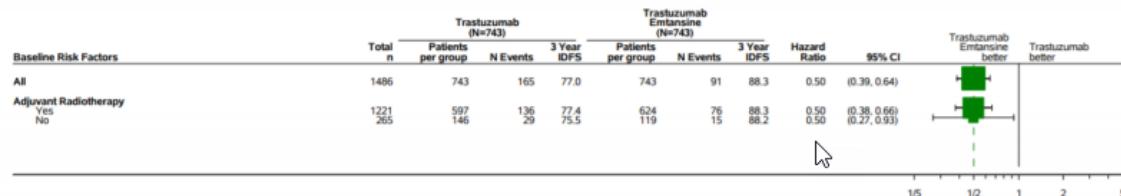
“Derudover er der flere patienter i dansk klinisk praksis, der modtager loko-regional strålebehandling (alle patienter, uanset T stadium, med N+ sygdom før/efter neoadjuverende behandling tilbydes strålebehandling) (jf. gældende guidelines fra DBCG). Fagudvalget vurderer, at dette kan betyde, at der vil være mindre effekt af TDM-1 med hensyn til at forebygge loko-regionalt recidiv, end det blev vist i KATHERINE-studiet.”

I EPAR for Kadcyla [3] fremgår det, at adjuverende strålebehandling var velbalanceret i de to studie-arme, og at langt størstedelen af patienterne modtog adjuverende stråleterapi (81,9% af patienterne i trastuzumab-armen og 84,2% i T-DM1-armen (sikkerheds-evaluerbare population)). Dette på trods af det store antal patienter i studiet med <T3N+ sygdom. I nedenstående tabel fra EPAR ses desuden, at der var bedre effekt af T-DM1, uanset om patienter havde modtaget strålebehandling eller ej, med en konstant hazard-ratio på tværs af grupperne.

Baseret på den relativt store andel af populationen, som modtog strålebehandling i studiet, ville en potentiel overestimering af effekt for begge arme formentlig være begrænset sammenlignet med en dansk kontekst. Der

er heller ikke noget, der tyder på, at en sådan påvirkning kun skulle gælde T-DM1-armen, da den relative effekt må forventes at være den samme.

**Forest plot of Time to First IDFS Event (Months) for adjuvant radiotherapy (yes vs no), Randomized Patient Population
Protocol: BO27938 Status: FINAL
Snapshot Date: 12SEP2018 Clinical Cut-Off Date: 25JUL2018**



3 year KM represents the Kaplan-Meier estimate for IDFS at 3 years.

Hazard ratio represents the hazard for patients randomized to trastuzumab emtansine vs. patients randomized to trastuzumab.

Program: root/clinical_studies/RO5304020/CDPT3519/BO27938/data_analysis/CSR_INTERIM_ADHOCS/prod/program/PR5198_g_ef_fp.sas
Output: root/clinical_studies/RO5304020/CDPT3519/BO27938/data_analysis/CSR_INTERIM_ADHOCS/prod/output/PR5198_g_ef_fp_IDFS_IT.pdf 06MAY2019 15:01

Figure 12: IDFS Forest Plot by adjuvant radiotherapy, Randomization Patient Population - Study KATHERINE

Med venlig hilsen

Niels Juul Brogaard

Market Access Partner

Roche a/s

Referencer

1. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *The New England journal of medicine*. 2019;380(7):617-28 including supplementary material
2. https://medicinraadet.dk/media/iq3iuyj4/medicinr%C3%A5dets-protokol_pertuzumab-og-trastuzumab_tidlig-her2plus-brystkraeft-vers-1-1_adlegacy.pdf
3. EPAR for Kadcyla dated 14 November 2019 https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kadcyla-epar-h-c-2389-ii-0045-epar-assessment-report-variation_en.pdf

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

Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

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

Om vurderingsrapporten

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

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

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

Godkendt af Medicinrådet 20. maj 2020

Dokumentnummer 76209

Versionsnummer 1.0

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

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

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Indhold

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

1 Medicinrådets konklusion

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

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

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

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

Medicinrådet kategoriserer lægemidlers værdi i en af følgende kategorier:

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

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

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

2 Begreber og forkortelser

CI	Konfidensinterval
DBCG	<i>Danish Breast Cancer Cooperative Group</i>
EMA	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
GRADE	System til at vurdere evidens (<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>)
ER:	Østrogenreceptor (<i>estrogen receptor</i>)
ER+:	ER-positiv
HER2:	Human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (<i>human epidermal growth factor receptor 2</i>)
HER2+:	HER2-positiv
HR	<i>Hazard ratio</i>
ITT	<i>Intention to treat</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
PICO	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP	<i>Per-protocol</i>
RCT	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR	Relativ risiko
SMD	<i>Standardized Mean Difference</i>
T-DM1:	trastuzumab emtansine
TNM:	<i>Tumor, Node, Metastasis</i>

3 Introduktion

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

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

Det kliniske spørgsmål er:

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

3.1 HER2-positiv brystkræft

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

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

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

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

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

Tabel 1: TNM-klassifikation af kræft

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3.2 Trastuzumab emtansin

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

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

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

3.3 Nuværende behandling

Neoadjuverende

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

Adjuverende

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

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

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

4 Metode

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

Det kliniske spørgsmål er:

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

Population

HER2+ brystkræft med invasiv restsygdom efter neoadjuverende behandling.

Intervention

Trastuzumab emtansin

Komparator

Trastuzumab

Effektmål

Effektmålene fremgår af tabel 2.

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

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

* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid.

5 Resultater

5.1 Klinisk spørgsmål 1

5.1.1 Litteratur

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

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

- Minkwitz et al, 2018 NEJM [10]

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

Studiekarakteristika

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

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

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

Population

Tabel 3. Baselinekarakteristika

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.1.2 Databehandling og analyse

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

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

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

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

5.1.3 Evidensens kvalitet

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

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

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

5.1.4 Effektestimater og kategorier

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

Tabel 4. Resultater for det kliniske spørgsmål

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

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

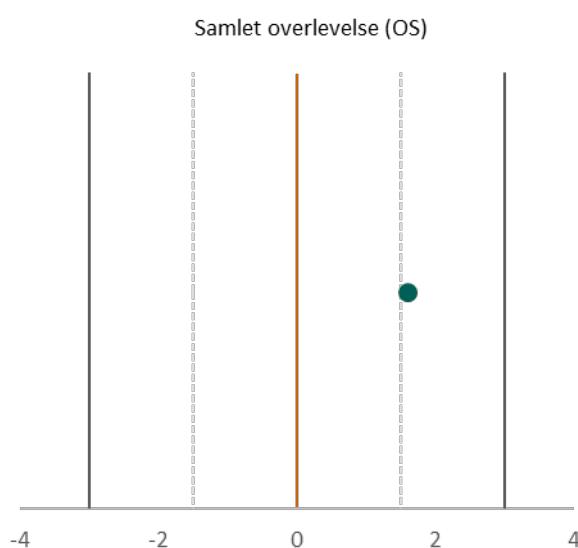
Samlet overlevelse

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

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

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

Den absolute forskel er afbildet i figur 1 nedenfor.



Figur 1: Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolute 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 effektforskelt som fremgår af tabel 4, har T-DM1 foreløbigt en værdi som ikke kan kategoriseres vedr. samlet overlevelse.

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

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

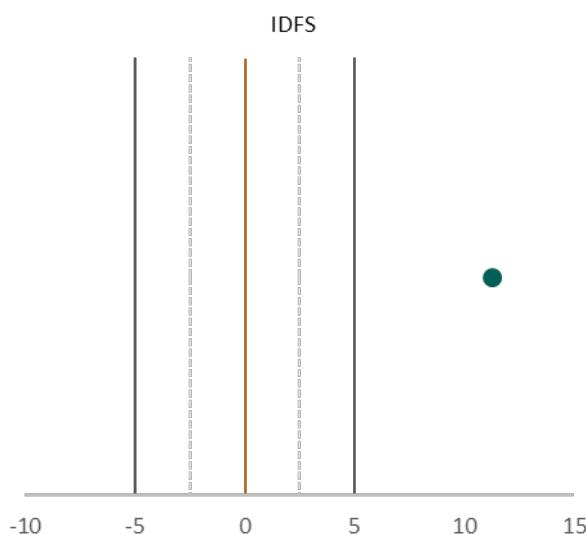
IDFS

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

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

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

Den absolute forskel er afbildet i figur 2 nedenfor.



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

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

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

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

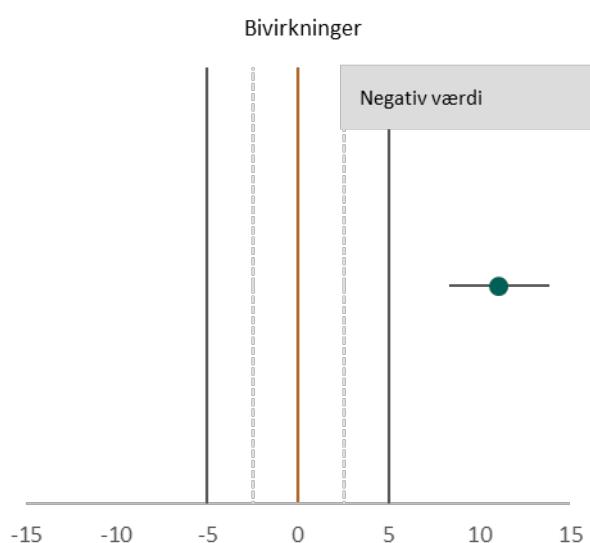
Bivirkninger

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

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

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

Den absolutte forskel er afbildet 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 effektforskell som fremgår af tabel 4, har T-DM1 foreløbigt en negativ værdi vedr. bivirkninger.

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

klinisk relevante forskel på 5 %-point.

Bivirkningsprofil

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

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

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

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

Livskvalitet

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

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

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

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

5.1.5 Fagudvalgets konklusion

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

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

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

6 Andre overvejelser

TNM-stadier

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

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

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

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

Gennemførsel af neoadjuverende behandling

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

7 Relation til behandlingsvejledning

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

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

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

8 Referencer

1. NORDCAN. Association of the Nordic Cancer. Kræftstatistik: Nøgetal og figurer_brystkræft. 2019.
2. Kohler BA, Sherman RL, Howlader N, Jemal A, Ryerson AB, Henry KA, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2011, Featuring Incidence of Breast Cancer Subtypes by Race/Ethnicity, Poverty, and State. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2015;107(6):djh048-djh048.
3. Retningslinjerne M. Patologi - DBCG. 2017;1–37. Tilgængelig fra: http://www.dbcg.dk/PDF_Filer/Kap_3_Patologi_22_juni_2017.pdf
4. Tolaney SM, Guo H, Pernas S, Barry WT, Dillon DA, Ritterhouse L, et al. Seven-year follow-up analysis of adjuvant paclitaxel and trastuzumab trial for node-negative, human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37(22):1868–75.
5. Von Minckwitz G, Procter M, De Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early her2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(2):122–31.
6. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.* 2014;384(9938):164–72.
7. Asselain B, Barlow W, Bartlett J, Bergh J, Bergsten-Nordström E, Bliss J, et al. Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol.* 2018;19(1):27–39.
8. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, de Azambuja E, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet [internet].* 2017;389(10075):1195–205. Tilgængelig fra: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32616-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32616-2)
9. Group DBCC. Medicinsk behandling. 2011;2005:1–49.
10. Von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(7):617–28.
11. Minckwitz G Von, Mano MS, Untch M, Huang C. Patient-Reported Outcomes From KATHERINE : A Phase 3 Study of Adjuvant Trastuzumab Emtansine Versus Trastuzumab in Patients with Residual Invasive Disease After Neoadjuvant Therapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 – Positive Breast Cancer. 2020;
12. EMA. Assessment Report. 2011;44(January):1–6.
13. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Baggrundsnotat for anti-HER2 behandling af brystkræft. København; 2016.

9 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende brystkræft

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

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet
Dampfærgevej 27-29, 3. th.
2100 København Ø
+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

10 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	20. maj 2020	Godkendt af Medicinrådet.

11 Bilag 1: Evidensens kvalitet

11.1 Cochrane, Risk of Bias

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

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

11.2 GRADE-profil, KATHERINE studiet

Antal studier	Studiedesign	Risk of bias	Kvalitetsvurdering				Antal patienter		Effekt Relativ [95 % CI]	Kvalitet (GRADE)	Kritisk / vigtigt
			Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Budesonid	Placebo			
Samlet overlevelse (OS)											
1	Randomiserede forsøg	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Alvorlig ^b	Ingen	42/743 (5,7 %)	56/743 (7,5 %)	HR 0,70 (0,47 to 1,05)	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
IDFS											
1	Randomiserede forsøg	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	91/743 (12,2 %)	165/743 (22,2 %)	HR 0,50 (0,39 to 0,64)	⊕⊕⊕○ MODERAT	VIGTIG
Bivirkninger											
1	Randomiserede forsøg	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Alvorlig ^c	Ikke alvorlig	Ingen	100/740 (13,5 %)	18/720 (2,5 %)	RR 5,41 (3,31 to 8,83)	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
Livskvalitet											
1	Randomiserede forsøg	Ikke alvorlig							not estimable		KRITISK

CI: Konfidens interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio

a. Der foreligger kun et studie, for sammenligningen af T-DM1 og trastuzumab til den givne indikation

b. KI er brede, hvilket betyder at effekten af T-DM1 kan være både positiv, negativ eller neutral

c. Effektmålet er opgjort som uønskede hændelser, og ikke som bivirkninger

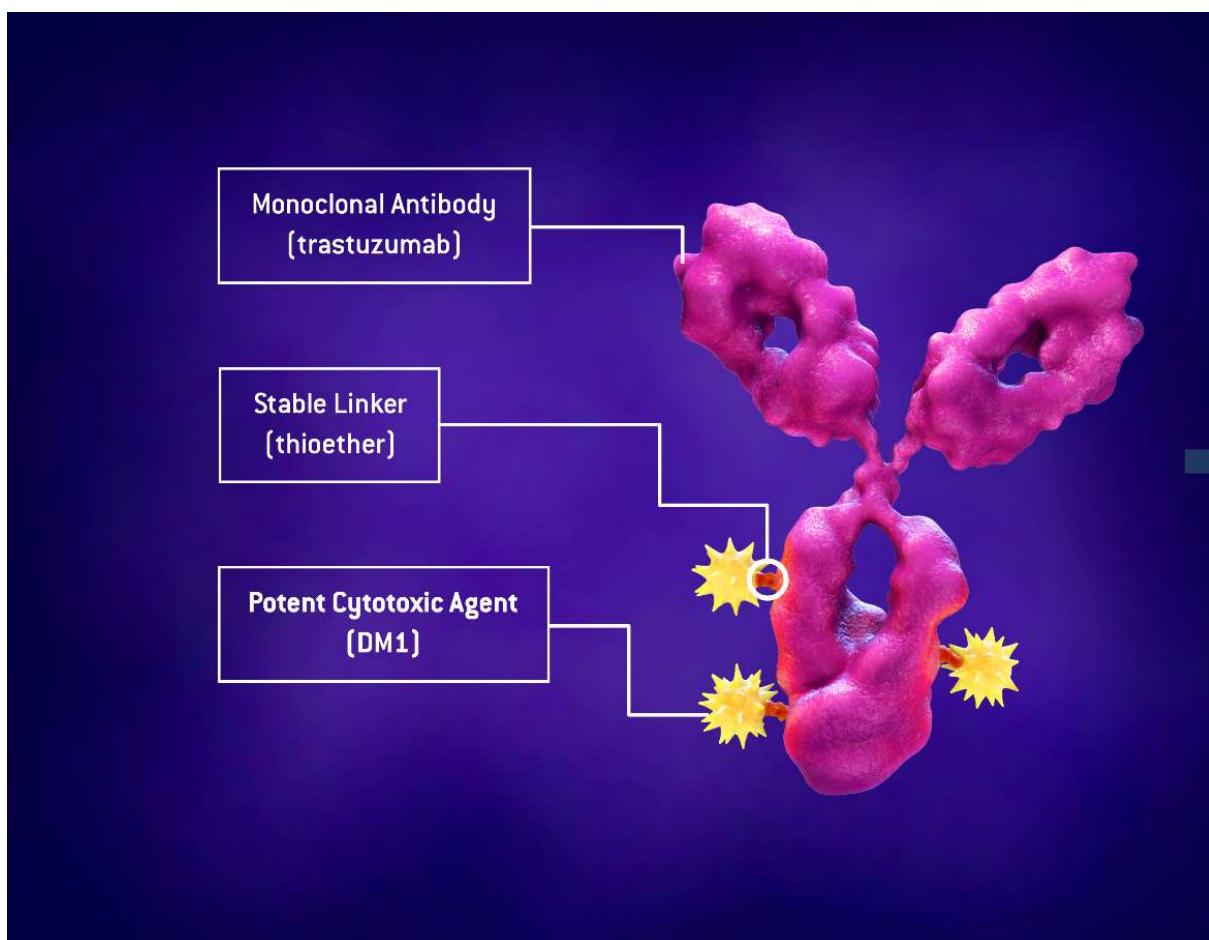
12 Bilag 2: Uønskede hændelser

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

AEs (any grade) with at least 10 % incidence in either treatment arm. AST = Aspartate

aminotransferase, ALT = Alanine amino-transferase

APPLICATION FOR THE ASSESSMENT OF KADCYLA (TRASTUZUMAB EMTANSINE, T-DM1) FOR THE ADJUVANT TREATMENT OF ADULT PATIENTS WITH HER2-POSITIVE EARLY BREAST CANCER WHO HAVE RESIDUAL INVASIVE DISEASE, IN THE BREAST AND/OR LYMPH NODES, AFTER NEOADJUVANT TAXANE-BASED AND HER2-TARGETED THERAPY



Contents

1	Basic information.....	3
2	Abbreviations.....	5
3	Summary.....	6
4	HER2-positive breast cancer in Denmark	7
4.1	Patients with residual disease are at increased risk of recurrence.....	7
5	Rationale for T-DM1 in HER2-positive early breast cancer	9
6	Literature search.....	9
6.1	Relevant studies	12
6.2	Main characteristics of included study.....	12
7	Clinical question	14
7.1	What is the value of trastuzumab emtansine compared with trastuzumab in patients with HER2+ breast cancer, where residual invasive disease is present at surgery following neoadjuvant treatment?	14
7.1.1	Presentation of the relevant study and results.....	14
7.1.2	Overall survival - critical outcome	15
7.1.3	Invasive disease-free survival (IDFS) – important outcome	16
7.1.4	Grade 3-4 related AEs – critical outcome	17
7.1.5	Narrative description of the AE profile - critical outcome	17
7.1.6	Quality of life – critical outcome	22
8	Other considerations	24
8.1	TNM stages.....	24
9	References	26
10	Appendices	28
10.1	Literature search – Inclusion and exclusion criteria and PRISMA flow diagram	29
10.2	Main characteristics of included study.....	32
10.3	Results per study	40
10.4	Subgroup analysis of IDFS, randomized Patient Population	43
10.5	AEs (any grade) with at least 10% incidence in either treatment arm*	45
10.6	Most common ($\geq 5\%$) AEs by treatment regimen in either arm	47
10.7	Clinically meaningful deterioration in functions (cognitive, physical, role) and global health status/HRQoL by visit – EORTC QLQ-C30 – Study KATHERINE	49
10.8	Clinically meaningful deterioration in certain symptoms by visit – EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-BR23 – Study KATHERINE	50

1 Basic information

Table 1. Contact information

Name	Pia Møllgaard Mikkelsen
Title	Scientific Advisor
Area of responsibility	Breast Oncology
Phone	+45 24886085
E-mail	Pia.mollgaard@roche.com
Name	Niels Juul Brogaard
Title	Market Access Partner
Area of responsibility	Market Access
Phone	+45 20483235
E-mail	Niels.broggaard@roche.com

Table 2. Overview of the pharmaceutical [1]

Proprietary name	Kadcyla
Generic name	Trastuzumab emtansine (T-DM1)
Marketing authorization holder in Denmark	Roche A/S
ATC code	L01XC14
Pharmacotherapeutic group	Antineoplastic agents, other antineoplastic agents, monoclonal antibodies
Active substance(s)	Trastuzumab emtansine
Pharmaceutical form(s)	Powder for concentrate for solution for infusion
Mechanism of action	Trastuzumab emtansine is an antibody-drug conjugate that contains trastuzumab, a humanised IgG1 monoclonal antibody produced by mammalian (Chinese hamster ovary) cell suspension culture, covalently linked to DM1, a microtubule inhibitor, via the stable thioether linker MCC (4-[N-maleimidomethyl] cyclohexane-1-carboxylate).
Dosage regimen	The recommended dose of trastuzumab emtansine is 3.6 mg/kg bodyweight administered as an intravenous infusion every 3 weeks (21-day cycle). <u>Duration of treatment</u> Early Breast Cancer (eBC) Patients should receive treatment for a total of 14 cycles unless there is disease recurrence or unmanageable toxicity
Therapeutic indication relevant for assessment (as defined by the European Medicines Agency)	Early Breast Cancer (eBC) Kadcyla, as a single agent, is indicated for the adjuvant treatment of adult patients with HER2-positive early breast cancer who have residual invasive disease, in the breast and/or lymph nodes, after neoadjuvant taxane-based and HER2-targeted therapy.
Other approved therapeutic indications	Metastatic Breast Cancer (MBC) Kadcyla, as a single agent, is indicated for the treatment of adult patients with HER2-positive, unresectable locally advanced or metastatic breast cancer who previously received trastuzumab and a taxane, separately or in combination. Patients should have either:

	<ul style="list-style-type: none"> • Received prior therapy for locally advanced or metastatic disease, or • Developed disease recurrence during or within six months of completing adjuvant therapy.
Will dispensing be restricted to hospitals?	Yes
Combination therapy and/or co-medication	NA
Packaging types, sizes/number of units, and concentrations	<p>Kadcyla 100 mg powder for concentrate for solution for infusion One vial of powder for concentrate for solution for infusion contains 100 mg of trastuzumab emtansine. After reconstitution one vial of 5 mL solution contains 20 mg/mL of trastuzumab emtansine.</p> <p>Kadcyla 160 mg powder for concentrate for solution for infusion One vial of powder for concentrate for solution for infusion contains 160 mg of trastuzumab emtansine. After reconstitution one vial of 8 mL solution contains 20 mg/mL of trastuzumab emtansine.</p>
Orphan drug designation	NA

