RADS Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin

Baggrundsnotat for anti-HER2 behandling af brystkræft

Fagudvalg under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, RADS, er interne, rådgivende arbejdsgrupper, der refererer til Rådet. Fagudvalgene udarbejder forslag til baggrundsnotater og behandlingsvejledninger for anvendelse af medicin inden for specifikke behandlings-områder. Dokumenterne forelægges RADS, som træffer beslutning om indholdet af de endelige baggrundsnotater og forpligtende behandlingsvejledninger.

Målgruppe	Relevante afdelinger Lægemiddelkomitéer Sygehusapoteker Andre relevante interessenter	
Udarbejdet af	Fagudvalget for anti-HER2 behandling af brystkræft under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
Godkendt af RADS	27. januar 2016	Version: 1.1 Dok.nr: 208275 Offentliggjort: Februar 2016

Indholdsfortegnelse

1 Formål 2
2 RADS anbefalinger 2
3 Forkortelser 2
4 Baggrund 3
5 Lægemidler 4
6 Metode 8
7 Effekt og bivirkninger 9
8 Adherence/Compliance 22
9 Håndtering af lægemidlerne 23
10 Værdier og præferencer 23
11 Konklusion vedr. lægemidlerne 24
12 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation 27
13 Kriterier for igangsætning af behandling 28
14 Monitorering af effekt og bivirkninger 29
15 Kriterier for skift af behandling 29
16 Kriterier for seponering af behandling 29
17 Algoritme 29
18 Monitorering af lægemiddelforbruget 30
19 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet 31
20 Bilagsoversigt 31
21 Referencer 32
22 Fagudvalgets sammensætning 36
23 Ændringslog 36
Bilag 1 Anvendte PICO'er pr. patientgruppe 37
Bilag 2 Litteratursøgning og -udvælgelse 40
Bilag 3 Resultater på kritiske effektmål 50

1 Formål

Formålet med RADS behandlingsvejledninger er at sikre national konsensus om behandling med lægemidler; herunder at definere hvilke lægemidler, doser, regimer og formuleringer der anses for ligestillede.

Formålet med RADS baggrundsnotater er at fremlægge beslutningsgrundlaget, der har ført frem til behandlingsvejledningen.

Formålet med RADS lægemiddelrekommandationer er at konkretisere behandlingsvejledningen med de anbefalede lægemidler og konkrete produkter, der skal anvendes.

2 RADS anbefalinger

- Ved neoadjuverende behandling af HER2-positiv brystkræft anbefaler RADS behandling med trastuzumab og pertuzumab i kombination med kemoterapi, efterfulgt af trastuzumab som monoterapi. I alt et års HER-2 rettet behandling
- Ved adjuverende behandling af HER2-positiv brystkræft anbefaler RADS et års behandling med trastuzumab
- Ved behandling af metastatisk HER2-positiv brystkræft anbefaler RADS som 1. linje behandling trastuzumab og pertuzumab i kombination med kemoterapi. Som 2. linje behandling anbefales trastuzumabemtansin
- Ved senere linjers behandling anbefaler RADS fortsat brug af trastuzumab i kombination med kemoterapi
- I kombination med anden intravenøs behandling kan trastuzumab i intravenøs formulering sidestilles med trastuzumab i subkutan formulering
- Når trastuzumab gives som monoterapi anbefaler RADS brugen af trastuzumab i subkutan formulering

3 Forkortelser

ADCC	antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity/ antistofafhængig cellemedieret cytotoksicitet
AUCinf	area under the concentration time curve/ areal under koncentationskurven
BCS	breast conserving surgery/ brystbevarende kirurgi
BCRP	breast cancer resistance protein
CHF	chronic heart failure/ kronisk hjertesvigt
CISH	chromogen-in-situ-hybridization
DBCG	Danish Breast Cancer Cooperative Group
DAE	discontinuation due to adverse event/ ophør grundet bivirkning
DFS	disease free survival/ sygdomsfri overlevelse
FEC	5-Floururacil-Epirubicin-Cyclofosfamid
EGFR	epidermal growth factor receptor
EMA	European Medicines Agency
FU	follow up/ opfølgning
HR	hazard ratio
HER2	human epidermal growth factor receptor 2
IBC	inflammatory breast cancer/ inflammatorisk brystkræft
ITT	intension to treat
KRIS	Koordinationsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin
LABC	locally advanced breast cancer/ lokal-regional fremskreden brystkræft
LVEF	left ventricular ejection fraction
MAPK	mitogen-activated protein kinase
OATP1B1	organic anion transporting protein 1B1

