

Medicinrådets protokol for vurdering af neratinib til behandling af ER+ og HER2+ brystkræft

Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

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

Om protokollen

Protokollen beskriver, hvordan Medicinrådet vil foretage vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som den ansøgende virksomhed skal besvare i deres endelige ansøgning. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen, det lægemiddel vi undersøger, den behandling vi sammenligner med og effektmålene. Udover de(t) kliniske spørgsmål indeholder protokollen også en beskrivelse af, hvordan litteratursøgning, -selektion og databehandling skal foregå.

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.

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.

Godkendt af Medicinrådet 3. april 2020

Dokumentnummer 74579

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	Begreber og forkortelser	3
2	Introduktion	4
2.1	ER+ og HER2+ brystkræft	4
2.2	Neratinib	5
2.3	Nuværende behandling	5
3	Kliniske spørgsmål	6
3.1	Klinisk spørgsmål	6
3.2	Effektmål	7
3.2.1	Kritiske effektmål	7
3.2.2	Vigtige effektmål	9
4	Litteratursøgning	9
5	Databehandling og -analyse	9
6	Evidensens kvalitet	11
7	Andre overvejelser	11
8	Relation til behandlingsvejledning	11
9	Referencer	12
10	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	14
11	Versionslog	15

1 Begreber og forkortelser

CI:	Konfidensinterval
DBCG	<i>Danish Breast Cancer Cooperative Group</i>
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EORTC-QLQ-BR23:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Breast 23 module</i>
EORTC-QLQ-C30:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30</i>
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
ER:	Østrogenreceptor (<i>estrogen receptor</i>)
GRADE:	System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
ER:	Østrogenreceptor (<i>estrogen receptor</i>)
HER2:	Human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (<i>human epidermal growth factor receptor 2</i>)
HR:	<i>Hazard ratio</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
RR:	Relativ risiko

2 Introduktion

Protokollen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en foreløbig ansøgning fra Pierre Fabre Pharma, som ønsker, at Medicinrådet vurderer neratinib til patienter med tidlige stadier af HR+ og HER2+ brystkræft, som har modtaget og afsluttet et års adjuverende trastuzumab-baseret behandling for mindre end et år siden. Vi modtog den foreløbige ansøgning den 12. december 2019.

2.1 ER+ og HER2+ brystkræft

Brystkræft er den hyppigste kræftform hos kvinder verden over og forekommer oftest hos kvinder over 50 år. I Danmark bliver omkring 4.700 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). Tumorer der er ER negative (ER-), er mere aggressive end de ER positive tumorer (ER+). HER2 positive (HER2+) tumorer er ligeledes mere aggressive end HER2 negative (HER2-), og blandt de HER2 positive får patienter med ER negativ sygdom tidligere recidiv end patienter med ER positiv sygdom. Patienterne testes rutinemæssigt for både ER og HER2 status ved diagnosetidspunktet. HER2 status testes ved immunhistokemi. I tilfælde hvor resultatet ikke er entydigt, kan in situ hybridisering benyttes i henhold til patologiafsnittet under DBCGs retningslinjer [2]. ER status testes ved immunhistokemi. Hvis over 1 % af tumorcellerne er positive for ER, benævnes tumoren som ER+. Af de 4.700 patienter, som årlig diagnosticeres med brystkræft i Danmark, vil ca. 4.400 have tidlig brystkræft (dvs. patienterne har ikke fjerne metastaser). Af disse patienter vil ca. 15 % være HER2+. Af de HER2+ patienter er ca. 70 % ER+, hvilket vil sige, at der er årligt, er ca. 460 af de danske patienter ER+/HER2+.

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 regionære lymfeknuder (N0-N3), og om der er fjernmetastaser (M1) se tabel 1.

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 tilbagefald efter 3 års opfølgning [3]. 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 [4].

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.
	T2	
	T3	
	T4a Indvæks i brystmusklen T4b Indvæks i huden T4c Indvæks i både hud og brystmusklen T4d Inflammatorisk brystkræft	Ved T4 tumorer er der indvæks i muskel og/eller, hud, eller der er tale om inflammatorisk brystkræft.