2 Abbreviations

AE	Adverse Event
CCoD	Clinical cut-off date
CNS	Central nervous system
CI	Confidence interval
C30	Quality of Life Questionnaire-Core 30
CSR	Clinical study report
CTNeoBC	The Collaborative Trials in Neoadjuvant Breast Cancer
DBCG	Danish Breast Cancer Cooperative Group
EBC	Early breast cancer
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EFS	Event-free survival
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European assessment report
EORTC QLQ-BR23	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Breast 23 module
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensions-3-level version
ESMO	European Society for Medical Oncology
FFPE	Formalin-Fixed Paraffin-Embedded
HER2	Human Epidermal growth factor receptor 2
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Health Related Quality of Life
IDFS	Invasive Disease-Free Survival
ITT	Intention-to-treat
LVEF	Left ventricular ejection fraction
mBC	Metastatic Breast Cancer
NA	Not applicable
OS	Overall Survival
PCR	Pathological complete response
PRO	Patient reported outcome
PICO	Population, intervention, comparison, outcome
QoL	Quality of Life
RR	Relative Risk
SAE	Serious Adverse Event
SPC	Summary of product characteristics
T-DM1	Trastuzumab emtansine
yc	Clinical (assessment data)
yp	Pathological (assessment data)

3 Summary

The following line extension for Kadcyla (trastuzumab emtansine, T-DM1) was approved by the European Medicines Agency (EMA) on December 16th 2019 [1]: ***Early Breast Cancer (eBC): Kadcyla, as a single agent, is indicated for the adjuvant treatment of adult patients with HER2-positive early breast cancer who have residual invasive disease, in the breast and/or lymph nodes, after neoadjuvant taxane-based and HER2-targeted therapy.*** **Aim:** To assess the added clinical benefit of T-DM1 compared to trastuzumab in adult patients with HER2-positive early breast cancer with invasive residual disease in the breast and/or lymph nodes following pre-operative treatment that included HER2-targeted treatment. **Method:** In accordance with the protocol from the Danish Medicines Council [2], the outcome measures evaluated were: **Critical outcomes:** Overall survival (OS), Proportion of patients experiencing grade 3-4 (related) adverse events (AEs) including a qualitative summary of AEs and Quality of life (QoL). **Important outcomes:** Invasive disease-free survival (IDFS). As defined in the protocol provided by the Medicines Council, one publication, Minckwitz et al N Engl J Med 2019 [3] is relevant for the direct comparison for the following outcomes measures: OS, AEs and IDFS. However, additional literature search was performed to investigate if further data on QoL was available. The application is based on the KATHERINE study (NCT01772472) [5] evaluating the efficacy and safety of T-DM1 versus trastuzumab as adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer who have residual tumor present in the breast or axillary lymph nodes following preoperative therapy. The results of this study are found to be adequate to answer the clinical question raised in the Medicines Council protocol. **Results:** **Overall survival:** At Clinical Cut-off date (CCoD) 25 Jul 2018 (median duration of follow-up in the ITT-population at 41,4 months (range 0,1 to 62,7) in the T-DM1 arm and 40,9 months (range 0, to 62,6) in the control arm) OS data are still immature (HR 0.70; 95% confidence interval [CI]: 0.47 to 1.05, p=0.0848), but a trend for improved outcome from T-DM1 over trastuzumab is seen. 5-year event-free rate for OS was 92.09 for T-DM1 and 86.79 for trastuzumab (difference: 5.30) [3,4]. **Invasive disease-free survival (IDFS):** The KATHERINE study met its primary endpoint and demonstrated that T-DM1 significantly improved IDFS compared to trastuzumab in patients with HER2+ eBC with residual invasive disease after neoadjuvant treatment (HR: 0.50; 95% CI: 0.39 to 0.64; P<0.001). 3-year event-free rate was 88.27% for T-DM1 and 77.02% for trastuzumab corresponding to an absolute difference of 11.25%. A clear and consistent treatment benefit were seen across all key clinically relevant subgroups evaluated, including residual tumor size, hormone receptor (HR) status, nodal status, and prior dual HER2 blockade [3]. **Grade 3-4 related AEs:** The proportion of grade 3-4 related AEs in the T-DM1 arm vs the trastuzumab arm was 13.5% vs 2.5%, respectively corresponding to an absolute difference of 11.0% (95% CI: 8.32 to 14.40, p<0.0001) in favor of trastuzumab. The relative risk (RR) is 5.41 (95% CI 3.31 to 8.83, p<0.0001) [26]. **Grade 3-4 AEs:** The proportion of grade 3-4 AEs in the T-DM1 arm vs the trastuzumab arm was 25.7% vs 15.4%, respectively corresponding to an absolute difference of 10.3% (95% CI: 6.17 to 14.40, p<0.0001) in favor of trastuzumab. The relative risk (RR) is 1.67 (95% CI 1.35 to 2.06, p<0.0001). **Quality of life:** Baseline levels of functioning and HRQoL were maintained over the course of the treatment. Differences in global health status between arms did not exceed clinically meaningful thresholds [23]. **Conclusion:** The overall purpose for the treatment of patients with early HER2-positive disease is cure; e.g. to avoid relapse of their disease or death. T-DM1 provides a clinically relevant as well as statistically significant increase in IDFS in patients with invasive residual disease in the breast and/or lymph nodes following pre-operative treatment compared to trastuzumab with a 50% reduction in risk of recurrence of invasive breast cancer or death combined with an acceptable adverse event profile. Additional follow-up will be necessary to evaluate the effect of T-DM1 on overall survival but the premature data are supportive of the IDFS. The overall T-DM1 safety profile in the KATHERINE study was consistent with the known T-DM1 safety profile in patients with HER2+ mBC with more adverse events associated with T-DM1 than with trastuzumab alone. Most of these events where manageable, resolved at CCoD and appeared to have a minimal impact on patient-reported quality of life.

4 HER2-positive breast cancer in Denmark

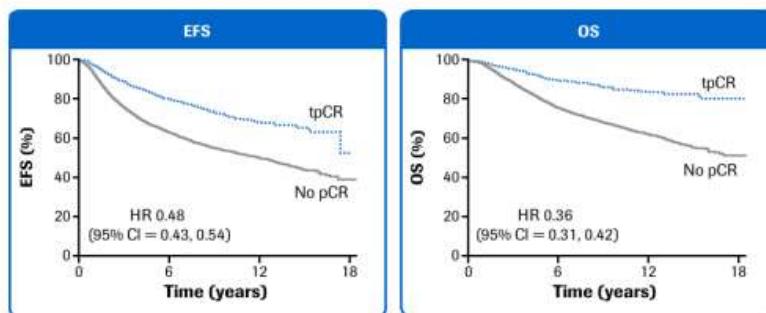
Breast cancer is the most common cancer in women and the second most common cause of cancer-related death in women worldwide. In Denmark, nearly 4700 new cases of breast cancer are diagnosed each year, 4400 of these cases is early breast cancer and among 10-15% will have an amplification of the gene coding for HER2 corresponding to approximately 660 patients each year [2]. Breast cancers that overexpress HER2 (3+ by immunohistochemistry and/or HER2 gene amplification by in situ hybridization; referred to as HER2-positive breast cancers) appear to be driven by HER2 signaling, and this is associated with increased tumor aggressiveness, higher rates of recurrence, and increased mortality [6-11]. Depending on the stage of the disease patients are offered adjuvant or neoadjuvant treatment and the current treatment options available involves surgery, radiation therapy and medical treatment. The treatment of patients with early HER2+ breast cancer have a curative intent and a study has shown that 79% of the patients receiving adjuvant trastuzumab were alive after 12 years of follow-up [12].

4.1 Patients with residual disease are at increased risk of recurrence

For patients with eBC, it has been shown in several randomized trials that neoadjuvant treatment results in survival outcomes similar to adjuvant therapy, with the added benefit of improving breast conservation rates [13]. The ESMO guideline recommends a neoadjuvant approach in subtypes highly sensitive to chemotherapy, such as HER2-positive, in tumours >2 cm [14].

Currently in Denmark patients with stage $\geq T2N0$, invasive c. mammae non-lobular are offered neoadjuvant treatment including pertuzumab and trastuzumab in combination with chemotherapy with the intent to downsize/staging before surgery [2, 15]. Despite the recent advances in the neoadjuvant treatment regime that have led to a substantial increase in pathological complete response (pCR) rates (pCR defined as no invasive residual disease in breast and axil (ypT0/is, ypN0, total pCR)), 40%-60% of patients receiving the Danish neoadjuvant standard of care will still have residual disease present in the surgical specimen at the time of definitive surgery (i.e. patients who do not achieve pCR/non-pCR) [16-18]. The presence of residual disease indicates that the patient had an incomplete response to therapy before surgery and patients with residual disease have a less favourable prognosis and shorter survival compared with patients who achieve total pCR following therapy in the neoadjuvant setting. This was shown in The Collaborative Trials in Neoadjuvant Breast Cancer (CTNeoBC) meta-analysis of 12 international neoadjuvant treatment trials, including 11,955 patients, refer to figure 1. This correlation is stronger in HER-2 positive and triple negative breast cancers [19, 20].

Figure 1. CTNeoBC meta-analysis of 12 international neoadjuvant treatment trials [19]*



*Constructed by Roche from [19], EFS = Event-free survival

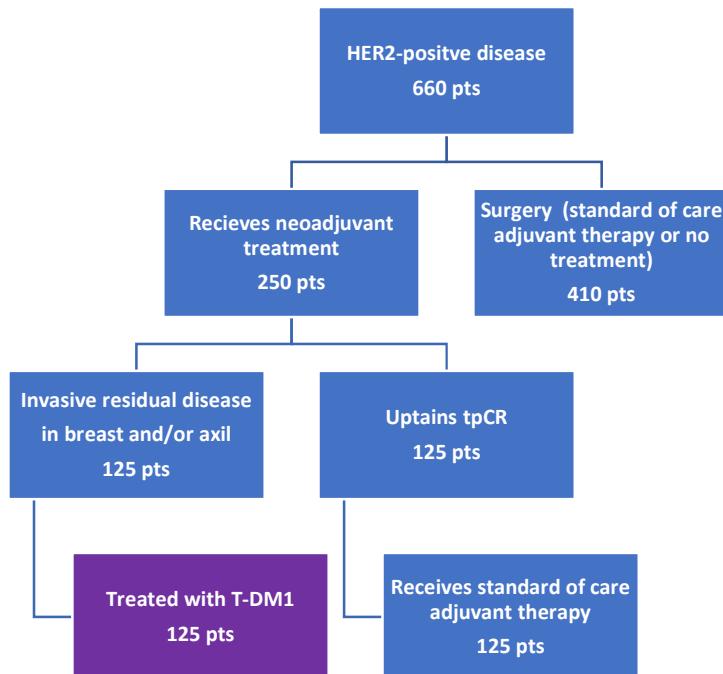
Therefore, the absence of pCR after appropriate neoadjuvant therapy allows identification of a patient population at higher risk of disease recurrence and/or death. This is a clinical setting where the application of more effective therapies would have a potentially large impact on patient outcomes and therefore this subset of high-risk patients have a high unmet medical need for effective therapies in the early stages of their disease [3, 4].

Currently, there are no recommendations for specific adjuvant regimens for the population with residual disease in Denmark; the recommendation for these patients is to receive the same adjuvant treatment as the remaining group of patients with HER2-positive disease; adjuvant trastuzumab [15].

The KATHERINE study compared treatment with T-DM1 with trastuzumab in this high-risk population (excluding patients with residual *in situ* carcinomas as per the tpCR definition [19, 21]) looking at IDFS as the primary endpoint. IDFS is a standard primary efficacy endpoint in breast cancer studies in the curative setting as it involves both relapse and death and was chosen as the relevant endpoint in alignment with EMA (and as a surrogate endpoint for OS). IDFS is relevant in this setting as the treatment goal is cure and thereby to avoid recurrence and metastatic disease (and eventually death) in these patients (refer to section 6.2 for design of the study). OS results will take longer time to generate because the overall prognosis is good for these patients and is a secondary endpoint in the KATHERINE study [2, 3].

Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG) estimates that 250 patients are receiving neoadjuvant treatment every year. No Danish numbers for how many patients who do not experience pCR are currently published but an estimate is made in the protocol of 50% resulting in 125 patients being eligible for T-DM1 treatment each year, refer to figure 2 [2].

Figure 2. Potential future patient flow for patients with residual disease after neoadjuvant treatment [2,3]



5 Rationale for T-DM1 in HER2-positive early breast cancer

Kadcyla (trastuzumab emtansine, T-DM1) is a HER2-targeted antibody-drug conjugate which contains the humanized anti-HER2 immunoglobulin G1 (IgG1), Herceptin (trastuzumab), covalently linked to the microtubule inhibitory drug DM1 (a maytansine derivative) via the stable thioether linker MCC (4-[N-maleimidomethyl] cyclohexane-1-carboxylate). Emtansine refers to the MCC-DM1 complex.

Conjugation of DM1 to trastuzumab confers selectivity of the cytotoxic agent for HER2-overexpressing tumor cells, thereby increasing intracellular delivery of DM1 directly to malignant cells. Upon binding to HER2, T-DM1 undergoes receptor-mediated internalization and subsequent lysosomal degradation, resulting in the release of DM1-containing cytotoxic catabolites (primarily lysine-MCC-DM1). T-DM1 thereby retains the HER2-directed activity of trastuzumab, and delivers cytotoxic emtansine intracellularly into HER2 overexpressing cells, inducing tumor shrinkage with minimal exposure of healthy tissue. The MCC linker is designed to limit systemic release and increase targeted delivery of DM1, as demonstrated by detection of very low levels of free DM1 in plasma [1, 22].

T-DM1 is currently the only antibody-drug conjugate approved in the treatment of breast cancer and has shown activity in the metastatic setting in patients who have progressed after chemotherapy and HER2-directed therapy, including those who relapses within 6 months of eBC treatment and has been approved by EMA in this setting. Therefore, the hypothesis in the KATHERINE study was that T-DM1 might provide benefit for patients in whom residual invasive cancer was detected in the resected breast specimen or axillary nodes at surgery after completion of trastuzumab-based neoadjuvant treatment [1, 3].

6 Literature search

The protocol version 1.1 of February 19th 2020 [2] is used as guide in relation to the relevance of performing a literature search. Based on the preliminary application, the Secretariat of the Medicine Council has investigated whether one or more peer-reviewed published full-text articles exist, where T-DM1 is directly compared with trastuzumab.

The Secretariat found the following publication, which was deemed relevant and should be used for direct comparison of most of the outcome measures (OS, IDFS and AEs): Minckwitz et al., NEJM 2019 [3].

In addition, Roche a/s is asked to search for further studies for the outcome measure QoL. EMA's European public assessment reports (EPAR) has been consulted for both the current drug and comparator.

Electronic search was made in MEDLINE (via PubMed) and in CENTRAL (via Cochrane Library). The search contains terms descriptive of the area as described in search strings Appendix 1 protocol v. 1.1. Pharmaceutical / comparator generic and trade names have been sought.

After removal of any duplicates two employees independent of each other screened all references on title and abstract level according to established inclusion and exclusion criteria (see appendix 10.1) in reference management tool, and full text references were selected for review. However, only one article (Minckwitz et al., NEJM 2019 [3]) qualified for full text review, see table 3. In addition, the following hand search abstract/poster has been identified (Schneeweiss et al., Jour of Onc 2019 [23]). The full searches and selection appear from the PRISMA flow charts (see Appendix 10.1).

Search date: Search in MEDLINE/PubMed was made on February 17, 2020 and in CENTRAL/Cochrane Library on February 18, 2020.

Databases and search strategy

Search strategy MEDLINE and CENTRAL according to Protocol version 1.1. [2]

Search Builder MEDLINE:

History				Download history	Clear history
Search	Add to builder	Query	Items found	Time	
#26	Add	Search (((((((Breast Neoplasms[mh]) OR ((breast[ti] OR mamma[ti] OR mammary[ti]) AND (cancer[ti] OR carcinoma[ti] OR adenocarcinoma[ti])))))) AND (((((Receptor, ErbB-2[mh]) OR (HER2[tiab] OR HER-2[tiab] OR ERBB2[tiab] OR ERBB-2[tiab]))) OR human epidermal growth factor receptor 2(tiab))) AND ((overexpress*[tiab] OR amplification[tiab] OR positive[tiab]))) OR ((HER2+[tiab] OR HER-2+[tiab] OR ERBB2+[tiab] OR ERBB-2+[tiab] OR HER2 neu[tiab] OR HER-2 neu[tiab]))) AND (((Ado-Trastuzumab Emtansine[mh]) OR ((Kadcyla*[tiab] OR huN901-DM1[tiab] OR T-DM1[tiab]))) OR Trastuzumab[mh]) OR ((trastuzumab[tiab] OR Herceptin*[tiab]))) AND ((Chemotherapy, Adjuvant[mh]) OR adjuvant*[tiab])) AND (((Randomized Controlled Trial)[pt] OR "Controlled Clinical Trial"[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR "Clinical Trials as Topic"[mh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] NOT ("Animals"[mh] NOT "Humans"[mh]))) NOT ((Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR Guideline[pt] OR Letter[pt] OR Meta-Analysis[pt] OR News[pt] OR Review[pt] OR Systematic Review[tiab] OR case report[ti] OR review[ti] OR meta-analysis[ti])))	329	09:06:41	
#25	Add	Search (Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR Guideline[pt] OR Letter[pt] OR Meta-Analysis[pt] OR News[pt] OR Review[pt] OR Systematic Review[tiab] OR case report[ti] OR review[ti] OR meta-analysis[ti])	6570493	09:06:06	
#24	Add	Search (((((((Breast Neoplasms[mh]) OR ((breast[ti] OR mamma[ti] OR mammary[ti]) AND (cancer[ti] OR carcinoma[ti] OR adenocarcinoma[ti])))))) AND (((((Receptor, ErbB-2[mh]) OR (HER2[tiab] OR HER-2[tiab] OR ERBB2[tiab] OR ERBB-2[tiab]))) OR human epidermal growth factor receptor 2(tiab))) AND ((overexpress*[tiab] OR amplification[tiab] OR positive[tiab]))) OR ((HER2+[tiab] OR HER-2+[tiab] OR ERBB2+[tiab] OR ERBB-2+[tiab] OR HER2 neu[tiab] OR HER-2 neu[tiab]))) AND (((Ado-Trastuzumab Emtansine[mh]) OR ((Kadcyla*[tiab] OR huN901-DM1[tiab] OR T-DM1[tiab]))) OR Trastuzumab[mh]) OR ((trastuzumab[tiab] OR Herceptin*[tiab]))) AND ((Chemotherapy, Adjuvant[mh]) OR adjuvant*[tiab])) AND (((Randomized Controlled Trial)[pt] OR "Controlled Clinical Trial"[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR "Clinical Trials as Topic"[mh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] NOT ("Animals"[mh] NOT "Humans"[mh])))	564	09:05:45	
#23	Add	Search ("Randomized Controlled Trial"[pt] OR "Controlled Clinical Trial"[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR "Clinical Trials as Topic"[mh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] NOT ("Animals"[mh] NOT "Humans"[mh]))	1210007	09:05:13	
#22	Add	Search (((((((Breast Neoplasms[mh]) OR ((breast[ti] OR mamma[ti] OR mammary[ti]) AND (cancer[ti] OR carcinoma[ti] OR adenocarcinoma[ti])))))) AND (((((Receptor, ErbB-2[mh]) OR (HER2[tiab] OR HER-2[tiab] OR ERBB2[tiab] OR ERBB-2[tiab]))) OR human epidermal growth factor receptor 2(tiab))) AND ((overexpress*[tiab] OR amplification[tiab] OR positive[tiab]))) OR ((HER2+[tiab] OR HER-2+[tiab] OR ERBB2+[tiab] OR ERBB-2+[tiab] OR HER2 neu[tiab] OR HER-2 neu[tiab]))) AND (((Ado-Trastuzumab Emtansine[mh]) OR ((Kadcyla*[tiab] OR huN901-DM1[tiab] OR T-DM1[tiab]))) OR Trastuzumab[mh]) OR ((trastuzumab[tiab] OR Herceptin*[tiab]))) AND ((Chemotherapy, Adjuvant[mh]) OR adjuvant*[tiab]))	1585	09:04:58	
#21	Add	Search (Chemotherapy, Adjuvant[mh]) OR adjuvant*[tiab]	165161	09:04:22	
#20	Add	Search adjuvant*[tiab]	145346	09:03:52	
#19	Add	Search Chemotherapy, Adjuvant[mh]	39735	09:03:38	
#18	Add	Search (((((((Breast Neoplasms[mh]) OR ((breast[ti] OR mamma[ti] OR mammary[ti]) AND (cancer[ti] OR carcinoma[ti] OR adenocarcinoma[ti])))))) AND (((((Receptor, ErbB-2[mh]) OR (HER2[tiab] OR HER-2[tiab] OR ERBB2[tiab] OR ERBB-2[tiab]))) OR human epidermal growth factor receptor 2(tiab))) AND ((overexpress*[tiab] OR amplification[tiab] OR positive[tiab]))) OR ((HER2+[tiab] OR HER-2+[tiab] OR ERBB2+[tiab] OR ERBB-2+[tiab] OR HER2 neu[tiab] OR HER-2 neu[tiab]))) AND (((Ado-Trastuzumab Emtansine[mh]) OR ((Kadcyla*[tiab] OR huN901-DM1[tiab] OR T-DM1[tiab]))) OR Trastuzumab[mh]) OR ((trastuzumab[tiab] OR Herceptin*[tiab])))	5679	09:03:19	
#17	Add	Search (((Ado-Trastuzumab Emtansine[mh]) OR ((Kadcyla*[tiab] OR huN901-DM1[tiab] OR T-DM1[tiab]))) OR Trastuzumab[mh]) OR ((trastuzumab[tiab] OR Herceptin*[tiab]))	11516	09:02:50	