OS	overall survival
pCR	patologiske komplette responsrate
PI3K/AKT	phosphatidylinositol-3-kinase/AKT
P-gp	permeability glycoprotein
PK	pharmako-kinetik
PFS	progression free survival/ progressionsfri overlevelse
QoL	quality of life/ livskvalitet
RADS	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
pCR	pathological complete response/ patalogisk komplet respons
RR	respons rate
RMP	risk management plan/ risikostyringsplan
SAE	serious adverse event/alvorlig bivirkning
SPC	summary of product characteristics/ produktresume
TBP	treatment beyond progression
T-DM1	trastuzumabemtansin
TTP	time to progression/ tid til progression

4 Baggrund

4.1 Introduktion

Brystkræft er den hyppigste kræftsygdom blandt kvinder i Danmark, og der diagnosticeres ca. 4.500 nye tilfælde om året (Nordcan). Ved primær sygdom vil behandlingen oftest bestå af en kombination af operation, medicinsk behandling og strålebehandling.

Den medicinske behandling kan omfatte kemoterapi, endokrin behandling såfremt tumorvævet indeholder østrogenreceptorer og HER2-rettet behandling, såfremt tumorcellerne enten udviser overekspression af HER2-proteinet, eller amplifikation af genet, der koder for HER2. Med den aktuelle behandlingsstrategi (kirurgi, strålebehandling og medicinsk behandling) kan man forvente at 75-80 % af patienterne opnår varig helbredelse jf. www.DBCG.dk.

For den gruppe kvinder med brystkræft som får et tilbagefald gælder, at det ofte er muligt at opnå livsforlængelse og symptomlindring i en længere periode med medicinsk behandling. Ved behandling af metastatisk sygdom vil beslutningen om den mest hensigtsmæssige behandlingsstrategi tage udgangspunkt i tumorvævets receptorstatus, herunder hvorvidt der er tale om østrogenreceptor positivitet, og om der er tale om HER-2 positiv sygdom, samt sygdomsudbredning, tidligere behandling, patientens almene tilstand og endelig patientens præferencer.

4.2 Patientgrundlag

Dette baggrundsnotat omfatter behandling af patienter med brystkræft, hvor tumorcellerne er positive for HER2-proteinet. Dette gælder for ca. 17 % af alle nydiagnosticerede tilfælde af brystkræft i Danmark jf. *Danish Breast Cancer Cooperative Group*, DBCG. Det svarer til ca. 760 nye tilfælde af HER2-positiv brystkræft om året, som skal have neoadjuverende eller adjuverende behandling, som omfatter HER2-rettet behandling. Blandt disse patienter vil der være en lille gruppe patienter, som på grund af høj alder eller komorbiditet ikke vil kunne profitere af kemoterapi, og heller ikke behandling med HER2-rettet behandling. Det skønnes at dreje sig om ca. 10 % af denne patientgruppe svarende til ca. 75 patienter.

Af de 760 patienter vil ca. 25 % få et tilbagefald. Således vil ca. 190 kvinder hvert år potentielt skulle modtage HER2-rettet behandling grundet tilbagefald. Heraf vil der være en lille gruppe patienter, som på grund af høj alder, svær komorbiditet eller meget fremskreden sygdom ikke vil kunne profiterer af HER2-rettet behandling. Denne gruppe skønnes ligeledes at omfatte ca. 10 % af patienterne svarende til ca. 20 patienter.

Baseret på de angive tal kan der laves følgende estimat over antallet af patienter i de forskellige populationer.

Neoadjuverende behandling: I alt 60 patienter om året

Trastuzumab + pertuzumab	(95 %)	57 patienter/år
Trastuzumab	(5 %)	3 patienter/år

Adjuverende behandling:

Trastuzumab	625 patienter/år

1. linje behandling af metastatisk sygdom: i alt 170 patienter om året

Trastuzumab + pertuzumab	(95 %)	160 patienter/år
Trastuzumab	(5 %)	10 patienter/år

2. linje behandling af metastatisk sygdom:
Det antages her, at ca. 20 % af de patienter der anbefales 1. linje behandling, ved progression af sygdommen, ikke vil blive anbefalet HER2-rettet 2. linje behandling, svarende til at der i alt vil være 135 patienter der anbefales 2. linje behandling.