	TX	Primær tumor kan ikke vurderes.
Lymfeknude involvering	N0	Ingen spredning til nærliggende lymfeknuder
	N1	Højere kategori reflekterer spredning til flere lymfeknuder i armhulen eller til lymfeknuder langs kravebenet eller brystbenet.
	N2	
	N3	
	NX	Lymfeknuderne kan ikke vurderes.

Det studie der bedst belyser overlevelsen for patienter med HER2+ brystkræft (HERA-studiet), er et studie af adjuverende trastuzumab-behandling, som viser, at 79 % af patienterne var i live efter 12 år [5]. Fagudvalget forventer dog, at overlevelsen kan være stigende, da den nuværende generelle brystkræftbehandling inklusiv kirurgi, strålebehandling og systemisk behandling, er bedre end da HERA-studiet blev udført.

2.2 Neratinib

Forventet EMA-indikation:

Neratinib is indicated for the extended adjuvant treatment of adults with early-stage HR+, HER2+ breast cancer and who completed adjuvant trastuzumab-based therapy less than 1 year ago.

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

Patienter med tidlige stadier af HR+ og HER2+ brystkræft, som har modtaget og afsluttet et års adjuverende trastuzumab-baseret behandling for mindre end et år siden, er kandidater til adjuverende behandling med neratinib, uanset deres TNM-status.

Hvis neratinib bliver anbefalet vil den nuværende behandlingsrækkefølge være uændret, da neratinib indplaceres efter forebyggende behandling med trastuzumab (se afsnit 2.3).

Neratinib er ikke godkendt til andre indikationer end brystkræft.

2.3 Nuværende behandling

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

HER2+ patienter tilbydes som regel behandling med kemoterapi og HER2 antistoffer afhængigt af bl.a. hvilket stadie af brystkræft de har, alder, komorbiditet og prognose. Kemoterapi og HER2-rettet behandling kan gives såvel før operation i bryst og lymfeknuder (neoadjuverende) eller efter operation (adjuverende). Neoadjuverende og adjuverende behandling med kemoterapi og HER2 antistoffer anses som ligeværdige behandlingsmuligheder for patienter med operabel brystkræft [4], dog med flere patienter der opnår brystbevarende operation, når der gives neoadjuverende behandling. For patienter med lokal fremskreden brystkræft er der en bedre prognose ved at give neoadjuverende behandling. Alle patienter med tidlig HER2+ brystkræft kan være kandidater til neratinib.

Trastuzumab gives til i alt et års behandling. Efter operation i bryst og lymfeknuder tilbydes patienter med ER+ sygdom desuden antihormonbehandling. Dette tilbud er uafhængigt af, om kemoterapi er givet først eller sidst. Når kemoterapi gives sidst, opstartes antihormonbehandling først efter afslutning af kemoterapi.

(Neo)adjuverende kemoterapi til behandling af tidlig brystkræft

Patienter med tidlig HER2+ brystkræft egnet til enten neoadjuverende eller adjuverende behandling, vil oftest modtage en kombination af medicinsk behandling, bestående af kemoterapi i kombination med pertuzumab (hvis det gives neoadjuverende) og trastuzumab ved opstart af taxanbaseret kemoterapi, efterfulgt af operation og evt. strålebehandling, jf. gældende guidelines fra DBCG. Pertuzumab og trastuzumab er begge antistoffer der genkender HER2.

Efter operation gives adjuverende behandling med trastuzumab, så patienter i alt modtager 17 serier. Der gives strålebehandling, hvis der er udført brystbevarende operation og/eller ved spredning til lymfeknuder [6].

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

Målet med den (neo)adjuverende behandling er at forebygge tilbagefald.

3 Kliniske spørgsmål

Medicinrådet bruger kliniske spørgsmål til vores vurderinger af lægemidlers værdi for patienterne. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen (population), af det lægemiddel vi undersøger (interventionen), af den behandling vi sammenligner med (komparator(er)) og af effektmålene.

3.1 Klinisk spørgsmål

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

Population

Patienter med ER+ og HER2+ brystkræft som har modtaget og afsluttet adjuverende trastuzumab-baseret behandling for mindre end et år siden.

Intervention

Neratinib, 240 mg en gang dagligt

Komparator

Placebo

Effektmål

Effektmålene fremgår af tabel 2 og er beskrevet i afsnit 3.2.