#16	Add	Search (trastuzumab[tiab] OR Herceptin*[tiab])	10333	09:01:32
#15	Add	Search Trastuzumab[mh]	6629	09:01:13
#14	Add	Search (Kadcyla*[tiab] OR huN901-DM1[tiab] OR T-DM1[tiab])	501	09:00:58
#13	Add	Search Ado-Trastuzumab Emtansine[mh]	333	09:00:42
#12	Add	Search (((Breast Neoplasms[mh]) OR ((breast[ti] OR mamma[ti] OR mammary[ti]) AND (cancer[ti] OR carcinoma[ti] OR adenocarcinoma[ti]))) AND (((((Receptor, ErbB-2[mh]) OR (HER2[tiab] OR HER-2[tiab] OR ERBB2[tiab] OR ERBB-2[tiab])) OR human epidermal growth factor receptor 2[tiab]))) AND (((overexpress*[tiab] OR amplification[tiab] OR positive[tiab]))) OR (((HER2+[tiab] OR HER-2+[tiab] OR ERBB2+[tiab] OR ERBB-2+[tiab] OR HER2 neu[tiab] OR HER-2 neu[tiab])))	25140	09:00:24
#11	Add	Search (((((Receptor, ErbB-2[mh]) OR (HER2[tiab] OR HER-2[tiab] OR ERBB2[tiab] OR ERBB-2[tiab])) OR human epidermal growth factor receptor 2[tiab])) AND (((overexpress*[tiab] OR amplification[tiab] OR positive[tiab]))) OR (((HER2+[tiab] OR HER-2+[tiab] OR ERBB2+[tiab] OR ERBB-2+[tiab] OR HER2 neu[tiab] OR HER-2 neu[tiab])))	41129	08:59:35
#10	Add	Search (HER2+[tiab] OR HER-2+[tiab] OR ERBB2+[tiab] OR ERBB-2+[tiab] OR HER2 neu[tiab] OR HER-2 neu[tiab])	39459	08:59:01
#9	Add	Search (((((Receptor, ErbB-2[mh]) OR (HER2[tiab] OR HER-2[tiab] OR ERBB2[tiab] OR ERBB-2[tiab])) OR human epidermal growth factor receptor 2[tiab])) AND (((overexpress*[tiab] OR amplification[tiab] OR positive[tiab])))	25771	08:58:41
#8	Add	Search (overexpress*[tiab] OR amplification[tiab] OR positive[tiab])	1805343	08:58:02
#7	Add	Search ((Receptor, ErbB-2[mh]) OR (HER2[tiab] OR HER-2[tiab] OR ERBB2[tiab] OR ERBB-2[tiab])) OR human epidermal growth factor receptor 2[tiab]	44264	08:57:44
#6	Add	Search human epidermal growth factor receptor 2[tiab]	6940	08:56:52
#5	Add	Search (HER2[tiab] OR HER-2[tiab] OR ERBB2[tiab] OR ERBB-2[tiab])	39459	08:56:36
#4	Add	Search Receptor, ErbB-2[mh]	23756	08:56:25
#3	Add	Search (Breast Neoplasms[mh]) OR ((breast[ti] OR mamma[ti] OR mammary[ti]) AND (cancer[ti] OR carcinoma[ti] OR adenocarcinoma[ti]))	318149	08:56:00
#2	Add	Search ((breast[ti] OR mamma[ti] OR mammary[ti]) AND (cancer[ti] OR carcinoma[ti] OR adenocarcinoma[ti]))	198778	08:55:31
#1	Add	Search Breast Neoplasms[mh]	286356	08:55:18

Search Builder CENTRAL:

		View fewer lines	Print	
<input style="width: 20px; height: 20px;" type="button" value="+"/>	#1	(breast next (neoplasm? or cancer or carcinoma or adenocarcinoma)):ti,kw	Limits 32957	
<input type="button" value="-"/>	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="button" value="+"/>	#2	MeSH descriptor: Receptor, ErbB-2 explode all trees	MeSH ▾ 736
<input type="button" value="-"/>	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="button" value="+"/>	#3	((HER2 or "HER 2" or ERBB2 or "ERBB 2") NEAR/2 (overexpress* or amplification or positive or neu)):ti,ab	Limits 3193
<input type="button" value="-"/>	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="button" value="+"/>	#4	("human epidermal growth factor receptor 2" NEAR/2 (overexpress* or amplification or positive or neu)):ti,ab	Limits 517
<input type="button" value="-"/>	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="button" value="+"/>	#5	#2 or #3 or #4	Limits 3657
<input type="button" value="-"/>	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="button" value="+"/>	#6	#1 and #5	Limits 3140
<input type="button" value="-"/>	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="button" value="+"/>	#7	"human epidermal growth factor receptor 2 positive breast cancer":kw	Limits 347
<input type="button" value="-"/>	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="button" value="+"/>	#8	#6 or #7	Limits 3224
<input type="button" value="-"/>	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="button" value="+"/>	#9	((trastuzumab emtansine* or "Ado Trastuzumab Emtansine" or trastuzumab)):ti,ab,kw	Limits 2623
<input type="button" value="-"/>	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="button" value="+"/>	#10	adjuvant*:ti,ab,kw	Limits 33657
<input type="button" value="-"/>	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="button" value="+"/>	#11	#8 and #9 and #10	Limits 743
<input type="button" value="-"/>	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="button" value="+"/>	#12	("conference abstract" or review or meta-analysis):pt	Limits 186526
<input type="button" value="-"/>	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="button" value="+"/>	#13	NCT*:au or (clinicaltrials.gov or trialsearch):so	Limits 313947
<input type="button" value="-"/>	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="button" value="+"/>	#14	(abstract or review or meta-analysis):ti	Limits 22144
<input type="button" value="-"/>	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="button" value="+"/>	#15	#12 or #13 or #14	Limits 514559
<input type="button" value="-"/>	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="button" value="+"/>	#16	#11 NOT #15	Limits 324
<input type="button" value="-"/>	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="button" value="+"/>	#17	embase:an not pubmed:an	Limits 375439
<input type="button" value="-"/>	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="button" value="+"/>	#18	#16 and #17	Limits 74

6.1 Relevant studies

Table 3. Relevant studies included in the assessment				
Reference (title, author, journal, year)	Trial name	NCT number	Dates of study (start and expected completion date)	Relevant for clinical question
Von Minckwitz, G. et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer, N Engl J Med, 2019; 380:617-628 [3]	KATHERINE (BO27938)	NCT01772472	Study Start Date: April 3, 2013 Estimated Study Completion Date: April 4, 2023	1
Schneeweiss A, et al. Patient-reported outcomes (PROs) from KATHERINE: A phase III study of adjuvant trastuzumab emtansine (T-DM1) versus trastuzumab (H) in patients (pts) with residual invasive disease after neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer. Journal of Clinical Oncology. 2019;37(15_suppl):513.[23]	KATHERINE (BO27938)	NCT01772472	Study Start Date: April 3, 2013 Estimated Study Completion Date: April 4, 2023	1

6.2 Main characteristics of included study

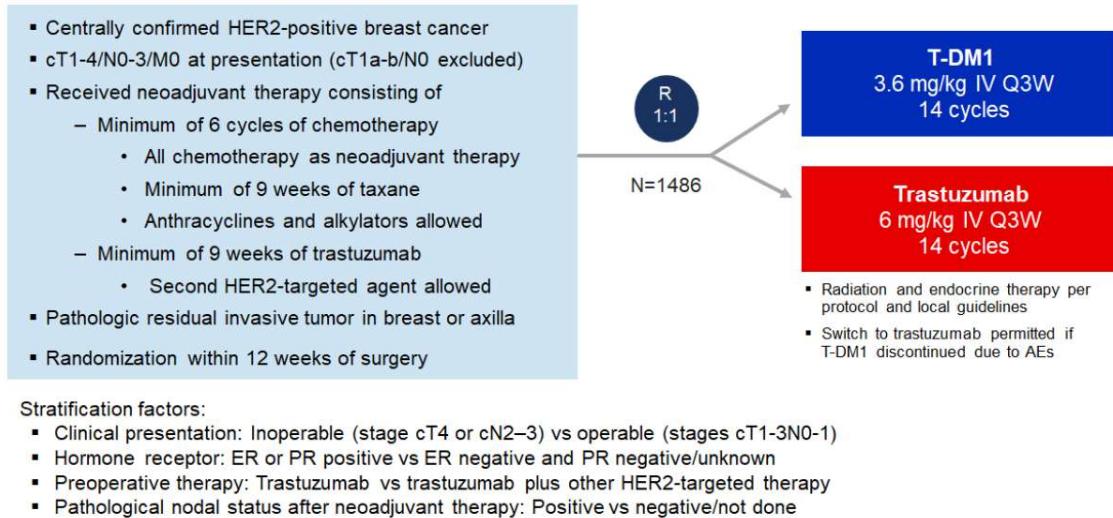
BO27938 (KATHERINE) was a randomized, multicenter, open-label trial of 1486 patients with HER2-positive, early breast cancer with residual invasive tumor (patients who had not achieved pCR in the breast and/or axillary lymph nodes following completion of preoperative systemic therapy that included chemotherapy and HER2-targeted therapy (refer to figure 3 for study design)); patients with residual in situ carcinomas were not eligible. Patients may have received more than one HER2-targeted therapy. Patients received radiotherapy and/or hormonal therapy concurrent with study treatment as per local guidelines. Breast tumor samples were required to show HER2 overexpression defined as 3+ IHC or ISH amplification ratio ≥ 2.0 determined at a central laboratory. HER2-status was assessed in pre-treatment biopsy samples if they were available; if they were not available, a surgical sample was used for assessment.

Patients were randomized in a 1:1 ratio by a permuted block randomization scheme to one of the two treatment arms (trastuzumab or T-DM1). Randomization was stratified by the following stratification factors:

- Clinical stage at presentation: inoperable (Stage T4NxM0 or TxN2–3M0) versus operable (Stages T1–3 N0 to 1 M0)
- Hormone receptor status: ER or PgR positive versus ER and PgR negative/unknown
- Preoperative HER2-directed therapy: trastuzumab versus trastuzumab plus additional HER2-directed agent(s)
- Pathologic nodal status evaluated after preoperative therapy: node positive versus node negative/not done.

Please also refer to appendix 10.2 for main characteristics of the included study.

Figure 3. Study design [3]



T-DM1 was given intravenously at 3.6 mg/kg on Day 1 of a 21-day cycle. Trastuzumab was given intravenously at 6 mg/kg on Day 1 of a 21-day cycle. Patients were treated with T-DM1 or trastuzumab for a total of 14 cycles unless there was recurrence of disease, withdrawal of consent, or unacceptable toxicity, whichever occurred first. Patients who discontinued T-DM1 could complete the duration of their intended study treatment up to 14 cycles of HER2-directed therapy with trastuzumab if appropriate based on toxicity considerations and investigator discretion.

The primary efficacy endpoint of the study was Invasive Disease-Free Survival (IDFS). IDFS was defined as the time from the date of randomization to first occurrence of ipsilateral invasive breast tumor recurrence, ipsilateral local or regional invasive breast cancer recurrence, distant recurrence, contralateral invasive breast cancer, or death from any cause. This was assessed by EMA to be an acceptable endpoint for the intended adjuvant setting of eBC. It implies the decreased likelihood of local or distant relapse and has been used in the past to define benefit in the adjuvant setting of eBC. The definition of IDFS does not follow the standardized definitions for breast cancer clinical trial endpoints in the adjuvant setting from the STEEP system as secondary primary tumour is not included [24]. However, the possible occurrence of second primary non-breast cancer events was assessed both as a secondary endpoint and as a sensitivity analysis for the primary endpoint. Furthermore, according to the Scientific Committee neoadjuvant therapy is not expected to cause a secondary primary tumour [2, 4].

Additional endpoints included IDFS including second primary non-breast cancer, disease-free survival (DFS), overall survival (OS), and distant recurrence-free interval (DRFI).

Patient-Reported Outcome analyses: HRQOL data were captured using the following questionnaires: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire-Core 30 (QLQ-C30), Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23 (QLQ-BR23), and the EuroQoL EQ-5D-3L.

Patients in the KATHERINE study were asked to complete the EORTC QLQ-C30 and QLQ-BR23 at screening (baseline), at day 1 (prior to treatment) of cycles 5 and 11, within 30 days after study drug discontinuation, and at 6 and 12 months' follow-up [4].

Safety reporting and analysis: Safety analyses were performed on the safety-evaluable population (patients who received at least one dose of study drugs). The safety of T-DM1 was assessed through treatment exposure, summaries of AEs, SAEs, cardiac-specific AEs, LVEF measurements, and laboratory test results (including thrombocytopenia and transaminases).

The rationale for the open-label design was that, given the known safety profile for both trastuzumab and T-DM1 and differences in dose-modification guidelines, investigators would be able to identify the treatment administered hence it would not be feasible to conduct this as a blinded study. For the primary efficacy endpoint of IDFS, in order to reduce potential reporting bias, strict criteria for diagnosis of disease recurrence was stipulated in the protocol and both treatment arms had the same schedule of assessments.

Overall, demographic data, baseline characteristics, and stratification factors were generally well balanced between treatment arms and consistent with that expected for the targeted patient population. Hormone receptor-positive disease was present in 72.3% of the patients. The majority of the patients (76.9%) had received an anthracycline-containing neoadjuvant chemotherapy regimen, and another HER2-targeted agent in addition to trastuzumab had been administered as a component of neoadjuvant therapy in 19.5% of the patients (94% of these had received the Danish standard; pertuzumab in addition to trastuzumab). A summary of the demographic data is shown in appendix 10.2.

Statistical analysis: For the analyses of IDFS, IDFS including second primary non-breast cancer, DFS and DRFI, data for patients who do not experience an event was censored at the date they are last known to be alive and event free. Data for patients who are randomized without any post-baseline assessments will be censored at the date of randomization plus 1 day.

For the analysis of OS, data for patients who are alive at the time of the data cut-off will be censored at the last date they were known to be alive. Data for patients who are randomized without any post-baseline information will be censored at the date of randomization plus 1 day.

7 Clinical question

7.1 What is the value of trastuzumab emtansine compared with trastuzumab in patients with HER2+ breast cancer, where residual invasive disease is present at surgery following neoadjuvant treatment?

7.1.1 Presentation of the relevant study and results

The relevant study to answer this question is the KATHERINE study; *A Study of T-DM1 Versus Trastuzumab as Adjuvant Therapy in Patients With HER2-Positive Breast Cancer Who Have Residual Tumor in the Breast or Axillary Lymph Nodes Following Preoperative Therapy* and the results are presented in the following.

After 256 IDFS events at data cut-off 25 July 2018, the study has met its primary efficacy endpoint by achieving a statistically significant improvement in IDFS for T-DM1 (91 events, estimated 3-year event-free rate 88.27%) over trastuzumab (165 events, estimated 3-year event-free rate 77.02%), with an unstratified HR of 0.50 (95% CI 0.39 to 0.64) and p<0.0001. Since the results from this interim analysis have crossed the

O'Brien-Fleming stopping boundary, they are considered the primary analysis of IDFS and formal OS testing has been performed. The characteristics of the study are presented in appendix 10.2 and results per study are outlined in appendix 10.3.

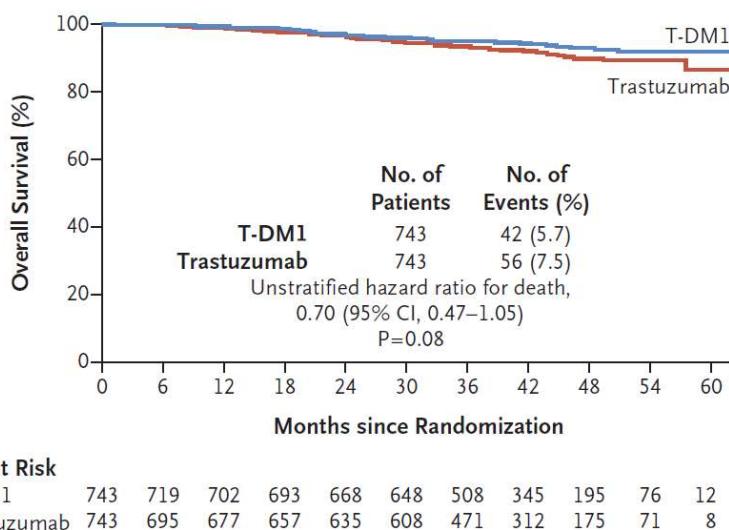
7.1.2 Overall survival - critical outcome

The Scientific Committee states that a difference in survival-rate of 3%-point at 10 years of follow-up is clinically relevant. The KATHERINE study was designed to evaluate IDFS (as a surrogate for OS) as the primary endpoint and OS data at 10 years are currently not available. The clinical cut-off date (CCoD) for the primary efficacy analysis was 25 July 2018, with a median follow-up time of 41.4 months (range 0.1-62.7 months) in the T-DM1 arm and 40.9 months (range 0.1-62.6 months) in the trastuzumab arm.

The OS data was immature at the CCoD with 98 deaths reported (56 in the trastuzumab arm and 42 in the T-DM1 arm) compared to 150 deaths estimated to have occurred at the first interim OS analysis. Per the prespecified hierarchical testing, since the primary endpoint crossed its stopping boundary, OS was also formally tested. The OS analysis did not cross the early stopping boundary*, (unstratified HR = 0.70, 95% CI: 0.47 to 1.05, p=0.0848), see figure 4. However, the positive OS analysis trend is supportive of the IDFS analysis. The estimated 3-year survival-rates were 93.59% for trastuzumab vs. 95.18% for T-DM1 and 5-year survival-rates were 86.79% for trastuzumab vs. 92.09% for T-DM1 (difference 5.30); however, this is based on few patients at risk (appendix 10.3) [3,4].

No confidence intervals are calculated for the absolute difference in 5-year overall survival rate, because we only report data from one study (in alignment with the Medicines Council manual version 2.2, page 21) where there are no accepted methods for calculating these confidence intervals.

Figure 4. Kaplan-Meier Estimates of OS in the Interim Analysis [figure 1C in 3]



* The P value for the boundary for significance in the prespecified interim analysis was less than 0.0000032 corresponding to a HR of less than 0.43.

Per protocol, the final OS analysis will be performed at 367 events, estimated to be 119 months after first patient in (April 2013) corresponding to 2023. The final analysis is to be submitted to EMA no later than 30 June 2024 [4].

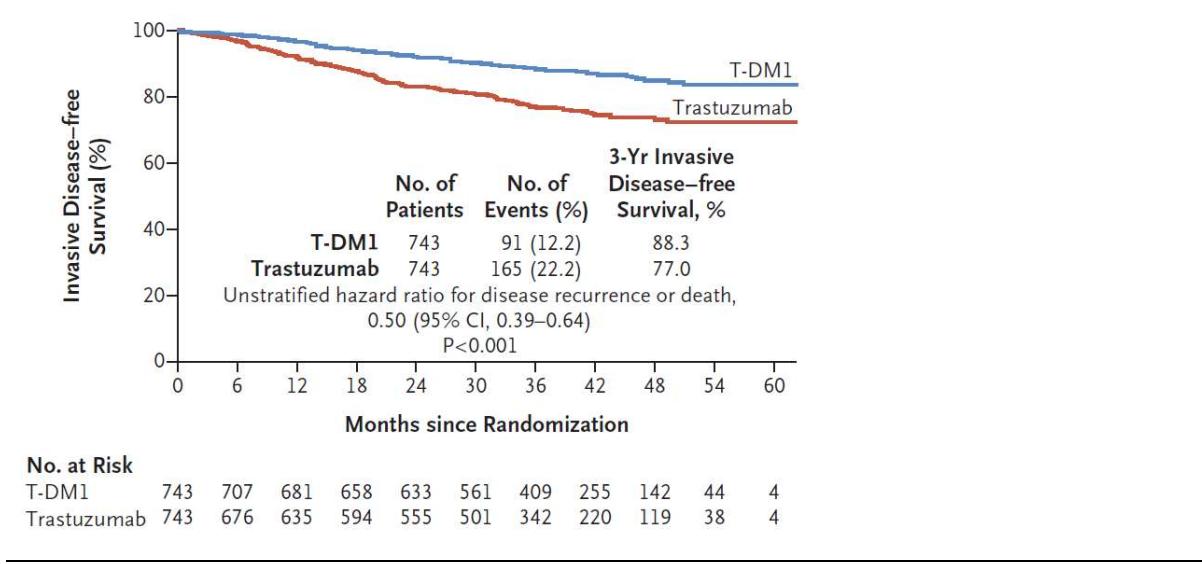
7.1.3 Invasive disease-free survival (IDFS) – important outcome

The Scientific Committee states that a difference in IDFS-rate of 5%-point at 5 years of follow-up is clinically relevant. With a median follow-up time of 41.4 months in the T-DM1 arm, the KATHERINE study met its primary endpoint (IDFS). At the CCoD, IDFS events had occurred in 91 patients (12.2%) in the T-DM1 arm and in 165 patients (22.2%) in the trastuzumab arm [4]. IDFS was significantly higher in the T-DM1 arm than in the trastuzumab arm, refer to figure 5 (HR = 0.50; 95% CI: 0.39 to 0.64; P<0.0001). This effectively translates to a 50% reduction in risk of an IDFS event. This is highly clinically relevant for these patients as the goal is cure and thereby avoidance of recurrence or death [2]. For the majority of patients with an IDFS event distant recurrence occurred as the first event. Overall, T-DM1 reduced the incidence of non-central nervous system (CNS) recurrences (4.6% in the T-DM1 arm vs 11.6% in the trastuzumab arm), rather than CNS recurrences (5.9% in the T-DM1 arm vs. 4.3% in the trastuzumab arm) for first IDFS event. In an analysis presented by Untch et al. at ESMO 2019 [25] overall CNS events was reported in 6.1% of the T-DM1 arm and in 5.4% of the trastuzumab arm [4, 25]. It was stated that the numerically higher rate of CNS recurrence as the first IDFS event in the T-DM1 arm might be explained by competing risk; the substantial reduction in the incidence of non-CNS recurrences as a first event observed with T-DM1 leads to an increased likelihood of a CNS recurrence as a first event and as the only recurrence. Recurrence in the CNS in patients with HER2-positive disease remains a persistent problem for which effective treatments are lacking [3].

The estimated percentage of patients who were free of invasive disease at 3 years was 88.27% in the T-DM1 arm and 77.02% in the trastuzumab arm (difference = 11.25%) (refer to appendix 10.3). The Kaplan-Meier plot shows a clear early separation after randomization, indicating a higher number of patients being free of an IDFS event in the T-DM1 arm than in the trastuzumab arm; and separation becomes more distinct with further follow-up (Figure 5) [3].

No confidence intervals are calculated for the absolute difference in 3-year IDFS rate, due to the fact that we only report data from one study (in alignment with the Medicines Council manual version 2.2, page 21) where there are no accepted methods for calculating these confidence intervals.

Figure 5. Kaplan–Meier Estimates of IDFS in the Interim Analysis [figure 1A in 3]



The IDFS advantage from T-DM1 over trastuzumab is maintained across all the analysed subgroups and are presented in appendix 10.4.