Trastuzumabemtansin	(95 %)	128 patienter/år
Trastuzumab	(5 %)	7 patienter/år

Patienter, der skal have *treatment beyond progression* (TBP):
Igen forventes det at ca. 20 % af de 125 patienter ved fornyet progression ikke vil blive anbefalet yderligere HER2-rettet behandling. Det betyder, at den aktuelle population udgør 105 patienter om året.

Trastuzumabemtansin:	denne gruppe vil over de kommende to til tre år falde til næsten 0 patienter
Lapatinib:	6 patienter/år
Trastuzumab:	vil i løbet af de kommende to til tre år stige til 99 patienter om året

5 Lægemidler

RADS har vurderet følgende lægemidler:

L01XC03 Trastuzumab
L01XE07 Lapatinib
L01XC13 Pertuzumab
L01XC14 Trastuzumabemtansin

Trastuzumab markedsføres i form af injektionsvæske til opløsning og pulver til koncentrat til infusionsvæske til henholdsvis subkutan og intravenøs administration.

Lapatinib markedsføres i form af tabletter til peroral administration.

Såvel pertuzumab som trastuzumabemtansin markedsføres i form af koncentrat til infusionsvæske til intravenøs administration.

5.1 Virkningsmekanisme

Alle de inkluderede farmaka blokerer tumorvækst, proliferation, differentiering, adhæsion, motilitet og migration via ekstra- eller intracellulær blokering af signalvejen for HER2, der er et medlem af *epidermal growth factor receptor* (EGFR) familien. Blokade af denne signalvej hæmmer dimerisation (homo- eller heterodimerisation) af receptorerne, ultimativt førende til hæmning af bl.a. Ras, Raf, mitogen-activated protein kinase (MAPK) og PI3K/AKT.

Trastuzumab, der er et monoklonalt antistof, er rettet direkte mod HER2's ekstracellulære domæne (sub-domæne IV, en juxta-membran region af HER2's ekstracellulære domæne). Herved hæmmes den ligand-uafhængige HER2-signalering og den proteolytiske spaltning af det ekstracellulære domæne, der er aktiveringsmekanismen. Trastuzumab er desuden en potent mediator af antistof-afhængig celle-medieret cytotoksicitet (ADCC).

Lapatinib (en 4-anilinoquinazolin) er en dual reversibel tyrosinkinasehæmmer, der blokerer det intracellulære tyrosinkinase domæne af både EGFR (ErbB1) og HER2 (ErbB2).

Pertuzumab, der er et humaniseret rekombinant monoklonalt antistof, binder sig til et andet ekstracellulært domæne end trastuzumab på HER2 (subdomain II), og hindrer derved hetero-dimerisation med andre HER familie medlemmer, inklusiv EGFR (ErbB1/HER1), HER3 (ErbB3) and HER4 (ErbB4). Pertuzumab medierer desuden ADCC.

Trastuzumabemtansin er et konjugat af trastuzumab med en potent mikrotubulus inhibitor, der er et derivat af maitansin (DM-1). Dette molekyle har tre egenskaber. Dels HER2 hæmning via trastuzumab, cytotoksisk effekt via DM-1 samt et vist niveau af vævsspecificitet, idet det cytotoksiske farmakon alene dirigeres til celler, der udtrykker HER2.

5.2 Metabolisme/interaktionspotentiale

i) Trastuzumab og pertuzumab metaboliseres/kataboliseres som andre biologisk antistoffer med en eliminations halveringstid på henholdsvis 28-38 dage og 18 dage. Formelle drug-drug interaktions studier er ikke blevet gennemført med trastuzumab og pertuzumab.