3.2 Effektmål

Medicinrådet mener, at vurderingen af lægemidlets værdi bliver bedst understøttet af de effektmål, vi har nævnt i tabel 2. For hver effektmål har Medicinrådet fastsat en mindste klinisk relevant forskel (MKRF). I det følgende afsnit argumenterer vi for valget af effektmål og de mindste klinisk relevante forskelle.

Tabel 2. Effektmål.

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 ønsker vi data med længst mulig opfølgningstid, med mindre andet er angivet.

3.2.1 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 neratinib og placebo alene er klinisk relevant.

Bivirkninger

Som nævnt er behandlingsmålet at nedsætte risikoen for tilbagefald, da tilbagefald som oftest vil medføre, at patienterne bliver uheldeligt syge. Derfor finder fagudvalget, at bivirkninger (adverse reactions, AR) er et kritisk effektmål, da det belyser, hvor godt patienterne tolererer neratinib 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 [7].

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 neratinib 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.

Herunder ønsker fagudvalget opgjort, hvor mange patienter, der ophører behandlingen med hhv. neratinib og komparator.

Grad 3-4 er vægtet mest i den samlede vurdering af effektmålet, da man forventer at bivirkningerne generelt er reversible.

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 [8]. 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 [9]. Fagudvalget læner sig op ad denne definition og betragter en forskel på ≥ 10 point mellem neratinib og komparator som klinisk relevant.

EORTC-QLQ-BR23: Dette er et sygdomsspecifikt instrument, der vurderer livskvaliteten blandt patienter med brystkræft [10]. 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 [11]. Dermed betragter fagudvalget en forskel på ≥ 10 point mellem neratinib og komparator som klinisk relevant.

EQ-5D: Dette er et velvalideret generisk spørgeskema, som anvendes til at vurdere helbredsrelateret livskvalitet [12]. 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 [13]. Dermed finder fagudvalget, at en forskel på $\geq 0,08$ i EQ-5D index score og ≥ 7 point i EQ-5D VAS mellem neratinib og komparator er klinisk relevant.

3.2.2 Vigtige effektmål

IDFS

Invasive-disease free survival (IDFS) er en brystkræftspecifik udgave af disease-free survival (DFS, sygdomsfri overlevelse). IDFS benyttes primært som et surrogatmål for overlevelse, til patientpopulationer med lang overlevelse. 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 [15]. Denne problemstilling er også set indenfor adjuverende behandling til brystkræft, hvorfor et udvalg har forsøgt at definere brystkræftspecifikke definitioner [16]. Heri blev en definition af IDFS defineret. Fagudvalget bemærker, at der trods dette oplæg til en fælles definition er uenighed om, hvorvidt sekundære tumorer skal indgå som events. Fagudvalget mener, at det er relevant at benytte IDFS. 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.

4 Litteratursøgning

Medicinrådet har på baggrund af den foreløbige ansøgning undersøgt, om der findes en eller flere fuldtekstartikler publiceret i videnskabelige, fagfællebedømte tidsskrifter, hvor neratinib er sammenlignet direkte med placebo.

Medicinrådet har fundet følgende fuldtekstartikel/fuldtekstartikler, som indeholder en direkte sammenligning mellem neratinib og <komparator>:

- Martin et al, 2017 NEJM [17]

Det er tilstrækkeligt datagrundlag til at besvare de(t) kliniske spørgsmål. Ansøger skal derfor ikke søge efter yderligere fuldtekstartikler, men skal konsultere Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMA) European public assessment reports (EPAR) for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

5 Databehandling og -analyse

Ansøger skal bruge Medicinrådets ansøgningsskema til sin endelige ansøgning. Vær opmærksom på følgende:

Studier og resultater

- Beskriv de inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne.
- Angiv hvilke studier/referencer der er benyttet til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.
- Brug som udgangspunkt ansøgningsskemaet til ekstraktion af al relevant data.
- Krydstjek de ekstraherede data med de resultater, der fremgår af de relevante EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser mellem resultaterne fra artikler og EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser i forhold til PICO mellem protokollen og studierne.
- Vurdér, hvordan uoverensstemmelserne påvirker estimerne.