Due to the timing of the study, most patients were treated with trastuzumab as the only HER2-targeted treatment in the neoadjuvant setting. The “trastuzumab plus additional HER2-directed agents” subgroup included 290 patients, out of which 272 (94%) had received pertuzumab + trastuzumab + chemotherapy, which is the currently preferred neoadjuvant regimen for HER2+ EBC in Denmark. An exploratory analysis showed a positive trend and an unstratified HR=0.498 (95% CI, 0.249–0.995) for this subgroup [3].

7.1.4 Grade 3-4 related AEs – critical outcome

The Scientific Committee requests proportion of grade 3-4 adverse reactions and states that a difference of 5%-point is clinically relevant. Data for grade 3-4 adverse reactions are not reported by Minckwitz et al [3] nor in the EPAR [4], as only “*Grade 3-4 adverse events (AEs) with an onset that occurred from the first dose of any trial treatment through 30 days after the final dose of trial treatment and adverse events with an onset in the follow-up period that were determined by the investigators to be related to the trial drug or trial procedure*” are reported here. Therefore, the clinical study report (CSR) for the KATHERINE study [26] has been consulted. Here grade 3-4 related AEs are reported, defined as “AE considered by the investigators to have a reasonable suspected causal relationship to trial treatment”. In the following the wording “related adverse events” are used synonymously with “adverse reactions” as this is the wording used in the CSR. As the grade 3-4 AEs reported by Minckwitz et al, are the data that has been assessed by EMA in the assessment report and the conclusion on safety is based on these data, both grade 3-4 AEs and grade 3-4 related AEs are reported in the following. The data are available for the safety population at interim analysis (41.4 months follow-up).

The proportion of grade 3-4 related adverse events in the T-DM1 arm vs the trastuzumab arm is 13.5 % vs 2.5%, respectively [26]. The absolute difference is 11.0% (95% CI 8.32 to 13.80, P<0.0001) in favor of trastuzumab. The relative risk (RR) is 5.41 (95% CI 3.31 to 8.83), P<0.0001). The proportion of grade 3-4 adverse events in the T-DM1 arm vs the trastuzumab arm is 25.7 % vs 15.4%, respectively. The absolute difference is 10.3% (95% CI 6.17 to 14.40, P<0.0001) in favor of trastuzumab. The relative risk (RR) is 1.67 (95% CI 1.35 to 2.06, P<0.0001) (refer to table 4 and appendix 10.3).

The safety data from the KATHERINE study were consistent with the known safety profile of T-DM1 with more (related) AEs associated with T-DM1 than with trastuzumab [3]. This would be expected by the known profile of T-DM1 given the cytotoxic component (DM1). There were a higher incidence of grade 3-4 (related) AEs with T-DM1. However, as stated in the section below most of these events were manageable and resolved at CCoD.

7.1.5 Narrative description of the AE profile - critical outcome

The narrative analysis is based on data from Minckwitz et al, the EPAR and the SPCs for T-DM1 and Herceptin [1, 3, 4, 27].

A total of 1460 patients who received at least one dose of study drug (T-DM1 or trastuzumab) were included in the safety analysis population (720 patients in the trastuzumab arm, 740 patients in the T-DM1 arm). At the CCoD of 25 July 2018, all patients had completed or discontinued treatment. All 14 cycles of assigned therapy were completed in 71.4 % of patients who received T-DM1 and 81.0 % of patients who received trastuzumab. In the T-DM1 group 77 patients (10.4 %) had one dose-level reduction and 29 (3.9%) had a second dose-level reduction. Of the 133 patients who discontinued T-DM1 early, 71 switched to trastuzumab,

of whom 63 completed a total of 14 cycles of HER2-targeted treatment. AEs after switch to trastuzumab were reported in the T-DM1 arm.

At the CCoD all patients had completed or discontinued treatment. A summary of (related) AEs in the safety population is included in table 4 and grade 3-4 AEs in table 5.

Table 4: Summary of Adverse Events in the safety population#**

Event	Trastuzumab Group (N = 720)	T-DM1 Group (N = 740)
		Number of patients (%)
Any Adverse Events	672 (93.3)	731 (98.8)
Related Adverse Events^[4]	326 (45.3)	641 (86.6)
Grade ≥ 3 Adverse Events	111 (15.4)	190 (25.7)
Related Grade ≥ 3 Adverse Events[^]	18 (2.5)	90 (13.5)
Adverse event leading to death[†]	0	1 (0.1)
Serious Adverse event	58 (8.1)	94 (12.7)
Adverse event leading to discontinuation of trial drug[*]	15 (2.1)	133 (18)

#Constructed by Roche from [3, Table 2], Data cut off 25Jul2018, ^[26]

* Listed are adverse events with an onset that occurred from the first dose of any trial treatment through 30 days after the final dose of trial treatment and adverse events with an onset in the follow-up period that were determined by the investigators to be related to the trial drug or trial procedure. Patients may have had more than one adverse event. † One patient with a platelet count of 55,000 per cubic millimeter fell at home and died of an intracranial hemorrhage. ‡ The most common adverse event leading to discontinuation of the trial drug in the trastuzumab group was a decreased ejection fraction in 10 of 720 patients (1.4%). The most common adverse events leading to discontinuation of the trial drug in the T-DM1 group were a decreased platelet count in 31 of 740 patients (4.2%), an increased blood bilirubin level in 19 patients (2.6%), an increased aspartate aminotransferase level in 12 patients (1.6%), an increased alanine aminotransferase level in 11 patients (1.5%), peripheral sensory neuropathy in 11 patients (1.5%), and a decreased ejection fraction in 9 patients (1.2%).

Table 5: Grade 3-4 AEs: NCI-CTCAE Grade ≥ 3 AEs with at least 1% Incidence in either arm by Preferred Term and by Treatment Regimen (Safety Evaluable Patients) [4]*

Event	Trastuzumab Group (N = 720)	T-DM1 Group (N = 740)
		Number of patients (%)
Platelet count decreased	2 (0.3)	42 (5.7)
Neutrophil count decreased	5 (0.7)	9 (1.2)
Radiation-related skin injury	7 (1.0)	10 (1.4)
Hypertension	9 (1.3)	15 (2.0)

Peripheral sensory neuropathy	0	10 (1.4)
Hypokalemia	1 (0.1)	9 (1.2)
Fatigue	1 (0.1)	8 (1.1)
Anemia	1 (0.1)	8 (1.1)

*Constructed by Roche from [4, table 50]. Data cut off 25Jul2018

The most common adverse events of grade 3 or higher were a decreased platelet count in 5.7% of patients and hypertension in 2% in the T-DM1 group and hypertension in 1.2% and radiation-related skin injury in 1% in the trastuzumab group. Furthermore, grade 3 and 4 increased transaminases were reported in 1.5% of patients.

Serious adverse events occurred in 94 patients who received T-DM1 (12.7%) and 58 patients (8.1%) in the trastuzumab group. Adverse events leading to discontinuation of the trial drug occurred in 133 (18 %) patients in the T-DM1 group and 15 patients (2.1%) in the trastuzumab group. In the T-DM1 group, the most common adverse events leading to discontinuation of the drug were laboratory abnormalities (decreased platelet count in 4.2%, elevated blood bilirubin level in 2.6%, elevated aspartate aminotransferase level in 1.6% and elevated alanine aminotransferase level in 1.5%). The threshold for initiating a dose reduction due to liver abnormalities in KATHERINE were lower than previous metastatic studies due to FDA feedback [3]. Other adverse events leading to discontinuation were peripheral sensory neuropathy in 1.5% and decreased ejection fraction in 1.2%. One patient in the T-DM1 group who had a decreased platelet count died from an intracranial haemorrhage that occurred after a fall. The percentages of patients with haemorrhage of grade 3 or higher were similar in the T-DM1 group and the trastuzumab group (0.4% and 0.3%) [1, 3, 4].

Description of selected adverse events

This section is based on the SPC and EPAR for T-DM1 [1, 4] and SPC for Herceptin [27] covering adverse events seen in eBC in general. For AEs specifically from the KATHERINE trial, please also refer to appendix 10.5 and 10.6 for AEs (any grade) with at least 10% incidence in either treatment arm and the most common ($\geq 5\%$) AEs by treatment regimen in either arm (safety evaluable patients).

- **Thrombocytopenia** (i.e. decreased platelet count) is an identified risk for T-DM1 and was reported in 28.5% of patients in eBC clinical studies [1]. In the primary study analyses from the KATHERINE study, thrombocytopenia of any grade was reported in higher incidence in the T-DM1 arm vs. the trastuzumab arm (28.5% vs 2.4%). Thrombocytopenia was the most common SAE and Grade ≥ 3 AE in patients receiving T-DM1. In total 42 patients (5.7%) on the T-DM1 arm had Grade ≥ 3 platelet count decreased, of which 40 patients' events had resolved and two patients had recovering/resolving AEs. Thrombocytopenia was the most common adverse reaction leading to treatment discontinuation (4.2%), dose interruptions, and dose reductions [1, 4].
- **Haemorrhagic events** were reported in 29% of patients in eBC treated with T-DM1 [1]. In the KATHERINE study there was a higher incidence in the T-DM1 arm compared with the trastuzumab arm; however, the vast majority of AEs were Grade 1-2, and almost all resolved, and the increase was driven by low grade epistaxis. Two patients (0.3%) in the trastuzumab arm and three patients (0.4%) in the T-DM1 arm had at least one Grade ≥ 3 AE. A total of 4 patients (2 patients in each arm) were reported to have AEs resolved

at CCoD. In the T-DM1 arm, one patient had a Grade 5 event (haemorrhage intracranial). No other events of CNS haemorrhage were reported [1, 4].

- **Transaminases increased (AST/ALT)** were reported in 32.4% of patients treated with T-DM1 with eBC in clinical trials. Grade 3 and 4 increased transaminases were reported in 1.5% of patients with eBC. In general, the Grade ≥ 3 hepatic events were not associated with poor clinical outcome; subsequent follow-up values tended to show improvement to ranges allowing the patient to remain on study and continue to receive study treatment at the same or reduced dose [1].
- **Left ventricular dysfunction** occurred in 3.0% of patients treated with T-DM1 with eBC, with Grade 3 or 4 in 0.5% of patients. In the KATHERINE study, Cardiac event rates were low in both treatment arms. T-DM1 had a numerically lower rate of cardiac AEs and adjudicated cardiac events, compared with trastuzumab. T-DM1 could be administered for up to 14 cycles without evidence of significant cardiac toxicity or clinically significant LVEF decline, regardless of prior anthracycline therapy, with a numerically lower rate of cardiac AEs, compared with trastuzumab [1, 4].
- **Peripheral neuropathy** overall incidence was 32.3% and 10.3% for Grade ≥ 2 in patients treated with T-DM1 within eBC in clinical trials. In the KATHERINE study, the incidence was higher in the T-DM1 arm (32.3%) compared with the trastuzumab arm (16.9%). Peripheral sensory neuropathy of any grade was reported in 138 patients who received T-DM1 (18.6%) and 50 patients who received trastuzumab (6.9%); 103 of the 138 cases of sensory neuropathy in the T-DM1 group (74.6%) were reported by the investigators as being resolved at the data cut-off point. The majority of the events in the T-DM1 arm were of Grade 1 or 2 intensity. The proportion of patients who had Grade ≥ 3 events was numerically higher in the T-DM1 arm, 12 patients (1.6%) compared with 1 patient (0.1%) in the trastuzumab arm. Out of the 12 patients with Grade ≥ 3 AEs in the T-DM1 arm, 6 patients were reported to have their AEs resolved and 3 patients were recovering/resolving at CCoD [1, 26].
Updated data for peripheral neuropathy was presented by Untch et al at ESMO 2019 [25] showing that; baseline neuropathy was well balanced between treatment arms: T-DM1 = 22.7%; trastuzumab = 21.4%; that the incidence of peripheral neuropathy was higher with T-DM1, regardless of baseline neuropathy; that the resolution rate was similar in both arms, regardless of baseline neuropathy and finally that irrespective of study treatment, baseline neuropathy was associated with: Longer median peripheral neuropathy duration and lower rates of peripheral neuropathy resolution.
- **Hepatotoxicity** AEs reported from the KATHERINE study were consistent with prior experience: the majority of AEs were Grade 1-2, and were most commonly increases in ALT, AST and bilirubin. Overall, the rate of Grade 3-4 hepatotoxicity AEs was low in both treatment arms with a majority of the events being manageable and reversible. There were two events of nodular regenerative hyperplasia (NRH) identified from liver biopsies in the T-DM1 arm, which is also a known toxicity with T-DM1. No Hy's Law cases were identified [1, 4].
- **IRR/Hypersensitivity** (Type 1) incidence was higher in the T-DM1 arm (7.7%) compared with the trastuzumab arm (2.6%). Almost all events (98.8%) were of Grade 1 or 2. No AE of Grade 4 or 5 intensity was reported in either arm in the KATHERINE study [1].

- **Pulmonary toxicity** was numerically higher in the T-DM1 arm (2.8%) versus in the Herceptin arm (0.8%), including events of radiation pneumonitis and pneumonitis suggesting a small increase in risk of pulmonary toxicity when radiation and T-DM1 were given concurrently (according to protocol concurrent adjuvant radiotherapy with T-DM1 was permitted as part of standard of care treatment if indicated). The majority of these events were Grade 1-2 events that could be managed according to protocol-specified guidance, and all 3 Grade 3 events subsequently resolved at CCoD [1, 26]
- **Immunogenicity:** In the KATHERINE study, 3.7% (15/401) of 14 patients tested positive for anti-T-DM1 antibodies, of which 5 were also positive for neutralizing antibodies. Due to the low incidence of ADA, conclusions cannot be made on the impact of anti-T-DM1 antibodies on the pharmacokinetics, safety, and efficacy of T-DM1. There was no notable difference in the adverse event profiles between patients tested anti-drug antibody (ADA)-positive or those tested ADA negative. All patients tested ADA-positive completed 14 cycles of T-DM1. One patient, who tested ADA-positive and neutralizing antibody (NAb)-positive had a hypersensitivity SAE, which was Grade 3: this event had resolved by the CCoD [1, 26].

Summary of the safety profile for T-DM1 [1, 4]:

The safety of T-DM1 has been evaluated in 2,611 breast cancer patients in clinical studies (both metastatic and eBC) [4]. The most common serious adverse drug reactions (> 0.5% of patients) were:

- Haemorrhage, pyrexia, thrombocytopenia, dyspnoea, abdominal pain, musculoskeletal pain, and vomiting.

The most common adverse drug reactions ($\geq 25\%$) with T-DM1 were:

- Nausea, fatigue, musculoskeletal pain, haemorrhage, headache, transaminases increased, thrombocytopenia, and peripheral neuropathy. The majority of ADRs reported were of Grade 1 or 2 severity.

The most common National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) Grade ≥ 3 ADRs (> 2%) were:

- Thrombocytopenia, increased transaminases, anaemia, neutropenia, fatigue and hypokalaemia.

Summary of the safety profile for Herceptin (trastuzumab) [27]:

Amongst the most serious and/or common adverse reactions reported in trastuzumab usage (intravenous and subcutaneous formulations) to date are cardiac dysfunction, infusion-related reactions, haematotoxicity (in particular neutropenia), infections and pulmonary adverse reactions.

EMAs conclusion on safety [4]

The frequency and severity of T-DM1 specific AEs are increased in the eBC setting. In connection with the line extension for T-DM1 in the adjuvant setting the SPC for T-DM1 has been updated to inform healthcare professionals about the major safety risks derived from thrombocytopenia, haemorrhage and hepatotoxicity when considering adjuvant T-DM1 in patients with HER2+ eBC and residual invasive disease. Peripheral neuropathy is not a life-threatening symptom and reversible in most cases, but its much higher incidence from T-DM1 must be considered.

EMA concludes in the assessment report that the magnitude of clinical benefit of T-DM1 in the proposed patient population outweighs the observed safety concerns [4].

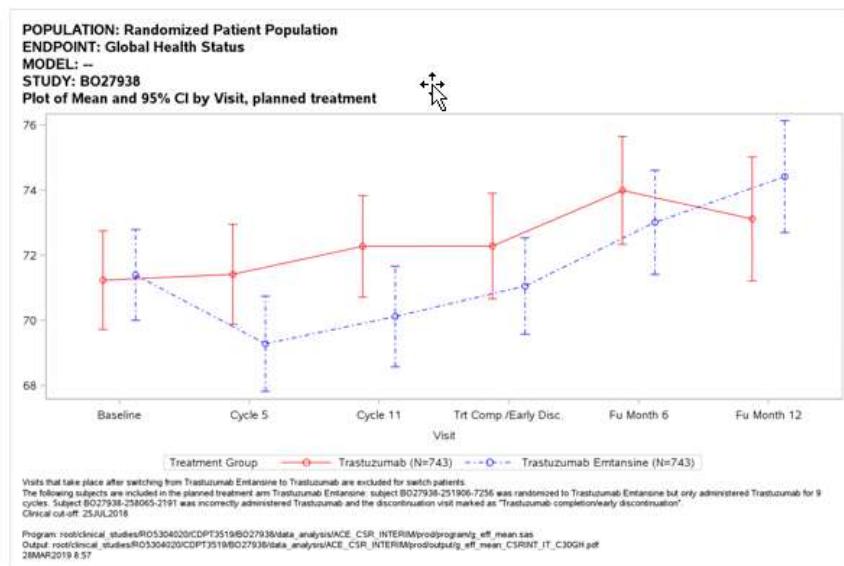
7.1.6 Quality of life – critical outcome

Data are available in the EPAR for T-DM1 [4] and in a poster presented by Schneeweiss et al. at ASCO 2019 [23].

Completion rates for EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-BR23 questionnaires were similar between the treatment arms throughout the study (consistently above 70%) [4].

Results: Across the GHS/HRQoL scale, all five functioning scales (physical, role, cognitive, emotional, social) measured by EORTC QLQ-C30, and all four functioning scales (body image, future prospect, sexual function, and sexual enjoyment) measured by EORTC QLQ-BR23, there were no clinically meaningful deterioration from baseline (defined as ≥ 10 points) in the population mean scores. These results suggest that on average, baseline global health status and functions were maintained over the course of the adjuvant treatment. Global health status from baseline and up to 12 months are shown in figure 6 [23].

Figure 6. Global health status from baseline to 12 months follow-up [23]*



*Constructed by Roche from [23]

Across all symptom scales measured by EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-BR23, there was no clinically meaningful deterioration from baseline in the population mean scores. The mean scores showed a numerical elevation over baseline on the symptom scales of appetite loss, constipation, pain, dyspnea, nausea/vomiting, insomnia, fatigue and systemic therapy side effects, but changes were small (<10 points) and the mean scores generally returned to baseline after end of study treatment. The exception was the "upset by hair loss" scale, which exhibited improvements in both arms in excess of 10 points at several occasions. The lack of meaningful differences suggests that T-DM1 was tolerated based on patients' scores on the symptom scales.

Between the treatment arms, when examined over the entire course of treatment, a higher proportion of patients in the T-DM1 arm experienced a clinically meaningful deterioration in role functioning (T-DM1: 49.2% vs. trastuzumab: 41.3%), appetite loss (38.1% vs. 27.6%), constipation (46.9% vs. 38.1%), fatigue (66.1% vs. 60.5%), nausea/vomiting (38.6% vs. 29.6%), and systemic therapy side effects (48.6% vs. 35.6%).

In contrast, a lower proportion of patients in the T-DM1 arm had clinically meaningful deterioration in diarrhea compared to the trastuzumab arm (21.7% vs. 27.1%) [4, 23], refer to table 6.

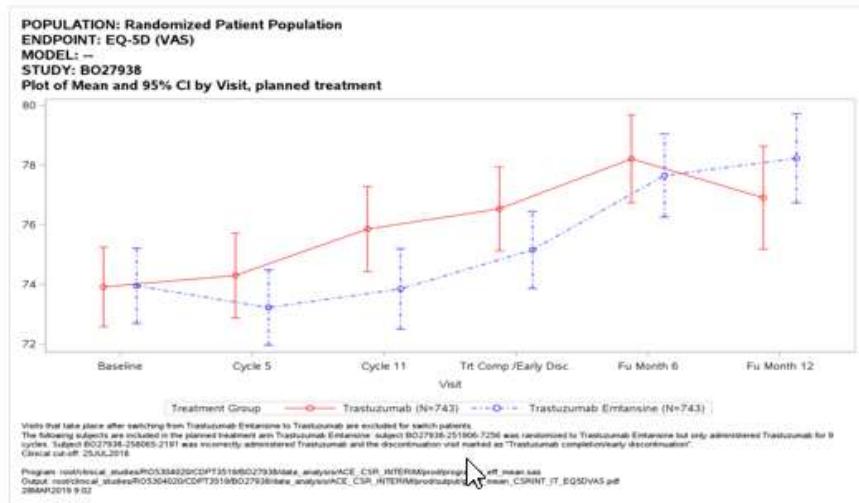
Table 6 Summary of Clinically Meaningful Deterioration in Certain QLQ-C30 and QLQ-BR23 Subscales (ITT Population) [4]*			
	Trastuzumab (n = 743)	T-DM1 (n = 743)	p-value (Chi-square)
Patients with a valid baseline and valid post baseline assessment	612	640	
EORTC QLQ-C30	No. of patients with a clinically meaningful deterioration (%)		
Global Health status/QoL	255 (41.7)	290 (45%)	0.1934
Functional subscales			
- Cognitive	346 (56.5%)	366 (60.3%)	0.1753
- Physical	206 (33.7%)	247 (38.6%)	0.0694
- Role	253 (41.3%)	315 (49.2%)	0.0051
EORTC QLQ-C30	No. patients with a clinically meaningful increase		
Symptom subscales			
- Appetite loss	169 (27.6)	244 (38.1%)	<0.0001
- Constipation	2333 (38.1)	300 (46.9%)	0.0016
- Diarrhea	166 (27.1%)	139 (21.7%)	0.0259
- Dyspnea	249 (40.7%)	286 (44.7%)	0.1525
- Fatigue	370 (60.5%)	423 (66.1%)	0.0386
- Nausea/vomiting	181 (29.6%)	247 (38.6%)	0.0008
- Insomnia	297 (48.5%)	313 (48.9%)	0.8939
- Pain	327 (53.4%)	372 (58.1%)	0.0946
EORTC QLQ-BR23	No patients with a clinically meaningful increase (%)		
Symptom subscales			
- Any hair loss	15 (34.1%)	12 (27.9%)	0.5331
- Systemic therapy side effects	217 (35.6%)	310 (48.6%)	<0.0001

* Constructed by Roche from [4, table 31]

While more patients in the T-DM1 arm reported clinically meaningful deterioration at some point in the study in several symptoms, by the 6-month follow-up assessment the proportion reporting clinically meaningful deterioration was similar in each arm. At this assessment, more patients in the T-DM1 arm still had a clinically meaningful deterioration in the role functioning (17% with T-DM1 and 11% with trastuzumab). Clinically meaningful deterioration in function and in certain symptoms by visit are presented in appendix 10.7 and 10.8 [4, 23].