ii) Trastuzumabemtansin forventes at undergå dekonjugering og katabolisme ved hjælp af proteolyse i cellulære lysosomer. Efter binding til HER2 undergår trastuzumabemtansin receptor-medieret internalisering og efterfølgende lysosomal degradering, resulterende i frigivelse af DM1-holdige cytotoksiske katabolitter (primært lysin-MCC-DM1). In vitro metabolisme studier i humane lever mikrosomer tyder på, at trastuzumabemtansin metaboliseres via CYP3A4 og til dels CYP3A5. Trastuzumabemtansin hæmmer ikke CYP450 enzymer in vitro, men er et substrat for P-glycoprotein (P-gp). Trastuzumabemtansin har en halveringstid på ca. fire dage. Formelle drug-drug interaktionsstudier har ikke været udført for trastuzumabemtansin. Teoretisk set kan samtidig brug af trastuzumabemtansin og stærke CYP3A4 inhibitorer resultere i øget eksponering for den cytotoksiske komponent, DM-1 (maitansine derivatet) og hermed øget risiko for toksicitet. Samme risiko om end nok i mindre grad vil kunne ses ved samtidig brug af stærke hæmmere af CYP3A5 og P-gp.

iii) Lapatinib undergår udtalt metabolisme primært via CYP3A4 og CYP3A5 samt mindre via CYP2C19 og CYP2C8 til en række oxiderede metabolitter. Lapatinib hæmmer CYP3A og CYP2C8 in vitro i klinisk relevante koncentrationer. Lapatinib hæmmer ikke CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller UGT enzymer. Halveringstiden er 24 timer. Lapatinib har et relativt stort interaktionspotentiale.
Der har ikke været udført formelle studier til at afklare lapatinibs potentiale for at forårsage forlængelse af QT-intervallet. En lille koncentrationsafhængig stigning i QT-intervallet blev dog observeret i et ukontrolleret, dosis-eskaleringsstudie studie af lapatinib til patienter med metastatisk cancer, så en QT-forlængende effekt kan ikke udelukkes. Der bør udvises forsigtighed, hvis lapatinib administreres samtidigt med andre QTc forlængende farmaka eller under forhold med øget risiko for QTc forlængelse (inkl. hypokaliæmi, hypomagnesiæmi, kongenit langt QT syndrom).
Samtidig brug af induktorer af CYP3A4 (fx carbamazepin, rifampicin, rifabutin, phenytoin eller hypericum perforatum/St John's Urt) bør undgås.
Samtidig brug af stærke inhibitorer af CYP3A4 (fx ketoconazol, grapefrugt juice) bør undgås pga. risiko for øget eksponering for lapatinib.

Lapatinib hæmmer CYP3A4 og CYP2C8, og oralt administrerede produkter med smalt terapeutisk interval, der er substrater for CYP3A4 (fx midazolam,cisaprid, pimozid, quinidin) og/eller CYP2C8 (fx repaglinid) bør undgås.
Lapatinib er substrat for transport proteinerne P-gp og BCRP. Inhibitorer (ketoconazol, itraconazol, quinidin, verapamil, cyclosporin, erythromycin) og induktorer (rifampicin, hypericum perforatum / St John's Wort) af disse proteiner kan ændre eksponering og/eller fordeling af lapatinib.
Lapatinib hæmmer også transport protein P-gp in vitro, og ved co-administration af lapatinib og farmaka med smalt terapeutisk vindue, der er substrater for P-gp (fx digoxin) bør dosisreduktion af P-gp substratet overvejes.
Lapatinib hæmmer transport proteinerne BCRP og OATP1B1 in vitro. Den kliniske relevans heraf har ikke været undersøgt. Det kan ikke udelukkes, at lapatinib vil kunne påvirke farmakokinetikken af substrater for BCRP (fx topotecan) og OATP1B1 (fx rosuvastatin).
Samtidig behandling med substanser, der øger pH i ventriklen bør undgås, eftersom opløselighed og absorption af lapatinib kan reduceres.
Co-administration af lapatinib med intravenøs paclitaxel øger eksponeringen for paclitaxel (inhibition af CYP2C8 og/eller P-gp).
Co-administration af lapatinib med intravenøs docetaxel ændrede ikke signifikant AUC eller Cmax for nogle af de aktive substanser, men forekomsten af docetaxel-induceret neutropeni var øget.

5.3 Særlige forhold

i) Lapatinib: Har markedsføringstilladelse i Europa under såkaldt "conditional approval". Dette betyder, at yderligere evidens vedrørende produktet afventes. De europæiske myndigheder (EMA) vil revurdere ny information om produktet årligt, og produktresuméet (SPC) vil blive opdateret svarende hertil.

ii) Trastuzumab s.c. vs. i.v.: Et specielt forhold gør sig gældende i forhold til i.v. *vs.* s.c. administreret trastuzumab, idet samtlige refererede studier omhandlende effekten af trastuzumabbehandling, i dette baggrundsnotat, er foretaget med i.v. trastuzumab, mens der i den daglige kliniske drift i stor udstrækning er skiftet til brug af s.c. administration.