Statistiske analyser

- Begrund valget af syntese metode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Udfør en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af de ekstraherede data.
- Hvis data for et effektmål ikke er baseret på alle deltagere i et studie, skal ansøger ikke gøre forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken analysepopulation (f.eks. intention to treat (ITT), per-protocol) der er anvendt.
- Angiv en sensitivitetanalyse baseret på ITT-populationen, hvis den komparative analyse ikke er baseret herpå.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken statistisk analysemetode, der er anvendt.
- Basér de statistiske analyser for dikotome effektmål på den relative forskel.
- Beregn den absolutte forskel med udgangspunkt i den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen (jævnfør Appendiks 5 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).
- Foretag eventuelt en indirekte analyse, hvis der ikke foreligger direkte sammenlignende studier, og hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Anvend eventuelt Buchers metode for indirekte justeret sammenligning.

Metaanalyser

- Foretag en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt, hvis der er mere end ét sammenlignende studie.
- Basér metaanalyser vedr. effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, på standardized mean difference (SMD). Omregn den estimerede SMD til den foretrukne skala for effektmålet (jævnfør Appendiks 7 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).
- Udfør alene netværksmetaanalyse i de undtagelsesvise situationer, hvor Medicinrådet specifikt beder om det i protokollen. Redegør i disse tilfælde for, i hvilken grad antagelserne om transitivitet og konsistens er opfyldt (gerne ved hjælp af passende statistiske metoder).
- Begrund for alle statistiske analyser valget mellem 'fixed effects'- og 'random effects'-modeller.
- Beskriv den anvendte metode detaljeret.

Narrative analyser

- Begrund valget af syntese metode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Syntetiser data narrativt, hvis det ikke er en mulighed at udarbejde komparative analyser baseret på statistiske metoder.
- Beskriv studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er).
- Beskriv forskelle mellem studier og vurder, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Vær opmærksom på, at Medicinrådets sekretariat forbeholder sig retten til at foretage sensitivitet- og subgruppeanalyser på baggrund af studierne validitet og relevans, uanset valg af analysemetode.

6 Evidensens kvalitet

Medicinrådet anvender GRADE (Grading of Recommendations, Assessments, Development and Evaluation) til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Evidensens kvalitet fortæller, i hvor høj grad vi kan have tiltro til den evidens, vi baserer vurderingen af lægemidlets værdi på.

7 Andre overvejelser

TNM-stadier

TNM-klassifikationen er i høj grad korreleret med prognose, dvs. at en patient med f.eks. T1N0 kan forventes at have væsentlig bedre prognose, end en patient med T4N3. Prognosen er dog også afhængig af patientens respons på neoadjuverende behandling.

Fagudvalget ønsker derfor at ansøger leverer OS- og IDFS-data for hver enkelt kombination af T og N stadier (kliniske stadier). Fagudvalget vil ud fra disse data overveje, om effekten ser ud til at variere mellem de kombinationer af T og N stadier, som er inkluderet i det kliniske studie.

8 Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en behandlingsvejledning hvor neratinib vil indgå, og fagudvalget vil derfor ikke tage stilling til en foreløbig placering af lægemidlet. FU gør dog opmærksom på, at patienterne der kan komme i betragtning til behandling med neratinib, tidligere i deres behandlingsforløb er behandlet efter RADS' ”Baggrundsnotat for anti-HER2 behandling af brystkræft”

9 Referencer

1. NORDCAN. Association of the Nordic Cancer. Kræftstatistik: Nøgetal og figurer_brystkræft. 2019.
2. Retningslinjerne M. Patologi - DBCG. 2017;1–37. Tilgængelig fra: http://www.dbcg.dk/PDF/Filer/Kap_3_Patologi_22_juni_2017.pdf
3. 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.
4. 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.
5. 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)
6. Group DBCC. Medicinsk behandling. 2011;2005:1–49.
7. National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE). Bd. 2009. 2010.
8. 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>
9. 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.
10. 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>
11. 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.
12. 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>
13. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2007;5(1):70.
14. 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.
15. Fiteni F, Westeel V, Pivot X, Borg C, Vernerey D, Bonnetain 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>

16. 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.
17. Martin M, Holmes FA, Ejlertsen B, Delaloge S, Moy B, Iwata H, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(12):1688–700.

10 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
--

11 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	3. april 2020	Godkendt af Medicinrådet.