EQ-5D (vas) is presented in figure 7 [26]

Figure 7. EQ-5D (VAS) from baseline to 12 months follow-up



Conclusion on quality of life: Baseline levels of functioning and HRQoL were maintained over the course of the treatment. Differences in global health status between arms did not exceed clinically meaningful thresholds. Despite a greater incidence of grade 3-4 AEs with T-DM1 compared to trastuzumab these AEs appeared to have a minimal impact on patient-reported quality of life and tolerability of treatment [23].

8 Other considerations

8.1 TNM stages

The protocol from the Danish Medicines Council specifies that: "... according to the DBCGs guidelines patients with HER2+ disease with stage T1N1 to T4N3 can be candidates for neoadjuvant treatment. This classification is very much correlated with the prognosis in the way that a patient with T1N0 is expected to have a better prognosis than a patient with T4N3 regardless of the response from neoadjuvant treatment. In the KATHERINE study patients with T1-T4 and N0-N3 were included. The Scientific Committee is concerned that the patients with the best prognosis potentially will receive too much treatment if T-DM1 becomes standard of care for the whole group. Therefore, the Scientific Committee wishes to see OS and IDFS data for every combination of T and N stages (clinical stages) from the KATHERINE study [2]".

Response to question:

Already published subgroup data for T and N subgroups are presented in appendix 10.4 and as previously stated the IDFS advantage from T-DM1 over trastuzumab is maintained across all the subgroups analysed.

In response to the question raised by the Scientific Committee one relevant update from the KATHERINE study presented at SABCS 2019 [28] have been identified.

An exploratory analysis of patients with cT1 cN0 tumors at presentation was reported at SABCS 2019 [28]. In patients with cT1 cN0 tumors (n=77) prior to neoadjuvant treatment, baseline characteristics were generally

well balanced between treatment arms. There were six IDFS events in this subgroup overall; all occurred in the trastuzumab group. No recurrence event has been identified in the 45 patients who received T-DM1. Because of the relatively low event rate and lack of events in the T-DM1 arm, a reliable time-to-event analysis could not be conducted. However, the lack of recurrence events in the 45 patients treated with adjuvant T-DM1 who originally presented with cT1 cN0 tumors suggests the efficacy of T-DM1 is maintained in this subset, warranting consideration of T-DM1 treatment in these patients [28].

From looking at the patient numbers in the subgroup analyses already performed (appendix 10.4) further analyses combining each T and N stage would result in very low patient numbers (and thereby events) and no conclusions could be drawn from this. Therefore, no further analyses from the KATHERINE study combining each T and N stage has been published at this point in time.

9 References

- [1] Kadcyla SPC December 16th 2019
- [2] The Danish Medicines Council Protocol v. 1.1 dated 14th February 2020
- [3] von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *The New England journal of medicine.* 2019;380(7):617-28 including supplementary material.
- [4] EPAR for Kadcyla dated 14 November 2019 (https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kadcyla-epar-h-c-2389-ii-0045-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
- [5] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01772472>
- [6] Borg A, Tandon AK, Sigurdsson H, Clark GM, Ferno M, Fuqua SA, et al. HER-2/neu amplification predicts poor survival in node-positive breast cancer. *Cancer research.* 1990;50(14):4332-7.
- [7] Brown M, Tsodikov A, Bauer KR, Parise CA, Caggiano V. The role of human epidermal growth factor receptor 2 in the survival of women with estrogen and progesterone receptor-negative, invasive breast cancer: the California Cancer Registry, 1999-2004. *Cancer.* 2008;112(4):737-47.
- [8] Curigliano G, Viale G, Bagnardi V, Fumagalli L, Locatelli M, Rotmensz N, et al. Clinical relevance of HER2 overexpression/amplification in patients with small tumor size and node-negative breast cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2009;27(34):5693-9.
- [9] Menard S, Fortis S, Castiglioni F, Agresti R, Balsari A. HER2 as a prognostic factor in breast cancer. *Oncology.* 2001;61 Suppl 2:67-72. Page 25 of 40
- [10] Ross JS, Fletcher JA. The HER-2/neu Oncogene in Breast Cancer: Prognostic Factor, Predictive Factor, and Target for Therapy. *The oncologist.* 1998;3(4):237-52.
- [11] 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. *The oncologist.* 2009;14(4):320-68.
- [12] Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD 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* 2017; 389(10075): 1195-205.
- [13] Asselain B, Barlow W, Bartlett J: Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomized trials. *Lancet Oncol.* 2018; 19(1): 27-39
- [14] F. Cardoso, S. Kyriakides, S. Ohno, F. Penault-Llorca, P. Poortmans, I. T. Rubio, S. Zackrisson & E. Senkus, on behalf of the ESMO Guidelines Committee: Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2019; 30: 1194-1220
- [15] https://www.dbcg.dk/images/PDF/Retningslinier/Kapitel_7_Neoadj_KT_ved_brystkræft_mhp._down-sizing_og_down-staging_04.10.2016.pdf

- [16] Gianni, L., Pienkowski, T., Im, Y.H., et al. (2016). "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* 17(6): 791-800.
- [17] Schneeweiss, A., Chia, S., Hickish, T., et al. (2018). "Long-term efficacy analysis of the randomised, phase II TRYphaena cardiac safety study: Evaluating pertuzumab and trastuzumab plus standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer." *Eur J Cancer* 89: 27-35.
- [18] Swain, S.M., Ewer, M.S., Viale, G., et al. (2018). "Pertuzumab, trastuzumab, and standard anthracycline- and taxane-based chemotherapy for the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive localized breast cancer (BERENICE): a phase II, open-label, multicenter, multinational cardiac safety study." *Ann Oncol* 29(3): 646-653.
- [19] Cortazar, P., Zhang, L., Untch, M., et al. (2014). "Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis." *Lancet* 384(9938): 164-172.
- [20] Gasol Cudos, A., Morales Murillo, S., Veas Rodriguez, J., et al. (2018). "Pathologic response as a strong predictor of survival irrespective of phenotype in early breast cancer." *Annals of Oncology* 29(suppl_8): mdy270.258-mdy270.258.
- [21] Von Minckwitz G, Untch M, Blohmer J-U, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, Gerber B, Eiermann W, Hilfrich J, Huober J, Jackisch C, Kaufmann M, Konecny GE, Denkert C, Nekljudova V, Mehta K, Loibl S (2012) Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 30: 1796–1804.
- [22] Verma, S., Miles, D., Gianni, L., et al. (2012). "Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer." *N Engl J Med* 367(19): 1783-1791.
- [23] Schneeweiss A, Loibl S, Mamounas EP, Minckwitz Gv, Mano MS, Untch M, et al. Patient-reported outcomes (PROs) from KATHERINE: A phase III study of adjuvant trastuzumab emtansine (T-DM1) versus trastuzumab (H) in patients (pts) with residual invasive disease after neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(15_suppl):513.
- [24] Hudis CA, Barlow WE, Costantino JP, et al. Proposal for standardized definitions for efficacy end points in adjuvant breast cancer trials: the STEEP system. *J Clin Oncol* 2007;25:2127-32.]
- [25] Untch M, Geyer C E, Huang C-S et al. Peripheral neuropathy, thrombocytopenia, and central nervous system recurrence: An update of the phase III KATHERINE trial of post neoadjuvant trastuzumab emtansine (T-DM1) or trastuzumab in patients with residual invasive HER2 positive breast cancer. *Annals of Oncology* (2019) 30 (suppl_5): v851-v934. 10.1093/annonc/mdz394
- [26] KATHERINE CSR, Roche data on file
- [27] Herceptin SPC August 28 2010
- [28] Mano M S, Loibl S, Amounas E P, von Minckwitz G Adjuvant Trastuzumab Emtansine (T-DM1) versus Trastuzumab in Patients with Residual Invasive Disease after Neoadjuvant Therapy for HER2-Positive Breast Cancer: Key Subgroup Analyses from the KATHERINE Trial. SABCS 2019, abstract 647

10 Appendices

Appendix 10.1: Literature search - Inclusion and exclusion criteria and PRISMA flow diagram

Appendix 10.2: Main characteristics of included study

Appendix 10.3: Results per study

Appendix 10.4: Subgroup analysis of IDFS, randomized Patient Population

Appendix 10.5: Adverse events of any grade with an incidence of at least 10% incidence in either treatment arm

Appendix 10.6: Most Common ($\geq 5\%$) Adverse Events by Treatment Regimen in either Arm (Safety Evaluable Patients)

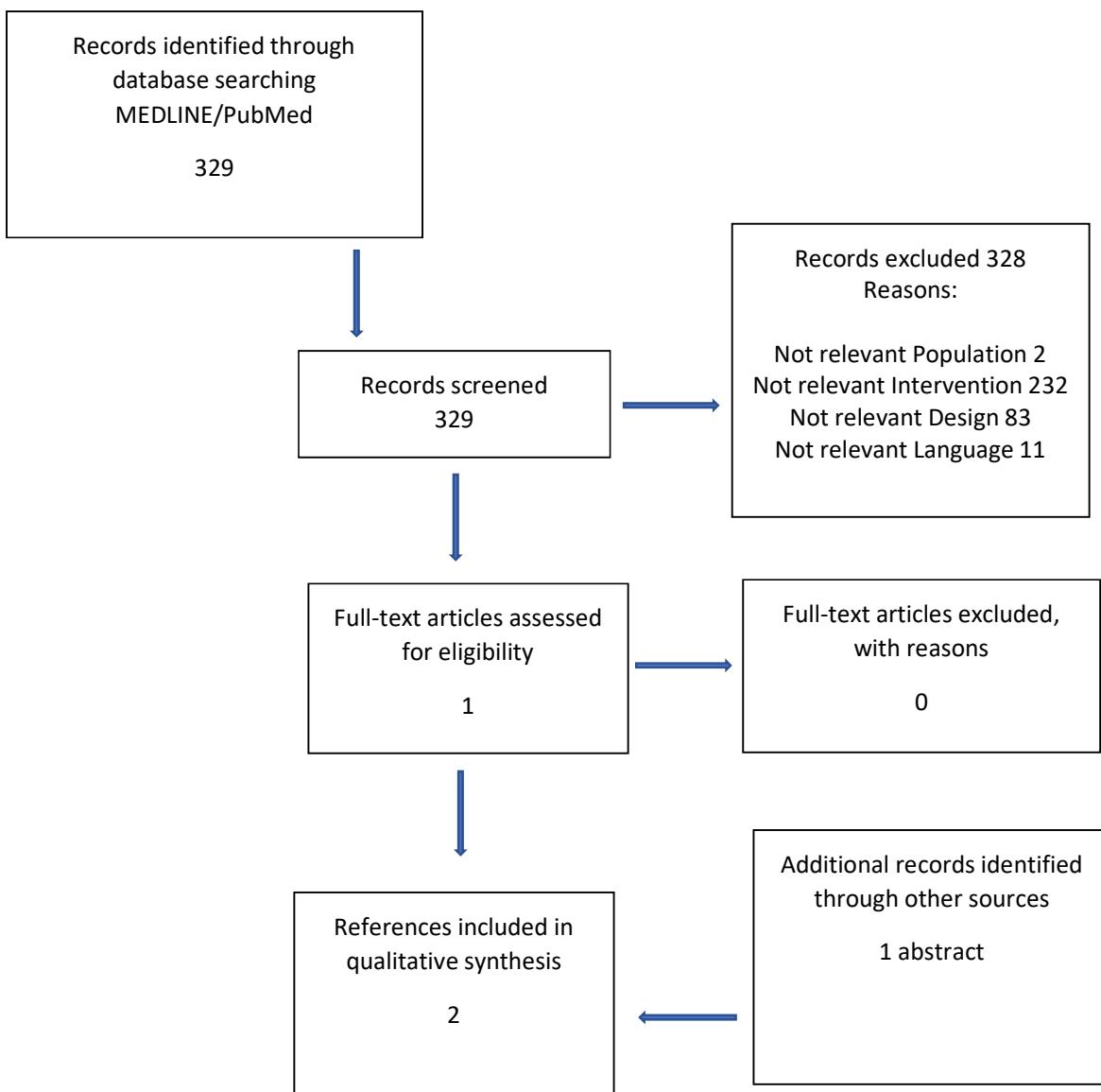
Appendix 10.7: Clinically meaningful deterioration in functions (cognitive, physical, role) and global health status/HRQoL by visit – EORTC QLQ-C30 – Study KATHERINE

Appendix 10.8: Clinically meaningful deterioration in certain symptoms by visit – EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-BR23 – Study KATHERINE

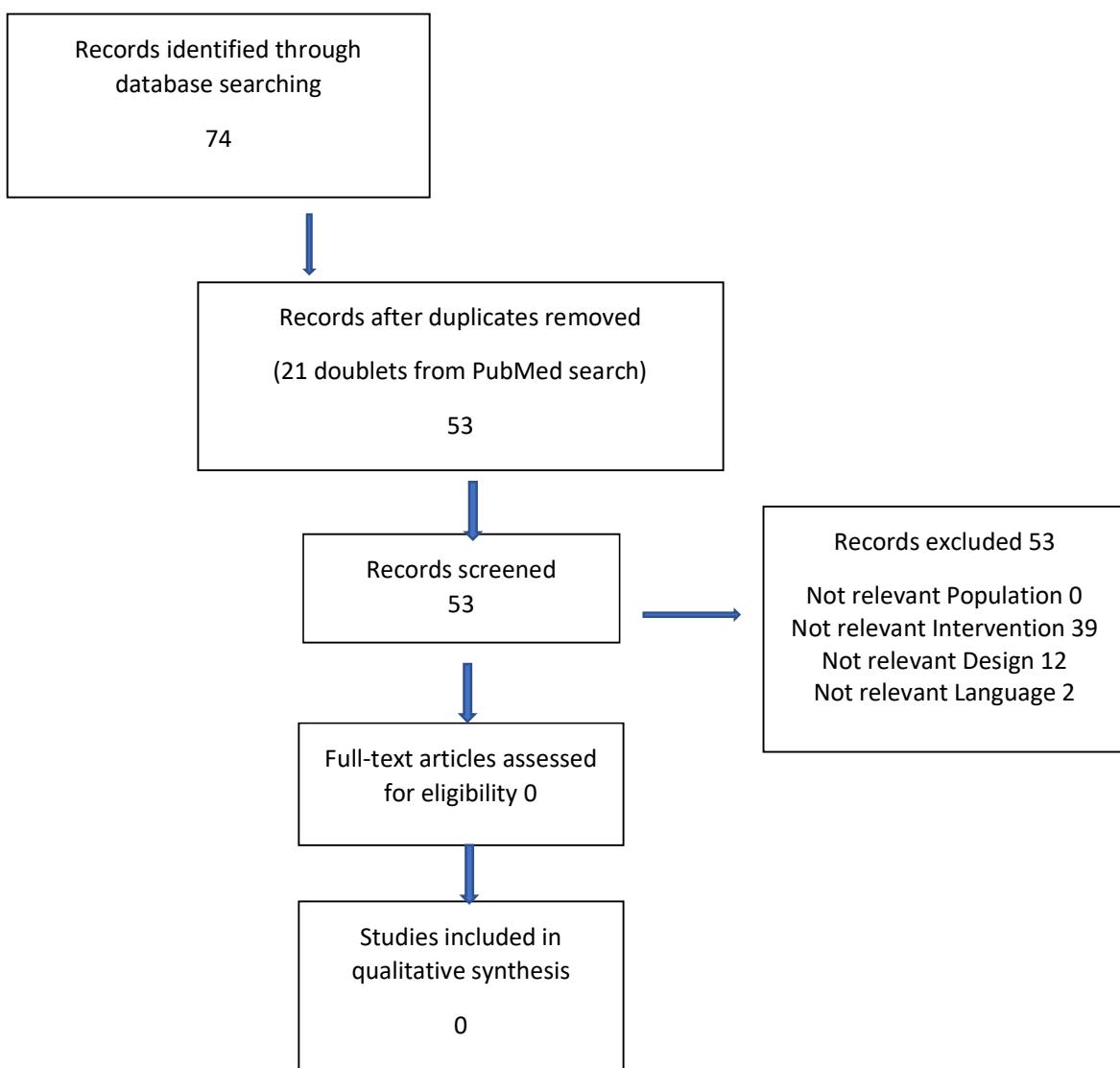
10.1 Literature search – Inclusion and exclusion criteria and PRISMA flow diagram

Table 7. Inclusion and exclusion criteria		
	Inclusion criteria	Exclusion criteria
Population	HER2+ breast cancer with invasive residual disease after neoadjuvant treatment	Other types of populations than the demanded ones
Intervention	Trastuzumab emtansine	Other types of intervention than the demanded ones
Comparators	Trastuzumab	
Outcomes	At least one relevant for protocol (OS, IDFS, AE, QoL)	Outcomes out of PICO scope
Design	Prospective, randomised clinical trials Full text only Including outcomes of relevance	Retrospective, observational, review Conference abstract Studies that do not report at least one of the critical or important effect measures
Language	English, Scandinavian	Other language
Publication date	Not specified	Not specified
Human/animal	Human only	Veterinary (not human)

PRISMA Flow Diagram MEDLINE via PubMed



PRISMA Flow Diagram CENTRAL via Cochrane Library



10.2 Main characteristics of included study

Table 8 Main study characteristics of KATHERINE [3]	
Trial name	A Study of Trastuzumab Emtansine Versus Trastuzumab as Adjuvant Therapy in Patients With HER2-Positive Breast Cancer Who Have Residual Tumor in the Breast or Axillary Lymph Nodes Following Preoperative Therapy (KATHERINE)
NCT number	01772472
Objective	The main purpose of this study is to evaluate the efficacy and safety of trastuzumab emtansine versus trastuzumab as adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer who have residual tumor present in the breast or axillary lymph nodes following preoperative therapy.
Publications – title, author, journal, year	Trastuzumab Emtansine for residual Invasive HER2-positive Breast Cancer Minckwitz et al, N Engl J Med, 2019
Study type and design	This is a randomized, multicentre, Open-label phase 3 clinical study in patients with HER2-Positive Primary Breast Cancer Who Have Residual Tumor Present Pathologically in the Breast or Axillary Lymph Nodes Following Preoperative Therapy
Follow-up time	The median duration of follow-up in the intention-to-treat population was 41.4 months (range, 0.1 to 62.7) in the Trastuzumab emtansine group and 40.9 months (range, 0.1 to 62.6) in the trastuzumab group. Primary analysis with data cutoff 25 July, 2018 [3]
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adult patient, \geq 18 years of age • HER2-positive breast cancer • Histologically confirmed invasive breast carcinoma • Clinical stage T1-4/N0-3/M0 at presentation (patients with T1a/bN0 tumors will not be eligible) • Completion of preoperative systemic chemotherapy and HER2-directed treatment consisting of at least 6 cycles of chemotherapy with a total duration of at least 16 weeks, including at least 9 weeks of trastuzumab and at least 9 weeks of taxane-based therapy • Adequate excision: surgical removal of all clinically evident disease in the breast and lymph nodes as specified in protocol • Pathological evidence of residual invasive carcinoma in the breast or axillary lymph nodes following completion of preoperative therapy • An interval of no more than 12 weeks between the date of surgery and the date of randomization • Known hormone-receptor status • Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status 0 or 1 • Adequate hematologic, renal and liver function • Screening Left ventricular ejection fraction (LVEF) \geq 50% on echocardiogram (ECHO) or multiple-gated acquisition (MUGA) after

	<p>receiving neoadjuvant chemotherapy and no decrease in LVEF by more than 15% absolute points from the pre-chemotherapy LVEF. Or, if pre-chemotherapy LVEF was not assessed, the screening LVEF must be \geq 55% after completion of neoadjuvant chemotherapy.</p> <ul style="list-style-type: none"> • For women who are not postmenopausal or surgically sterile: agreement to remain abstinent or use single or combined contraceptive methods that result in a failure rate of < 1% per year during the treatment period and for at least 7 months after the last dose of study drug • Documentation of hepatitis B virus and hepatitis C virus serology is required <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stage IV (metastatic) breast cancer • History of any prior (ipsi- or contralateral breast cancer except lobular carcinoma in situ • Evidence of clinically evident gross residual or recurrent disease following preoperative therapy and surgery • Progressive disease during preoperative systemic therapy • Treatment with any anti-cancer investigational drug within 28 days prior to commencing study treatment • History of other malignancy within the last 5 years except for appropriately treated carcinoma in situ of the cervix, non-melanoma skin carcinoma, Stage I uterine cancer, or other non-breast malignancies with a similar outcome to those mentioned above • Patients for whom radiotherapy would be recommended for breast cancer treatment but for whom it is contraindicated because of medical reasons • Current NCI CTCAE (Version 4.0) Grade \geq 2 peripheral neuropathy • History of exposure to the following cumulative doses of anthracyclines: Doxorubicin $>$ 240 mg/m²; Epirubicin or Liposomal Doxorubicin-Hydrochloride (Myocet®) $>$ 480 mg/m²; For other anthracyclines, exposure equivalent to doxorubicin $>$ 240 mg/m² • Cardiopulmonary dysfunction as defined by protocol • Prior treatment with trastuzumab emtansine • Current severe, uncontrolled systemic disease • Pregnant or lactating women • Any known active liver disease, e.g. due to HBV, HCV, autoimmune hepatic disorders, or sclerosing cholangitis • Concurrent serious uncontrolled infections requiring treatment or known infection with HIV • History of intolerance, including Grade 3 to 4 infusion reaction or hypersensitivity to trastuzumab or murine proteins or any components of the product
--	--