Udvidelsen af markedsføringstilladelsen for trastuzumab til også at inkludere s.c. administration er baseret på en lang række prækliniske samt tre kliniske studier: BP22023, PrefHer og HannaH Studiet. Baseret på dosis defineret ud fra BP22023 (1) udførte man efterfølgende PrefHer og HannaH Studiet. PrefHer studiet (2), et fase I, open-label, parallel gruppe, enkelt dosis, multicenter dosis-findings studie med raske, mandlige frivillige (N=24) og patienter med HER2+ tidlig BC (N=42) blev udført med henblik på at finde dén dosis s.c. trastuzumab, der gav en sammenlignelig eksponering i forhold til i.v. administreret trastuzumab.
I HannaH (BO22227) (3) et fase III, open-label, randomiseret, multi-dosis, multi-center, non-inferiority studie blandt præoperative HER2+ EBC patients, (N=596), undersøgte man sammenhængen mellem eksponering (C_{trough}) og effekt (pCR) mellem i.v. og s.c. trastuzumab.

En dosis på 8 mg/kg s.c. gav en større eksponering (16 %) baseret på AUCinf sammenlignet med 6 mg/kg i.v. (AUCinf 2090 vs. 1800 µg*day/mL). Man fandt dog ikke nogen signifikant sammenhæng mellem eksponering (AUC og C_{trough}) og respons parametre (pCR rate eller bedste respons parameter) eller sikkerhedsparametre i s.c.- vs. i.v.- armen, hvorfor man <u>ikke</u> har fundet belæg for dosisjustering i henhold til kropsvægt. Der er taget højde for disse forhold i *risk management planen* (RMP).

Selvom incidensen af neutraliserende antistoffer i den behandlingsfrie opfølgningsfase var lav i begge grupper, udviklede flere patienter anti-trastuzumab antistoffer med den subkutane formulering end ved den intravenøse.

På godkendelsestidspunktet var HannaH studiet ikke afsluttet, men opdaterede data er publiceret. Godkendelsesstudiet (HannaH) viste, at s.c. trastuzumab var non-inferiørt i forhold til i.v. administreret trastuzumab mht. effekt ($C_{through}$ og pCR). Desuden demonstreredes en sikkerhedsprofi for s.c. trastuzumab svarende til den sikkerhedsprofil, der er kendt for i.v. trastuzumab og uden fund af nye sikkerhedssignaler, men med højere forekomst af visse SAE'er. De hændelser, der var tale om, var dels flere infektioner (24 % vs. 43 % i henholdsvis i.v. og s.c.), dels død, hvoraf der sås 1 dødsfald i i.v. gruppen og 3 i s.c. gruppen. Heraf vurderede man, at 2 var behandlingsrelaterede. Man kunne dog ikke drage endelige konklusioner m.h.t., hvorvidt disse bivirkninger var af reel forskel i de to formuleringer eller andre forhold i studiet. Man fandt ingen tilfælde af NYHA klasse III/IV hjerteinsufficiens. Signifikant fald i LVEF var henholdsvis 2,1 % og 2,4 % for i.v. og s.c. administration.

I det opdaterede studie af HannaH patientpopulationen fandtes fortsat sammenlignelige sikkerhedsprofiler mellem de 2 administrationsmåder. Ligeledes fortsat en let forøget forekomst af SAEer, primært pga. infektioner relateret til s.c. administration (21,5 %, 95 % CI 17,0-26,7 % vs. 14,1 %, 95 % CI 10,4-18,6 %). Forekomsten af bivirkninger, der medførte seponering af trastuzumab var højere i s.c.-gruppen end i i.v.-gruppen (3,0 % vs. 1,7 %). Denne forskel i seponering var pga. af hjertesygdom. Incidensen af hjertesygdom var dog ens i de to grupper, og graden af disse bivirkninger var overvejende grad 1 eller 2 (94,2 % i i.v. gruppen og 90,2 % i s.c. gruppen). Forekomsten af signifikant fald i LVEF var ens i de to grupper (4).

iii) Data, der retfærdiggør, at man ved s.c. administration kan fravige de specifikke krav om dosering i forhold til patientens kropsvægt, som er gældende for i.v.