	All criteria according to clinicaltrials.gov		
Intervention	<p>Experimental drug: trastuzumab emtansine: 3.6 mg/kg intravenously every 3 weeks, 14 cycles (Patients who discontinued T-DM1 early because of toxic effects could complete 14 cycles of trial treatment with trastuzumab at the discretion of the investigator)</p> <p>Active comparator: trastuzumab: 6 mg/kg intravenously every 3 weeks, 14 cycles</p>		
Baseline characteristics	Population Median age, years (range) Female sex, n (%) Race or ethnic group, n (%) White 531 (71.5) Asian 64 (8.6) Black 19 (2.6) American Indian or Alaska native 50 (6.7) Multiple or unknown 79 (10.6) Clinical stage at presentation, n (%) Inoperable breast cancer§ 190 (25.6) Operable breast cancer¶ 553 (74.4) Hormone-receptor status, n (%) ER-negative and PR-negative or status unknown 203 (27.3) ER-positive, PR-positive, or both 540 (72.7) Previous use of anthracycline, n (%) Neoadjuvant HER2-targeted therapy, n (%) Trastuzumab alone 596 (80.2) Trastuzumab plus pertuzumab 139 (18.7) Trastuzumab plus other HER2-targeted therapy 8 (1.1) Primary tumour stage (at initial diagnosis), n (%) cT1 81 (10.9) cT2 389 (52.4) cT3 185 (24.9) cT4, cT4a, cT4b, cT4c 54 (7.3) cT4d 34 (4.6) cTX 0 Regional lymph node stage (at initial diagnosis), n (%) cN0 239 (32.2) cN1 370 (49.8) cN2 99 (13.3) cN3 33 (4.4) cNX 2 (0.3) Primary tumour stage (at definitive surgery), n (%) ypT0, ypT1a, ypT1b, ypT1mic, ypTis 306 (41.2)	Trastuzumab (n = 743) T-DM1 (n = 743) 49 (23-80) 740 (99.6) 551 (74.2) 65 (8.7) 21 (2.8) 36 (4.8) 70 (9.4) 185 (24.9) 558 (75.1) 209 (28.1) 534 (71.9) 579 (77.9) 600 (80.8) 133 (17.9) 10 (1.3) 99 (13.3) 365 (49.1) 177 (23.8) 59 (7.9) 43 (5.8) 0 237 (31.9) 385 (51.8) 75 (10.1) 43 (5.8) 3 (0.4) 331 (44.5)	

	ypT1, ypT1c ypT2 ypT3 ypT4 ypTX	184 (24.8) 185 (24.9) 57 (7.7) 10 (1.3) 1 (0.1)	175 (23.6) 174 (23.4) 51 (6.9) 12 (1.6) 0
	Regional lymph node stage (at definitive surgery), n (%)		
	ypN0 ypN1 ypN2 ypN3 ypNX	335 (45.1) 213 (28.7) 103 (13.9) 30 (4.0) 62 (8.3)	344 (46.3) 220 (29.6) 86 (11.6) 37 (5.0) 56 (7.5)
	ER, estrogen-receptor; PR, progesterone receptor; § Inoperable breast cancer was defined as tumor stage T4, nodal stage Nx, and metastasis stage M0 or tumor stage Tx, nodal stage N2 or N3, and metastasis stage M0. ¶ Operable breast cancer was defined as tumor stage T1 to T3, nodal stage N0 or N1, and metastasis stage M0. Other HER2-targeted agents were neratinib, dacomitinib, afatinib, and lapatinib.		
Primary and secondary endpoints	<p>Primary outcome measures:</p> <ul style="list-style-type: none"> Invasive Disease-free Survival (IDFS) [Time Frame: From randomization to data cut-off date of 25 July 2018 (approximately up to 64 months)] (IDFS event was defined as the first occurrence of one of the following events: <ul style="list-style-type: none"> Ipsilateral invasive breast tumor recurrence (i.e., an invasive breast cancer involving the same breast parenchyma as the original primary lesion) Ipsilateral local-regional invasive breast cancer recurrence (i.e., an invasive breast cancer in the axilla, regional lymph nodes, chest wall, and/or skin of the ipsilateral breast) Distant recurrence (i.e., evidence of breast cancer in any anatomic site - other than the two above mentioned sites) Death attributable to any cause Contralateral invasive breast cancer. <p>3-year IDFS event-free rate per randomized treatment arms in the ITT population were estimated using the Kaplan-Meier method and estimated the probability of a patient being event-free after 3 years after randomization.)</p> <p>Secondary outcome measures:</p> <ul style="list-style-type: none"> Invasive Disease-free Survival Including Second Primary Non-breast Cancer [Time Frame: From baseline up to 10 years] IDFS including second primary non-breast cancer was defined the same way as IDFS for the primary endpoint but including second primary non breast invasive cancer as an event (with the exception of non-melanoma skin cancers and carcinoma in situ (CIS) of any site). 3-year IDFS including second primary non-breast cancer event-free rates per treatment arm in the ITT population were estimated using the Kaplan-Meier method and estimated the probability of a patient being event-free after 3 years after randomization. 		

	<ul style="list-style-type: none"> • Disease-free Survival [Time Frame: From baseline up to 10 years] Disease-free survival was defined as the time between randomization and the date of the first occurrence of an invasive disease-free survival event including second primary non-breast cancer event or contralateral or ipsilateral DCIS. 3-year DFS event-free rates per randomized treatment arms in the ITT population were estimated using the Kaplan-Meier method and estimated the probability of a patient being event-free after 3 years after randomization. • Overall Survival (OS) [Time Frame: Baseline up to 10 years] Overall survival in the overall study population was defined as the time from the date of randomization to the date of death from any cause. 5 years OS event-free rate per randomized treatment arms in the ITT population were estimated using the Kaplan-Meier method and estimated the probability of a patient being event-free after 5 years after treatment. • Distant Recurrence-Free Interval (DRFI) [Time Frame: Baseline up to 10 years] DRFI was defined as the time between randomization and the date of distant breast cancer recurrence. 3 years DRFI event-free rate per randomized treatment arms in the ITT population were estimated using the Kaplan-Meier method and estimated the probability of a patient being event-free after 3 years after treatment. • Percentage of Participants With Adverse Events [Time Frame: From Day 1 to 30 days after last dose of study drug, up to the clinical cutoff date (approximately 64 months)] An adverse event is any untoward medical occurrence in a participant administered a pharmaceutical product and which does not necessarily have to have a causal relationship with the treatment. An adverse event can therefore be any unfavorable and unintended sign (including an abnormal laboratory finding, for example), symptom, or disease temporally associated with the use of a pharmaceutical product, whether or not considered related to the pharmaceutical product. Preexisting conditions which worsen during a study are also considered as adverse events. AEs, including AEs of Special Interest and AEs of Particular Interest, were reported based on the national cancer institute common terminology criteria for AEs, Version 4.0 (NCI-CTCAE, v4.0). Reported are the number of subjects with AEs, Grade 3-5 AEs, and Serious Adverse Events (SAEs). • Percentage of Participants With Cardiac Dysfunction [Time Frame: From baseline up to 10 years] Cardiac events were reported based on the NCI-CTCAE, v4.0. • Change From Baseline of Functional Scales, Symptom Scales and Single Items in European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire - Core 30 (QLQ-C30)
--	---

	<p>[Time Frame: Baseline, Cycle 5, 11, Follow-up (FU) Month 6, Follow-up Month 12]</p> <p>The EORTC QLQ-C30 included global health status, functional scales (physical, role, emotional, cognitive, and social), symptom scales (fatigue, nausea/vomiting, and pain) and single items (dyspnoea, insomnia, appetite loss, constipation, diarrhea, and financial difficulties). Most questions used a 4-point scale (1 'Not at all' to 4 'Very much'; 2 questions used 7-point scale [1 'very poor' to 7 'Excellent']). Scores were averaged and transformed to 0 - 100 scale, whereby higher scores indicate greater functioning, greater quality of life, or a greater degree of symptoms, with changes of 5 - 10 points considered to be a minimally important difference to participants. A positive value means an increase, while a negative value means a decrease, in score at the indicated time-point relative to the score at baseline (Cycle 1, Day 1).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Change From Baseline of Four Functioning Scales and Four Symptom Scales in European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire - Breast Cancer (QLQ-BR23) <p>[Time Frame: Baseline, Cycle 5, 11, Follow-up Month 6, Follow-up Month 12]</p> <p>EORTC-QLQ-BR23 is a 23-item breast cancer-specific companion module to the EORTC-QLQ-C30 and consists of four functional scales (body image, sexual enjoyment, sexual functioning, future perspective [FP]) and four symptom scales (systemic side effects [SE], upset by hair loss, arm symptoms, breast symptoms). Questions used 4-point scale (1=not at all, 2=a little, 3=quite a bit, 4=very much). Scores averaged and transformed to 0-100 scale. High score for functional scale indicated high/better level of functioning/healthy functioning. Higher scores for symptom scales represent higher levels of symptoms/problems. For functional scales, positive change from baseline indicated deterioration in quality of life (QOL) and negative change from baseline indicated an improvement in QOL. For symptom scales, positive change from baseline indicated an improvement in quality of life (QOL) and negative change from baseline indicated a deterioration in QOL.</p> <p>A total of 10 secondary endpoints are described at clinicaltrials.gov</p>
Method of analysis	<p>The primary end point, invasive disease-free survival, was defined as the time from randomization until the date of the first occurrence of one of the following events (hereafter referred to as invasive-disease events): recurrence of ipsilateral invasive breast tumor, recurrence of ipsilateral locoregional invasive breast cancer, contralateral invasive breast cancer, a distant disease recurrence, or death from any cause. The standardized definitions for efficacy end points (STEEP criteria) also include second primary nonbreast cancer as an invasive-disease event,[22] so this larger definition of invasive-disease events plus second primary nonbreast cancer was used as a secondary end point. Other secondary end points included disease-free survival (including noninvasive breast cancers), overall survival, distant recurrence-free survival, and safety.</p>

	<p>The primary analysis was based on the intention-to-treat population. An unstratified logrank test was used to compare invasive disease– free survival between the two treatment groups, as prespecified in the statistical analysis plan, because the smallest subgroup had fewer than five patients in either group. A Cox proportional hazards model was used to estimate the hazard ratio and its 95% confidence interval. The percentage of patients who would be free of invasive disease at 3 years in each treatment group was estimated with the Kaplan–Meier method. Data from patients who did not have a documented event were censored at the date the patient was last known to be alive and event-free.</p> <p>The first interim analysis of overall survival was planned to occur if the interim analysis of invasive disease–free survival crossed the prespecified boundary. The overall type I error is controlled at 0.05 for the overall survival analysis with the use of the Lan–DeMets alpha-spending function with an O’Brien–Fleming boundary. Three additional overall survival analyses are planned: an interim analysis at the time of the final invasive disease–free survival analysis (when approximately 384 events have occurred), an interim analysis when approximately 279 deaths have occurred, and a final analysis when approximately 367 deaths have occurred. The safety analysis included all the patients who received at least one dose of a trial drug. Cardiac events and potential cases of hepatic dysfunction were adjudicated by an independent clinical-events committee. Cardiac events were defined as death from a cardiac cause or heart failure of NYHA class III or IV, with a decrease in the left ventricular ejection fraction of at least 10 percentage points from baseline to a value of less than 50%. These events were summarized according to treatment group.</p>
Subgroup analyses	<p>The KATHERINE study was only powered for IDFS in the ITT population. Subgroup analyses of IDFS are presented in appendix 10.4 and were performed based on:</p> <p>Clinical stage at presentation</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inoperable breast cancer - Operable breast cancer <p>Hormone-receptor status</p> <ul style="list-style-type: none"> - Negative (ER-negative and progesterone-receptor – negative or unknown) - Positive (ER-positive, progesterone-receptor – positive, or both) <p>Preoperative HER2-directed therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> - Trastuzumab alone - Trastuzumab plus additional HER2-directed agent or agents <p>Pathological nodal status after preoperative therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> - Node-positive - Node-negative or NE <p>Primary Tumor Stage (at initial diagnosis)</p> <ul style="list-style-type: none"> - cT1 - cT2 - cT3 - cT4, cT4a, cT4b, cT4c - cT4s <p>Regional Lymph Node stage</p> <ul style="list-style-type: none"> - cN0

	<ul style="list-style-type: none">- cN1- cN2- cN3- cNX <p>Primary tumor stage at definitive surgery</p> <ul style="list-style-type: none">- ypT0, ypT1a, ypT1b, ypT1mic, ypTis- ypT1, ypT1c- ypT2- ypT3- ypT4 <p>Regional lymph-node stage at definitive surgery</p> <ul style="list-style-type: none">- ypN0- ypN1- ypN2- ypN3- ypNX
--	--

10.3 Results per study

Table 9. Results from KATHERINE

Trial name:	A Study of Trastuzumab Emtansine Versus Trastuzumab as Adjuvant Therapy in Patients With HER2-Positive Breast Cancer Who Have Residual Tumor in the Breast or Axillary Lymph Nodes Following Preoperative Therapy (KATHERINE)									
Results published in:	1) EPAR, T-DM1 2) Minckwitz NEJM 2019 3) SPC, T-DM1 4) Medcalc calculations using: https://www.medcalc.org/calc/comparison_of_proportions.php 5) Medcalc calculations using: https://www.medcalc.org/calc/relative_risk.php									
NCT number:	01772472									
Efficacy outcomes, ITT population										
Outcome	Study arm	N (patients with event)	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	Hazard ratio	95% CI	P value	
5-year event-free rate, OS (critical outcome)	T-DM1	743 (42)	92.09 (89.44-94.74) ¹	5.30	NA	NA	0.70 ^[1, 2, 3]	0.47, 1.05 ^[2, 3]	P=0.0848 ^[2, 3]	The survival rates are derived from the Kaplan-Meier estimates. HR estimated by Cox-regression. The P value for the boundary for significance in this prespecified interim analysis was less than 0.000032, corresponding to a hazard ratio of less than 0.43.
	Trastuzumab	743 (56)	86.79 (80.95-92.63) ¹							
3-year event-free rate, OS	T-DM1	743 (42)	95.18 (93.58, 96.79) ¹	1.59	NA	NA				
	Trastuzumab	743 (56)	93.59 (91.71, 95.47) ¹							

3-year event-free rate (IDFS) (important outcome)	T-DM1 Trastuzumab	743 (91) 743 (165)	88.27 (85.81; 90.72) ^[1,2] 77.02 (73.78; 80.26) ^[1,2]	11.25 NA NA	0.50 ^[1,2] 0.39- 0.64 ^[2]	P<0.0001 ^[2]	The IDFS rates are derived from the Kaplan–Meier estimates. The HR is based on a Cox proportional hazards model with adjustment for stratification, and study arm.
Adverse Events, Safety population⁽¹⁾							
Outcome	Study arm	N (patients with event)	Result, n	Estimated absolute difference in effect	Estimated relative difference in effect	Description of methods used for estimation	
Proportion of patients experiencing grade 3-4 related adverse events, % (critical outcome)	T-DM1 Trastuzumab	740 (100) [^] 720 (18) [^]	13.5% 2.5%	Difference 11.0 8.32 to 13.80 ^[4] <0.0001 ^[4]	95% CI 5.41 ^[5] 3.31 to 8.83 ^[5] <0.0001 ^[5]	P value The absolute difference is calculated using the "N-1" Chi-squared test*. The 95% confidence interval is calculated according to the recommended method** The relative risk, its standard error and the 95% confidence interval are calculated according to standard methods.***	Relative risk The relative risk, its standard error and the 95% confidence interval are calculated according to standard methods.***
Proportion of patients experiencing grade 3-4 adverse events, % (critical outcome)	T-DM1 Trastuzumab	740 (190) ^{#†} 720 (111) [#]	25.7 % 15.4 %	Difference 10.3 6.17 to 14.40 ^[4] <0.0001 ^[4]	95% CI 1.67 ^[5] 1.35 to 2.06 ^[5] <0.0001 ^[5]	P value The absolute difference is calculated using the "N-1" Chi-squared test*. The 95% confidence interval is calculated according to the recommended method** The relative risk, its standard error and the 95% confidence interval are calculated according to standard methods.***	Relative risk The relative risk, its standard error and the 95% confidence interval are calculated according to standard methods.***

Health-related quality of life, ITT population										
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	Hazard ratio	95% CI	P value	
EORTC-QLQ-C30 or EORTC-QLQ-BR23 (critical outcome)	T-DM1	185	NA							See narrative description Section 7.1.6
EQ-5D (critical outcome)	Trastuzumab	184	NA							See narrative description Section 7.1.6

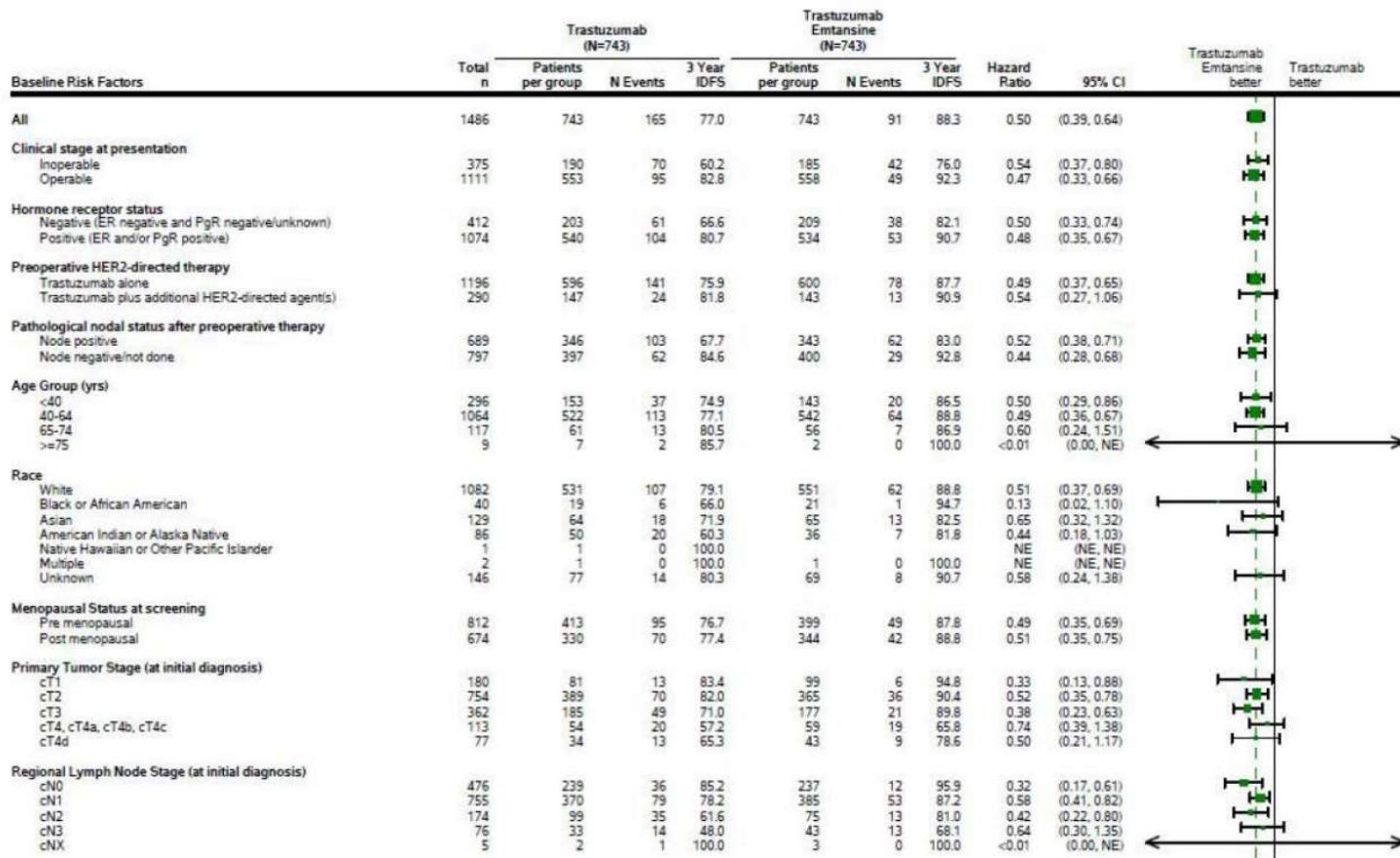
* Campbell I (2007) Chi-squared and Fisher-Irwin tests of two-by-two tables with small sample recommendations. Statistics in Medicine 26:3661-3675, Richardson JTE (2011) The analysis of 2 x 2 contingency tables - Yet again. Statistics in Medicine 30:890 ** Altman DG, Machin D, Bryant TN, Gardner MJ (Eds) (2000) Statistics with confidence, 2nd ed. BMJ Books. (p. 49) *** Altman DG (1991) Practical statistics for medical research. London: Chapman and Hall.