I det oprindelige fase III studie, der lå til grund for udvidelsen af markedsføringstilladelsen (HannaH Studiet) var den mediane varighed af follow-up 12,2-12,4 måneder. Det nyligt publicerede studie har givet opdaterede data vedrørende PK, effekt, sikkerhed og immunogenicitet med en median follow-up på 20 måneder i samme patientpopulation.
Man fandt, at hverken effekt eller sikkerhed var ændret ved henholdsvis "over- eller underdosering" af patienter med ekstrem kropsvægt sammenlignet med standard i.v. administration.

Valget af trastuzumab s.c. dosis for fase III studiet (HannaH Studiet) var baseret på, at der skulle opnås en target C_{trough} på 20 µg/mL eller højere (dette baseret på muse xenograft studier og tidlige kliniske responsdata fra metastatisk mamma cancer, inkluderet i den initiale marketingsautorisation), samt modelbaseret evaluering af fase I data mhp. at vælge et fast dosisregime uden behov for initial loading dosis. Ud fra en række doser undersøgt i modelbaserede evalueringer (400 til 700 mg) blev en fast dosis på 600 mg trastuzumab s.c. valgt af producenten mhp. anvendelse i fase III studiet. Dette eftersom denne dosis var i stand til at give serum C_{trough} niveauer i cyklus 8 (median 79 µg/mL), der var mindst lige så høje som de, der opnås ved q3W vægtbaseret dosering af trastuzumab i.v. (median 46 µg/mL).

Tre farmakokinetiske forhold er værd at bemærke:

a) Vævseksponering udtrykt ved $C_{through}$ (mikrog/ml) ved predosis cyklus 8 er højere ved s.c. administration end ved i.v. administration (geometrisk mean, % koefficient variation henholdsvis 69; 55,8 og 51,8; 52,5 %), mens vævseksponering udtrykt ved AUC (geometrisk mean areal under serum-koncentrations tidskurven) fra dag 0-21 var ens (geometrisk mean ration 1,07; 90 % CI: 1,01-1,12).

b) Hos patienter med en kropsvægt <50 kg var mean steady state AUC af s.c. trastuzumab ca. 80 % højere end ved i.v. administreret trastuzumab. Derimod var %-delen af patienter med $C_{through}$ værdier over 20 µg/mL lavere (92 %) i patientgruppen med kropsvægt ≥90 kg.

c) Steady state opnås på forskellige tidspunkter for henholdsvis s.c. og i.v. administration. I i.v. gruppen opnås steady state ved cyklus 8, hvorimod $C_{through}$ værdierne i s.c. gruppen steg indtil cyklus 13. Der er ikke målt $C_{through}$ herudover. I EPAR'en (5) anføres, at der ikke er set yderligere stigning efter cyklus 13, men disse data er ikke umiddelbart tilgængelige.
I forbindelse med markedsføringstilladelsen har man imidlertid anført, at eftersom der ikke er nogen signifikant sammenhæng mellem eksponering (AUC og C_{though}) og responsparametre (pCR) eller sikkerhedsparametre (samlet forekomst af SAE eller grad >3 AE), har man ikke fundet noget rationale for dosisjustering i forhold til kropsvægt.

6 Metode

RADS arbejder efter GRADE-metoden, som beskrevet i Rammenotat om GRADE i RADS Fagudvalg (www.rads.dk).

6.1 Kliniske spørgsmål

RADS har med udgangspunkt i kommissoriet, defineret følgende ti kliniske spørgsmål fordelt på fem patientgrupper:

Neoadjuverende behandling
P1a: Vil pt. med HER2-positiv brystkræft, der skal have præoperativ medicinsk behandling, have gavn af behandling med trastuzumab i kombination med kemoterapi sammenlignet med kemoterapi alene vurderet på patologisk respons, klinisk respons, operabilitet, lumpektomi frekvens og bivirkninger vurderet på DAE?

P1b: Er trastuzumab i.v. og s.c. ligestillede hos pt. med HER2-positiv brystkræft, der skal have præoperativ medicinsk behandling vurderet på patologisk respons, klinisk respons, operabilitet, lumpektomifrekvens og bivirkninger vurderet på DAE?