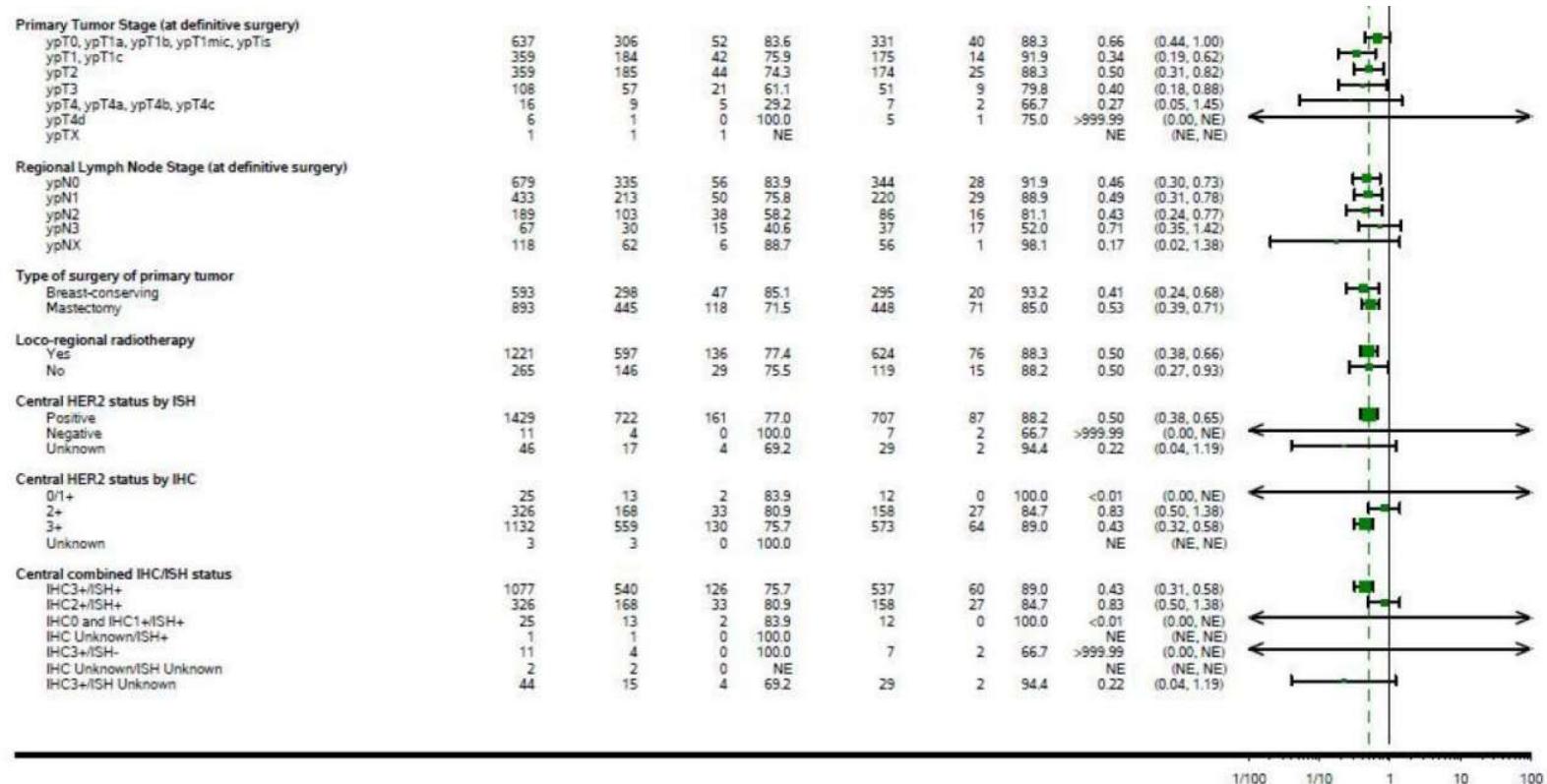
#Listed are adverse events with an onset that occurred from the first dose of any trial treatment through 30 days after the final dose of trial treatment and adverse events with an onset in the follow-up period that were determined by the investigators to be related to the trial drug or trial procedure. Patients may have had more than one adverse event.

† One patient with a platelet count of 55,000 per cubic millimeter fell at home and died of an intracranial hemorrhage.

10.4 Subgroup analysis of IDFS, randomized Patient Population

Figure 8. Subgroup analysis of IDFS, randomized Patient Population [figure 8 in 4]





10.5 AEs (any grade) with at least 10% incidence in either treatment arm*

Table 10. Adverse Events (Any Grade) With at Least 10% Incidence in Either Treatment Arm*

Adverse Event	Trastuzumab (n=720)				T-DM1 (n = 740)			
	No. of patients (%)							
	Any grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3 †	Any grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3 †
Fatigue	243 (33.8)	189 (26.3)	53 (7.4)	1 (0.1)	366 (49.5)	247 (33.4)	111 (15.0)	8 (1.1)
Nausea	94 (13.1)	74 (10.3)	18 (2.5)	2 (0.3)	308 (41.6)	244 (33.0)	60 (8.1)	4 (0.5)
Platelet count decreased†	17 (2.4)	14 (1.9)	1 (0.1)	1 (0.1)	211 (28.5)	105 (14.2)	64 (8.6)	27 (3.6)
Aspartate aminotransferase increased	40 (5.6)	36 (5.0)	2 (0.3)	2 (0.3)	210 (28.4)	171 (23.1)	35 (4.7)	4 (0.5)
Headache	122 (16.9)	94 (13.1)	27 (3.8)	1 (0.1)	210 (28.4)	165 (22.3)	45 (6.1)	0
Arthralgia	148 (20.6)	114 (15.8)	34 (4.7)	0	192 (25.9)	143 (19.3)	48 (6.5)	1 (0.1)
Radiation skin injury	199 (27.6)	121 (16.8)	71 (9.9)	7 (1.0)	188 (25.4)	98 (13.2)	80 (10.8)	10 (1.4)
Alanine aminotransferase increased	41 (5.7)	35 (4.9)	4 (0.6)	2 (0.3)	171 (23.1)	136 (18.4)	32 (4.3)	3 (0.4)
Epistaxis	25 (3.5)	24 (3.3)	1 (0.1)	0	159 (21.5)	143 (19.3)	16 (2.2)	0
Peripheral sensory neuropathy	50 (6.9)	39 (5.4)	11 (1.5)	0	138 (18.6)	90 (12.2)	38 (5.1)	10 (1.4)
Constipation	59 (8.2)	51 (7.1)	8 (1.1)	0	126 (17.0)	105 (14.2)	20 (2.7)	1 (0.1)
Myalgia	80 (11.1)	64 (8.9)	16 (2.2)	0	114 (15.4)	84 (11.4)	27 (3.6)	3 (0.4)
Vomiting	37 (5.1)	25 (3.5)	10 (1.4)	2 (0.3)	108 (14.6)	80 (10.8)	24 (3.2)	4 (0.5)
Insomnia	86 (11.9)	64 (8.9)	21 (2.9)	1 (0.1)	101 (13.6)	80 (10.8)	21 (2.8)	0
Cough	86 (11.9)	71 (9.9)	15 (2.1)	0	100 (13.5)	81 (10.9)	18 (2.4)	1 (0.1)
Dry mouth	9 (1.3)	9 (1.3)	0	0	100 (13.5)	92 (12.4)	7 (0.9)	1 (0.1)
Influenza-like illness	87 (12.1)	70 (9.7)	16 (2.2)	1 (0.1)	100 (13.5)	81 (10.9)	19 (2.6)	0
Pain	92 (12.8)	73 (10.1)	19 (2.6)	0	93 (12.6)	72 (9.7)	21 (2.8)	0
Diarrhea	90 (12.5)	61 (8.5)	27 (3.8)	2 (0.3)	91 (12.3)	64 (8.6)	21 (2.8)	6 (0.8)
Pain in extremity	70 (9.7)	52 (7.2)	15 (2.1)	3 (0.4)	86 (11.6)	68 (9.2)	18 (2.4)	0

Final Application v.1.1 eBC Kadcyla (trastuzumab emtansine, T-DM1)

Date of submission: 25/3 2020

Page 45 of 51

Stomatitis	27 (3.8)	21 (2.9)	5 (0.7)	1 (0.1)	80 (10.8)	66 (8.9)	13 (1.8)	1 (0.1)
Pyrexia	29 (4.0)	25 (3.5)	4 (0.6)	0	77 (10.4)	67 (9.1)	10 (1.4)	0
Anemia	60 (8.3)	54 (7.5)	5 (0.7)	1 (0.1)	74 (10.0)	47 (6.4)	19 (2.6)	8 (1.1)

[†]All adverse events listed were grade 3 except for platelet count decreased which includes 0.1% grade 4 in the trastuzumab arm and 2.0% grade 4 in the T-DM1 arm.

*constructed by Roche from [3, supplementary material].

10.6 Most common ($\geq 5\%$) AEs by treatment regimen in either arm

Table 11. Most Common ($\geq 5\%$) Adverse Events by Treatment Regimen in either Arm (Safety Evaluable Patients)*		
	Trastuzumab (N=720)	T-DM1 (N = 740)
Total number of patients with at least one adverse	634 (88.1%)	719 (97.2%)
Total number of events	3339	5976
Fatigue	243 (33.8%)	366 (49.5%)
Nausea	94 (13.1%)	308 (41.6%)
Radiation skin injury	199 (27.6%)	188 (25.4%)
Arthralgia	148 (20.6%)	192 (25.9%)
Headache	122 (16.9%)	210 (28.4%)
Aspartate Aminotransferase increased	40 (5.6%)	210 (28.4%)
Hot flush	146 (20.3%)	95 (12.8%)
Platelet count decreased	17 (2.4%)	211 (28.5%)
Alanine Aminotransferase increased	41 (5.7%)	171 (23.1%)
Myalgia	80 (11.1%)	114 (15.4%)
Peripheral sensory neuropathy	50 (6.9%)	138 (18.6%)
Influenza like illness	87 (12.1%)	100 (13.5%)
Insomnia	86 (11.9%)	101 (13.6%)
Cough	86 (11.9%)	100 (13.5%)
Constipation	59 (8.2%)	126 (17.0%)
Pain	92 (12.8%)	93 (12.6%)
Epistasis	25 (3.5%)	159 (21.5%)
Diarrhoea	90 (12.5%)	91 (12.3%)
Pain in extremity	70 (9.7%)	86 (11.6%)
Vomiting	37 (5.1%)	108 (14.6%)
Anaemia	60 (8.3%)	74 (10.0%)
Dizziness	57 (7.9%)	70 (9.5%)
Back Pain	66 (9.2%)	53 (7.2%)
Dyspnoea	53 (7.4%)	62 (8.4%)
Upper respiratory tract infection	53 (7.4%)	58 (7.8%)
Dry mouth	9 (1.3%)	100 (13.5%)
Stomatitis	27 (3.8%)	80 (10.8%)
Pyrexia	29 (4.0%)	77 (10.4%)
Urinary tract infection	39 (5.4%)	65 (8.8%)
White blood cell count decreased	42 (5.8%)	61 (8.2%)
Parasthesia	41 (5.7%)	60 (8.1%)
Abdominal pain	42 (5.8%)	58 (7.8%)
Neutrophil count decreased	36 (5.0%)	61 (8.2%)
Breast pain	42 (5.8%)	53 (7.2%)
Pruritus	42 (5.8%)	51 (6.9%)
Bone pain	35 (4.9%)	52 (7.0%)
Depression	44 (6.1%)	41 (5.5%)
Lymphoedema	48 (6.7%)	37 (5.0%)

Dry skin	36 (5.0%)	48 (6.5%)
Oedema Peripheral	52 (7.2%)	29 (3.9%)
Decreased appetite	16 (2.2%)	62 (8.4%)
Muscle spasms	45 (6.3%)	33 (4.5%)
Hypertension	35 (4.9%)	42 (5.7%)
Blood alkaline phosphatase increased	13 (1.8%)	61 (8.2%)
Dysgeusia	11 (1.5%)	60 (8.1%)
Anxiety	42 (5.8%)	28 (3.8%)
Oropharyngeal pain	33 (4.6%)	37 (5.0%)
Rash maculo-papular	26 (3.6%)	42 (5.7%)
Hypokalaemia	14 (1.9%)	48 (6.5%)
Dermatitis acneiform	21 (2.9%)	39 (5.3%)
Lacrimation increased	13 (1.8%)	41 (5.5%)
Chills	14 (1.9%)	39 (5.3%)
Blood bilirubin increased	2 (0.3%)	49 (6.6%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0. Percentages are based on N in the column headings. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. Table includes all AEs during treatment period to 30 days post last dose and AEs related to study treatment or study procedures in the follow up period.

*constructed by Roche from EPAR Table 48 [4]. Data cut off 25Jul2018

10.7 Clinically meaningful deterioration in functions (cognitive, physical, role) and global health status/HRQoL by visit – EORTC QLQ-C30 – Study KATHERINE

Table 12: Clinically meaningful deterioration in functions (cognitive, physical, role) and global health status/HRQoL by visit – EORTC QLQ-C30 – Study KATHERINE

Clinically Meaningful Deterioration in functions - EORTC QLQ-C30 and QLQ-BR23, by Visit,
 Randomized Patient Population
 Protocol: BO17938 Status: FINAL
 Snapshot Date: 12SEP2018 Clinical Cut-Off Date: 25JUL2018

Parameter Timepoint	Trastuzumab (N=743)	Trastuzumab Emtansine (N=743)
Cognitive Functioning		
n ^a	612 (100.0%)	640 (100.0%)
Cycle 5	177 (28.9%)	187 (29.2%)
Cycle 11	182 (29.7%)	181 (28.3%)
Trastuzumab completion/early discontinuation	190 (31.0%)	19 (3.0%)
Trastuzumab emtansine completion/early discontinuation	0	183 (28.6%)
Follow-up Month 6	147 (24.0%)	182 (28.4%)
Follow-up Month 12	127 (20.8%)	173 (27.0%)
Physical Functioning		
n ^a	612 (100.0%)	640 (100.0%)
Cycle 5	98 (16.0%)	115 (18.1%)
Cycle 11	73 (11.8%)	106 (16.6%)
Trastuzumab completion/early discontinuation	91 (14.9%)	8 (1.3%)
Trastuzumab emtansine completion/early discontinuation	0	112 (17.5%)
Follow-up Month 6	61 (10.0%)	78 (12.2%)
Follow-up Month 12	59 (9.6%)	81 (12.7%)
Global Health Status / QoL		
n ^a	612 (100.0%)	640 (100.0%)
Cycle 5	116 (19.0%)	140 (21.9%)
Cycle 11	91 (14.9%)	132 (20.6%)
Trastuzumab completion/early discontinuation	112 (18.3%)	8 (1.3%)
Trastuzumab emtansine completion/early discontinuation	0	114 (17.5%)
Follow-up Month 6	82 (13.4%)	93 (14.5%)
Follow-up Month 12	60 (9.8%)	82 (12.0%)
Role Functioning		
n ^a	612 (100.0%)	640 (100.0%)
Cycle 5	133 (21.7%)	169 (26.4%)
Cycle 11	110 (18.0%)	140 (21.9%)
Trastuzumab completion/early discontinuation	122 (19.9%)	13 (2.0%)
Trastuzumab emtansine completion/early discontinuation	0	129 (20.2%)
Follow-up Month 6	67 (10.9%)	107 (16.7%)
Follow-up Month 12	70 (11.4%)	93 (14.5%)

^an = number of patients with baseline and at least one post-baseline assessment in the period.

Physical function and physical well-being increase or + points in cognitive function and decrease or - points in Role function.

10.8 Clinically meaningful deterioration in certain symptoms by visit – EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-BR23 – Study KATHERINE

Table 13. Clinically meaningful deterioration in certain symptoms by visit – EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-BR23 – Study KATHERINE [table 30 in 4]

Clinically Meaningful Increase in symptoms - EORTC QLQ-C30 and QLQ-BR23, by Visit, Randomized Patient Population
 Protocol: BO27938 Status: FINAL
 Snapshot Date: 12SEP2018 Clinical Cut-Off Date: 25JUL2018

Parameter Timepoint	Trastuzumab (N=743)	Trastuzumab Emtansine (N=743)
Appetite Loss		
n*	612 (100.0%)	640 (100.0%)
Cycle 5	65 (10.6%)	134 (20.9%)
Cycle 11	53 (8.7%)	84 (13.1%)
Trastuzumab completion/early discontinuation	58 (9.5%)	5 (0.8%)
Trastuzumab emtansine completion/early discontinuation	0	96 (15.0%)
Follow-up Month 6	34 (5.6%)	45 (7.0%)
Follow-up Month 12	44 (7.2%)	39 (6.1%)
Any Hair Loss		
n*	44 (100.0%)	43 (100.0%)
Cycle 5	3 (6.8%)	3 (7.0%)
Cycle 11	2 (4.5%)	2 (4.7%)
Trastuzumab completion/early discontinuation	4 (9.1%)	0
Trastuzumab emtansine completion/early discontinuation	0	4 (9.3%)
Follow-up Month 6	7 (15.9%)	4 (9.3%)
Follow-up Month 12	8 (18.2%)	5 (11.6%)
Systemic Therapy Side Effects		
n*	610 (100.0%)	638 (100.0%)
Cycle 5	82 (13.4%)	166 (26.0%)
Cycle 11	78 (12.8%)	153 (24.0%)
Trastuzumab completion/early discontinuation	94 (15.4%)	6 (0.9%)
Trastuzumab emtansine completion/early discontinuation	0	139 (21.8%)
Follow-up Month 6	82 (13.4%)	88 (13.8%)
Follow-up Month 12	75 (12.3%)	91 (14.3%)
Diarrhoea		
n*	612 (100.0%)	640 (100.0%)
Cycle 5	63 (10.3%)	53 (8.3%)
Cycle 11	69 (11.3%)	35 (5.5%)
Trastuzumab completion/early discontinuation	56 (9.2%)	9 (1.4%)
Trastuzumab emtansine completion/early discontinuation	0	31 (4.8%)
Follow-up Month 6	35 (5.7%)	42 (6.6%)
Follow-up Month 12	37 (6.0%)	42 (6.6%)
Dyspnea		
n*	612 (100.0%)	640 (100.0%)
Cycle 5	112 (18.3%)	132 (20.6%)
Cycle 11	102 (16.7%)	96 (15.0%)
Trastuzumab completion/early discontinuation	111 (18.1%)	13 (2.0%)
Trastuzumab emtansine completion/early discontinuation	0	98 (15.3%)
Follow-up Month 6	83 (13.6%)	103 (16.1%)
Follow-up Month 12	101 (16.5%)	110 (17.2%)

Fatigue		
n*	612 (100.0%)	640 (100.0%)
Cycle 5	204 (33.3%)	267 (41.7%)
Cycle 11	171 (27.9%)	210 (32.8%)
Trastuzumab completion/early discontinuation	175 (28.6%)	15 (2.3%)
Trastuzumab emtansine completion/early discontinuation	0	197 (30.8%)
Follow-up Month 6	129 (21.1%)	157 (24.5%)
Follow-up Month 12	135 (22.1%)	145 (22.7%)
Nausea / Vomiting		
n*	612 (100.0%)	640 (100.0%)
Cycle 5	82 (13.4%)	114 (17.8%)
Cycle 11	73 (11.9%)	102 (15.9%)
Trastuzumab completion/early discontinuation	63 (10.3%)	8 (1.3%)
Trastuzumab emtansine completion/early discontinuation	0	81 (12.7%)
Follow-up Month 6	50 (8.2%)	54 (8.4%)
Follow-up Month 12	45 (7.4%)	56 (8.8%)
Insomnia		
n*	612 (100.0%)	640 (100.0%)
Cycle 5	141 (23.0%)	146 (22.8%)
Cycle 11	144 (23.5%)	136 (21.3%)
Trastuzumab completion/early discontinuation	142 (23.2%)	15 (2.3%)
Trastuzumab emtansine completion/early discontinuation	0	125 (19.5%)
Follow-up Month 6	116 (19.0%)	114 (17.8%)
Follow-up Month 12	97 (15.8%)	111 (17.3%)
Pain		
n*	612 (100.0%)	640 (100.0%)
Cycle 5	163 (26.6%)	184 (28.8%)
Cycle 11	147 (24.0%)	175 (27.3%)
Trastuzumab completion/early discontinuation	146 (23.9%)	14 (2.2%)
Trastuzumab emtansine completion/early discontinuation	0	164 (25.6%)
Follow-up Month 6	126 (20.6%)	148 (23.1%)
Follow-up Month 12	107 (17.5%)	129 (20.2%)

*n=number of patients with baseline and at least one post-baseline assessment in the respective subscale.

Clinically meaningful increase in symptoms is defined as an increase in score (deterioration) of 11 points in Nausea and vomiting, Pain, Dyspnoea; increase of 9 points in Insomnia; increase of 14 points in Appetite loss; increase of 15 points in Diarrhoea, Constipation; increase of 10 points in Fatigue, Systemic therapy side effects, Hair loss.

Medicinrådets protokol for vurdering af trastuzumab emtansin til behandling af HER2+ brystkræft

Om Medicinrådet

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

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

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

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

Om protokollen

Protokollen er grundlaget for Medicinrådets vurdering af et nyt lægemiddel. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som den ansøgende virksomhed skal besvare i den endelige ansøgning, og som Medicinrådet skal basere sin vurdering på.

Lægemidlet vurderes efter Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser – version 2. Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	14. februar 2020
Ikrafttrædelsesdato	14. februar 2020
Dokumentnummer	72017
Versionsnummer	1.1

Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger i sagen af betydning for protokollens indhold, kan Medicinrådet tage protokollen op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen vedrørende protokollen. Hvis Medicinrådet foretager ændringer i protokollen, vil ansøgende virksomhed få besked.

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

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

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 14. februar 2020

Indhold

1	Lægemiddelinformationer	3
2	Forkortelser.....	4
3	Formål.....	5
4	Baggrund.....	5
4.1	Nuværende behandling.....	6
4.2	Trastuzumab emtansin.....	7
5	Kliniske spørgsmål	7
5.1	Klinisk spørgsmål 1	7
5.2	Valg af effektmål.....	8
6	Litteratursøgning.....	10
7	Databehandling og analyse	11
8	Andre overvejelser.....	12
9	Referencer.....	13
10	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	15
11	Versionslog.....	16
12	Bilag 1: Søgestreng.....	17

1 Lægemiddelinformationer

Lægemidlets oplysninger	
Handelsnavn	Kadcyla
Generisk navn	Trastuzumab emtansin (T-DM1)
Firma	Roche
ATC-kode	L01XC14
Virkningsmekanisme	Kadcyla er et konjugatlægemiddel bestående af et monoklonalt antistof rettet mod HER2 (trastuzumab), koblet til kemoterapipræparatet DM-1. Trastuzumab binder til og hæmmer HER2-receptoren hvilket hæmmer væksten af tumor. DM-1 binder til tubulin, og hæmmer dermed væksten af tumor. Den samlede virkningsmekanisme af Kadcyla tillader målrettet effekt på tumorceller som overudtrykker HER2, og medfører at DM-1 optages og virker specifikt i tumorcellen.
Administration/dosis	Anbefalet dosis trastuzumab emtansin er 3,6 mg/kg kropsvægt administreret som intravenøs infusion hver 3. uge (21-dages cyklus)
Forventet EMA-indikation	Kadcyla er, som enkeltstof, indiceret til adjuverende behandling af voksne patienter med HER2-positiv tidlig brystkræft med invasiv residualsygdom i bryst og/eller lymfekirtler efter neoadjuverende taxan og trastuzumab eller pertuzumab og trastuzumab-baseret behandling.

2 Forkortelser

CI: Konfidensinterval

DBCG *Danish Breast Cancer Cooperative Group*

EMA: *European Medicines Agency*

GRADE: System til vurdering af evidens (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)

ER: Østrogenreceptor (*estrogen receptor*)

ER+: ER-positiv

HER2: Human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (*human epidermal growth factor receptor 2*)

HER2+: HER2-positiv

HR: *Hazard ratio*

OR: *Odds ratio*

RR: Relativ risiko

T-DM1: trastuzumab emtansine

TNM: *Tumor, Node, Metastasis*

3 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af trastuzumab emtansin (T-DM1) som mulig standardbehandling af patienter med HER2+ brystkræft. I protokollen angives en definition af population(er), komparator(er) og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning, samt de metoder, der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende trastuzumab emtansin modtaget den 25. oktober 2019.

Protokollen danner grundlag for den endelige ansøgning for vurdering af trastuzumab emtansin sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse mellem T-DM1 og trastuzumab af både absolutte og relative værdier for de udspecifiserede populationer i de angivne måleenheder (se tabel 2). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen.

Trastuzumab emtansin har i forvejen en indikation til metastatisk brystkræft, og vurderingen vedrører derfor indikationsudvidelse.

4 Baggrund

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

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

Neoadjuverende behandling er behandling, som gives forud for operation i bryst og lymfeknuder.

Neoadjuverende behandling efterfølges af adjuverende behandling. Stadier af brystkræft vurderes ud fra det internationalt anerkendte standardiserede *Tumor, Node, Metastasis* (TNM)-klassifikation.

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

Ifølge DBCG's nuværende retningslinjer kan HER2+ patienter med stadie T2N0 til T2N1 være kandidater til 6 serier neoadjuverende behandling, mens patienter med stadier > T2N0 er kandidater til 8 serier neoadjuverende behandling. Patienter der modtager neoadjuverende behandling har ikke fjernmetastaser og formålet med behandlingen er enten at gøre patienten operabel, mindske knuden i brystet så brystbevarende operation er mulig, eller medføre mindre omfattende operationer i armhulen.

Tabel 1: TNM-klassifikation af kræft

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

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

Det er således uvist ud fra tilgængelig litteratur, hvad det betyder for prognosen at have restsygdom efter neoadjuverende behandling, hvis patienten har små tumorstadier og der er N0 sygdom.

Der foreligger endnu ikke overlevelsedata for patienter der har fået den nuværende danske neoadjuverende standardbehandling, kemoterapi i kombination med trastuzumab og pertuzumab, efterfulgt af adjuverende trastuzumab. Det studie der bedst belyser overlevelsen, er et studie af adjuverende trastuzumab behandling som viser, at 79 % af patienterne var i live efter 12 år [8]. Fagudvalget forventer dog, at overlevelsen kan være stigende, da den nuværende behandling medfører en bedre prognose for patienterne.

I henhold til DBCG blev der i 2018 givet neoadjuverende kemoterapi til 250 af de HER2+ patienter (se afsnit 4.1 nuværende behandling). Fagudvalget vurderer, at dette tal vil stige, da DBCG er ved at ændre retningslinjer og vil inkludere patienter med T1N1 tumorer til at kunne modtage neoadjuverende behandling.

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

4.1 Nuværende behandling

Patienter med tidlig HER2+ brystkræft egnet til neoadjuverende behandling, vil oftest modtage en kombination af medicinsk behandling, operation og strålebehandling, jf. gældende guidelines fra DBCG.

Neoadjuverende

Patienter med tidlig HER2+ brystkræft egnet til neoadjuverende behandling, vil oftest modtage en kombination af medicinsk behandling, bestående af kemoterapi i kombination med pertuzumab og

trastuzumab ved opstart af taxanbaseret kemoterapi, samt operation og strålebehandling, jf. gældende guidelines fra DBCG.

Adjuverende

Efter operation gives adjuverende behandling med trastuzumab, så patienter i alt modtager 17 serier, med tillæg af endokrin behandling, hvis patientens tumor er ER+. Der gives strålebehandling, hvis der er udført brystbevarende operation og/eller ved spredning til armhulen [7].

Det væv der tages ud, når patienterne opereres, bliver undersøgt af en patolog, som definerer, om der er restsygdom i operationspræparatet (invasiv residualsygdom). Denne definition bruges udelukkende til at vurdere patienternes videre behandling og prognose. Patienterne betragtes som raske efter operationen, og målet med den adjuverende behandling er derfor forebyggende, dvs. at nedsætte risikoen for tilbagefald. Med den nuværende behandling vurderes det, at op i mod 80 % af patienterne opnår varig helbredelse. Ud fra klinisk erfaring vurderer fagudvalget, at risikoen for tilbagefald er størst indenfor de første 5 år.

4.2 Trastuzumab emtansin

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

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

Af de patienter, der gennemgår neoadjuverende behandling, har omkring 50 % restsygdom i operationspræparatet og dermed er ca. 125 patienter om året kandidater til behandling med T-DM1.

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

5 Kliniske spørgsmål

5.1 Klinisk spørgsmål 1

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

Population

HER2+ brystkræft med invasiv restsygdom efter neoadjuverende behandling.

Intervention

Trastuzumab emtansin

Komparator
Trastuzumab

Effektmål
Effektmålene fremgår af tabel 2 og er beskrevet i afsnit 5.2.

5.2 Valg af effektmål

Tabel 2 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, den mindste klinisk relevante forskel og effektmålsgruppe. I forbindelse med justeringen af Medicinrådets metodehåndbog, som trådte i kraft pr. 1. januar 2019, vil absolutte effektforskelle fremover blive kategoriseret ud fra konfidensintervaller (tabel 3, side 29 i metodehåndbogen). Det er for at sikre, at absolute og relative effektforskelle vurderes og kategoriseres med udgangspunkt i de samme overordnede principper – herunder, at der tages hensyn til den usikkerhed et punktestimat er behæftet med. For kategorien ”merværdi af ukendt størrelse” forudsætter Medicinrådet, at alle værdier i konfidensintervallet ligger tættere på den mindste klinisk relevante forskel end på 0 (ingen effektforskel). Kategorien ”negativ værdi” forudsætter omvendt, at ingen værdier i konfidensintervallet er tættere på 0 (ingen effektforskel) end på den negative mindste klinisk relevante forskel. Derfor vil konfidensintervallets grænser blive sammenholdt med det halve af den mindste klinisk relevante forskel (i de tilfælde, hvor et konfidensinterval forventes at være tilgængeligt).

For alle effektmål ønskes både absolute og relative værdier, jf. ansøgningsskemaet. Der ønskes både punktestimater og konfidensintervaller (for de absolute værdier ønskes dog ikke konfidensintervaller, hvor metoderne til beregning af disse ikke er veldefinerede). For de absolute værdier, hvor der kan beregnes konfidensintervaller efter veldefinerede metoder, vurderes den kliniske relevans (værdi), jf. tabel 3 i Medicinrådets håndbog for vurdering af nye lægemidler. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (værdi), jf. væsentlighedsriterne beskrevet i Medicinrådets håndbog. De relative effektestimater skal angives i relativ risiko (RR) eller hazard ratio (HR). Hvis studierne resulterer i en odds ratio (OR), skal denne transformeres til relativ risiko, jf. appendiks 2 i Medicinrådets håndbog. Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

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

Effektmål*	Vigtighed	Effektmålsgruppe	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Samlet overlevelse (OS)	Kritisk	Dødelighed/ overlevelse	OS-rate ved 10 år	3 %-point
IDFS	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	IDFS-rate ved 5 år	5 %-point
Bivirkninger	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter, der oplever en eller flere grad 3-4 bivirkninger,	5 %-point
			Gennemgang af bivirkningsprofil	Narrativ vurdering

Livskvalitet	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Gennemsnitlig ændring over tid	Forskel i ændring svarende til de validerede mindste klinisk relevante forskelle for de involverede livskvalitetsspørgeskemaer (se nedenfor)
--------------	---------	---	--------------------------------	--

* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid.

Kritiske effektmål

Samlet overlevelse (OS)

Samlet overlevelse er defineret som tiden fra randomisering til død uafhængigt af årsag. Det er afgørende for patienterne, om behandlingen forlænger deres liv, og fagudvalget vurderer derfor, at OS er et kritisk effektmål.

Som beskrevet i afsnit 4 er prognosen for denne patientpopulation virkelig god. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 3 %-point ved 10 års overlevelse mellem patienter behandlet med T-DM1 og trastuzumab i kombination med kemoterapi alene er klinisk relevant.

Bivirkninger

Som nævnt er behandlingsmålet primært at nedsætte risikoen for tilbagefald, som oftest vil medføre at patienterne bliver uhelbredeligt syge. Derfor finder fagudvalget, at bivirkninger (adverse reactions, AR) er et kritisk effektmål, da det belyser, hvor godt patienterne tolererer T-DM1 sammenlignet med komparator.

Fagudvalget ønsker data på nedenstående måleenheder:

Bivirkninger grad 3-4

Fagudvalget finder, 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 [9].

Fagudvalget vurderer, at en forskel på 5 %-point i andelen af patienter, der får bivirkninger af grad 3-4, er klinisk relevant.

Gennemgang af bivirkningsprofil

Fagudvalget ønsker en gennemgang af T-DM1s og komparators bivirkningsprofiler med henblik på at vurdere bivirkningernes type, håndterbarhed og reversibilitet. Ansøger bedes derfor levere bivirkningsdata fra både de kliniske studier og produktresuméet for lægemidlerne, så fagudvalget kan vurdere forskelle mellem de forskellige behandlinger.

Livskvalitet

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

Livskvalitet kan for brystkræftpatienter måles med flere forskellige instrumenter (spørgeskemaer). Fagudvalget vurderer, at nedenstående validerede spørgeskemaer, der er nævnt i prioriteret rækkefølge, er relevante. Fagudvalget lægger i prioriteringen af rækkefølgen vægt på, at man benytter de to førstnævnte i dansk klinisk praksis.

EORTC-QLQ-C30: Dette instrument måler livskvaliteten blandt kræftpatienter [10]. Det består af fem funktionsskalaer, tre symptomskalaer og en ”global” livskvalitetsskala. Der anvendes en scoringsskala fra 0-

100. En høj score på de fem funktionsskalaer repræsenterer et højt/positivt funktionsniveau. En høj score for global helbredsstatus repræsenterer høj livskvalitet, mens en høj score på de tre symptomskalaer repræsenterer høj forekomst af symptomer/problemer. En lille ændring i livskvalitet er defineret som en ændring på 5-10 point i en publikation, hvor størstedelen af patienterne havde brystkræft [11]. Fagudvalget læner sig op ad denne definition og betragter en forskel på ≥ 10 point mellem T-DM1 og komparator som klinisk relevant.

EORTC-QLQ-BR23: Dette er et sygdomsspecifikt instrument, der vurderer livskvaliteten blandt patienter med brystkræft [12]. Det er et tillæg til EORTC-QLQ-C30 og består af fire funktionsskalaer og fire symptomskalaer. Scoringen foregår på samme måde som ved EORTC-QLQ-C30. Da der tilsyneladende ikke er defineret en mindste klinisk relevant forskel for instrumentet, benytter fagudvalget sig af definitionen fra EORTC-QLQ-C30. Dette er konsistent med tilgangen i flere studier [13]. Dermed betragter fagudvalget en forskel på ≥ 10 point mellem T-DM1 og komparator som klinisk relevant.

EQ-5D: Dette er et velvalideret generisk spørgeskema, som anvendes til at vurdere helbredsrelateret livskvalitet [14]. Spørgeskemaet består af fem dimensioner og indeholder desuden en visuel analog skala (VAS), der går fra 0 (værst tænkelige helbred) til 100 (bedst tænkelige helbred). Fagudvalget læner sig op ad definitionerne af mindste klinisk relevante forskelle baseret på britiske kræftpatienter [15]. Dermed finder fagudvalget, at en forskel på $\geq 0,08$ i EQ-5D index score og ≥ 7 point i EQ-5D VAS mellem T-DM1 og komparator er klinisk relevant.

Vigtige effektmål

IDFS

Invasive-disease free survival (IDFS) er en brystkræftspezifik udgave af disease-free survival (DFS, sygdomsfri overlevelse). DFS benyttes primært som et surrogatmål for overlevelse, til patientpopulationer med lang overlevelse [16]. DFS er hyppigst defineret som tiden fra randomisering til tilbagefald eller død efter en behandling med kurativt formål, men definitionen af DFS kan variere fra studie til studie, f.eks. med henblik på om en sekundær primær tumor tælles med som event eller ej [17]. Denne problemstilling er også sat indenfor adjuverende behandling til brystkræft, hvorfor et udvalg har forsøgt at definere brystkræftspezifikke definitioner [18]. Heri blev en definition af IDFS defineret. Fagudvalget bemærker, at der trods dette oplæg til en fælles definition er uenighed vedr. om sekundære tumorer skal indgå som events.

Fagudvalget mener, at det er relevant at benytte IDFS som *ikke* inkluderer sekundær primær tumor som event (uanset lokalisation af den sekundære tumor), da de ikke forventer at neoadjuverende behandling kan medføre sekundære primær tumorer. Der foreligger endnu intet bevis for en korrelation mellem IDFS/DFS og OS for adjuverende behandling af HER2+ brystkræft. Dette skyldes at populationen har særdeles lang median overlevelse. IDFS vægtes derfor som vigtigt.

Fagudvalget vurderer, at de fleste tilbagefald sker indenfor de første år, og har derfor valgt at se på IDFS-raten efter 5 år.

6 Litteratursøgning

Vurderingen af klinisk værdi baseres som udgangspunkt på data fra peer-reviewed publicerede fuldtekst-artikler og data fra EMAs public assessment report(s) (EPAR). Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser.

Sekretariatet har på baggrund af den foreløbige ansøgning undersøgt, om der findes et eller flere peer-reviewede publicerede fuldtekstartikler, hvor T-DM1 er sammenlignet direkte med traztuzumab.

Sekretariatet fandt følgende artikel, som er relevant, og som kan anvendes til direkte sammenligning af flere af de definerede effektmål:

- Minkwitz et al, 2018 NEJM [19]

Virksomheden skal derfor søge efter yderligere studier, der kan belyse effektmålet livskvalitet. Til det formål har sekretariatet udarbejdet søgestrenge, som skal anvendes i MEDLINE (via PubMed) og CENTRAL (via Cochrane Library). Søgestrenge kan findes i bilag 1. Derudover skal EPAR'en konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

Kriterier for udvælgelse af litteratur

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

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

Inklusions- og eksklusionskriterier: Andre studiedesigns end randomiserede kontrollerede studier ekskluderes. Studier med andre populationer end de efterspurgte og studier, som ikke rapporterer mindst et af de kritiske eller vigtige effektmål, skal ligeledes ekskluderes.

7 Databehandling og analyse

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

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

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

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

For effektmål (ORR, SAE, behandlingsstop pga. bivirkninger og ikkealvorlige bivirkninger), hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, vil den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolute forskel vil derefter blive beregnet, baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i

Danmark ved behandling med komparator (hvis relativ risiko (RR) = 0,5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risikoreduktion (ARR) = 30 – 30 x 0,5 = 15 %-point).

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

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

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

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

8 Andre overvejelser

TNM-stadier

Ifølge DBCG's guidelines kan HER2+ patienter med stadie T1N1 til T4N3 være kandidater til neoadjuverende behandling. Denne klassifikation 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 uanset respons på neoadjuverende behandling. I det kliniske studie var patienter med T1-T4 og N0-N3 inkluderet.

Fagudvalget er bekymret for, om patienter med den bedste prognose potentielt vil blive overbehandlet, hvis T-DM1 indplaceres efter neoadjuverende trastuzumab og pertuzumab for hele populationen. Fagudvalget ønsker derfor at ansøger leverer OS- og IDFS-data for hver enkel kombination af T og N stadier (kliniske stadier). Fagudvalget vil ud fra disse data, om muligt, vurdere effekten af T-DM1 behandling, for de kombinationer af T og N stadier, som er inkluderet i det kliniske studie.

9 Referencer

1. NORDCAN. Association of the Nordic Cancer. Kræftstatistik: Nøgetal og figurer_brystkræft. 2019.
2. Kohler BA, Sherman RL, Howlader N, Jemal A, Ryerson AB, Henry KA, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2011, Featuring Incidence of Breast Cancer Subtypes by Race/Ethnicity, Poverty, and State. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2015;107(6):djh048–djh048.
3. Retningslinjerne M. Patologi - DBCG. 2017;1–37. Tilgængelig fra: http://www.dbcg.dk/PDF_Filer/Kap_3_Patologi_22_juni_2017.pdf
4. Tolaney SM, Guo H, Pernas S, Barry WT, Dillon DA, Ritterhouse L, et al. Seven-year follow-up analysis of adjuvant paclitaxel and trastuzumab trial for node-negative, human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37(22):1868–75.
5. 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.
6. Danish Breast Cancer Cooperative Group. Neoadjuverende kemoterapi ved brystkræft mhp. down-sizing og down-staging. *Dbcg.* 1016(1):14.
7. Group DBCC. Medicinsk behandling. 2011;2005:1–49.
8. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, de Azambuja E, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet [internet].* 2017;389(10075):1195–205. Tilgængelig fra: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32616-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32616-2)
9. National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE). Bd. 2009. 2010.
10. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst [internet].* 1993 [citeret 29. marts 2017];85(5):365–76. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8433390>
11. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol.* 1998;16(1):139–44.
12. Sprangers MA, Groenvold M, Arraras JI, Franklin J, te Velde A, Muller M, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer breast cancer-specific quality-of-life questionnaire module: first results from a three-country field study. *J Clin Oncol [internet].* 1996 [citeret 4. januar 2018];14(10):2756–68. Tilgængelig fra: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.1996.14.10.2756>
13. Cortes J, Hudgens S, Twelves C, Perez EA, Awada A, Yelle L, et al. Health-related quality of life in patients with locally advanced or metastatic breast cancer treated with eribulin mesylate or capecitabine in an open-label randomized phase 3 trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;154(3):509–20.
14. EuroQol Group. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy [internet].* 1990;16(3):199–208. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10109801>
15. Pickard AS, Neary MP, Celli D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes.* 2007;5(1):70.

16. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, Kerst JM, Sobrero A, Zielinski C, et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: The European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol.* 2015;26(8):1547–73.
17. Fiteni F, Westeel V, Pivot X, Borg C, Vernerey D, Bonnemain F. Endpoints in cancer clinical trials. *J Visc Surg* [internet]. 2014;151(1):17–22. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jviscsurg.2013.10.001>
18. Hudis CA, Barlow WE, Costantino JP, Gray RJ, Pritchard KI, Chapman JAW, et al. Proposal for standardized definitions for efficacy end points in adjuvant breast cancer trials: The STEEP system. *J Clin Oncol.* 2007;25(15):2127–32.
19. Von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(7):617–28.

10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende brystkræft

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

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
Sekretariats arbejdsgruppe: Signe Goul Svendsen (projekt- og metodeansvarlig) Vibe Nylander (projektdeltager) Kathrine Kenting (fagudvalgskoordinator) Tenna Bekker (teamleder)

11 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	14. februar 2020	Godkendt af Medicinrådet.
1.1	19. februar 2020	Under beskrivelsen af de kritiske effektmål ”bivirkninger” og ”livskvalitet” er ordet vigtigt rettet til kritisk.

12 Bilag 1: Søgestreng

PubMed <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

ID	Search	Kommentar
#1	Breast Neoplasms[mh]	Søgetermer for populationen
#2	(breast[ti] OR mamma[ti] OR mammary[ti]) AND (cancer[ti] OR carcinoma[ti] OR adenocarcinoma[ti])	
#3	#1 OR #2	
#4	Receptor, ErbB-2[mh]	
#5	HER2[tiab] OR HER-2[tiab] OR ERBB2[tiab] OR ERBB-2[tiab]	
#6	human epidermal growth factor receptor 2[tiab]	
#7	#4 OR #5 OR #6	
#8	overexpress*[tiab] OR amplification[tiab] OR positive[tiab]	
#9	#7 AND #8	
#10	HER2+[tiab] OR HER-2+[tiab] OR ERBB2+[tiab] OR ERBB-2+[tiab] or HER2 neu[tiab] OR HER-2 neu[tiab]	
#11	#9 OR #10	
#12	#3 AND #11	
#13	Ado-Trastuzumab Emtansine[mh]	Søgetermer for interventioner
#14	Kadcyla*[tiab] OR huN901-DM1[tiab] OR T-DM1[tiab]	
#15	Trastuzumab[mh]	
#16	trastuzumab[tiab] OR Herceptin*[tiab]	
#17	#13 OR #14 OR #15 OR #16	
#18	#12 AND #17	Kombination af population og interventioner
#19	Chemotherapy, Adjuvant[mh]	Søgetermer for adjuverende behandling
#20	adjuvant*[tiab]	
#21	#19 OR #20	
#22	#18 AND #21	Samlet søgning
#23	("Randomized Controlled Trial"[pt] OR "Controlled Clinical Trial"[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR "Clinical Trials as Topic"[mh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]) NOT ("Animals"[mh] NOT "Humans"[mh])	RCT filter
#24	#22 AND #23	

#25	Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR Guideline[pt] OR Letter[pt] OR Meta-Analysis[pt] OR News[pt] OR Review[pt] OR Systematic Review[tiab] OR case report[ti] OR review[ti] OR meta-analysis[ti]	Eksklusion af irrelevante publikationstyper.
#26	#24 NOT #25	Endelig søgning – linje #26

CENTRAL <https://www.cochranelibrary.com/advanced-search/search-manager>

ID	Search	Kommentar
#1	(breast next (neoplasm? or cancer or carcinoma or adenocarcinoma)):ti,kw	Søgtermer for populationen
#2	MeSH descriptor: [Receptor, ErbB-2] explode all trees	
#3	((HER2 or "HER 2" or ERBB2 or "ERBB 2") NEAR/2 (overexpress* or amplification or positive or neu)):ti,ab	
#4	("human epidermal growth factor receptor 2" NEAR/2 (overexpress* or amplification or positive or neu)):ti,ab	
#5	#2 or #3 or #4	
#6	#1 and #5	
#7	"human epidermal growth factor receptor 2 positive breast cancer":kw	
#8	#6 or #7	
#9	("trastuzumab emtansine" or "Ado Trastuzumab Emtansine" or trastuzumab):ti,ab,kw	Søgtermer for interventioner
#10	adjuvant*:ti,ab,kw	Søgtermer for adjuverende behandling
#11	#8 and #9 and #10	Kombination af population og interventioner
#12	("conference abstract" or review or meta-analysis):pt	Irrelevante publikationstyper
#13	NCT*:au or (clinicaltrials.gov or trialssearch):so	
#14	(abstract or review or meta-analysis):ti	
#15	#12 or #13 or #14	
#16	#11 NOT #15	
#17	embase:an not pubmed:an	Afgrænsning til poster der kommer fra Embase
#18	#16 and #17	Endelig søgning – linje #18. Afgrænses til Trials