Adjuverende behandling
P2a: Vil pt. med HER2-positiv brystkræft, der skal have adjuverende medicinsk behandling, have gavn af behandling med trastuzumab i kombinaton med kemoterapi sammenlignet med kemoterapi alene vurderet på OS, DFS og bivirkning vurderet på DAE og kardiotoksicitet?

P2b: Er trastuzumab i.v. og s.c. ligestillede hos pt. med HER2-positiv brystkræft, der skal have adjuverende medicinsk behandling vurderet på OS, DFS og bivirkninger vurderet på DAE og kardiotoksicitet?

Metastatisk sygdom 1. linje behandling
P3a: Har pt. med HER2-positiv brystkræft, der skal have 1. linje behandling for metastatisk sygdom gavn af trastuzumab i tillæg til kemoterapi vurderet på PFS, TTP, OS, RR bivirkninger vurderet på DAE og QoL?

P3b: Har pt. med HER2-positiv brystkræft, der skal have 1. linje behandling for metastatisk sygdom gavn af trastuzumab + pertuzumab i tillæg til kemoterapi vurderet på PFS, TTP, OS, RR, bivirkninger vurderet på DAE og QoL?

P3c: Er trastuzumab i.v. og s.c. ligestillede hos pt. med HER2-positiv brystkræft, der skal have 1. linje behandling for metastatisk sygdom vurderet på PFS, TTP, OS, RR, bivirkninger vurderet på DAE og QoL?

Metastatisk sygdom 2. linje behandling
P4a: Er trastuzumab i kombination med kemoterapi ligestillede med lapatinib i kombination med kemoterapi hos pt. med HER2-positiv brystkræft, der skal have 2. linje behandling for metastatisk sygdom vurderet på PFS, TTP, OS, RR, bivirkninger vurderet på DAE og QoL?

P4b: Er trastuzumabemtansin og anden anti-HER2 behandling i kombination med kemoterapi ligestillede hos pt. med HER2-positiv brystkræft, der skal have 2. linje behandling for metastatisk sygdom vurderet på PFS, TTP, OS, RR, bivirkninger vurderet på DAE og QoL?

Metastatisk sygdom - *treatment beyond progression*
P5: Er TBP, dvs. fortsat anti-HER2 rettet behandling med lapatinib, trastuzumab eller trastuzumabemtansin, gavnlig hos patienter, der er progredieret på forudgående anti-HER2 behandling vurderet på PFS, TTP, OS, RR, bivirkninger vurderet på DAE og QoL?

6.2 Populationer, interventioner, komparatorer og kritiske effektmål
For de i afsnit 6.1 anførte ti kliniske spørgsmål fremgår definerede PICO'er af bilag 1

6.3 Litteratursøgning og –udvælgelse
RADS har valgt at fokuserer på resultater fra peer-reviewed publiceret, randomiserede, kontrollerede undersøgelser. I relation til metastatisk sygdom 2. linje behandling (P4) og metastatisk behandling i form af *treatment beyond progression* (P5) er der sket tilføjelse af evidens fra observationelle studier.

Perioden for de udførte søgninger er fra 1. jan 1994 til og med 31. august 2014.

Følgende filter blev anvendt mht. RCT:
Filter RCT: ((“randomized controlled trial”[pt] OR “controlled clinical trial”[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR (“clinical trials as topic”[mesh: noexp]) OR randomly[tiab]) NOT (animals[mh]NOT humans[mh]))

Der henvises til bilag 2 mht. anvendt søgestrenge, samt selektionstræ for identificeret litteratur.

Den hurtige opdatering (til version 1.1), baseret på pertuzumab til neoadjuverende behandling, er sket baseret på beslutning foretaget i Koordinationsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin - KRIS (jf. referat af 17. KRIS møde 2015). Der er i den forbindelse ikke udført ny systematisk litteratursøgning.

7 Effekt og bivirkninger
I det følgende præsenteres de aktuelle lægemidlers effekt, bivirkninger, compliance, aspekter vedr. lægemiddelhåndteringen, samt værdier og præferencer.

Indledningsvis skal det bemærkes, at i forhold til de ovenfor anførte kliniske spørgsmål, der relaterer sig til brug af trastuzumab som intravenøs eller subkutan formulering, er der kun fundet evidens, der belyser dette spørgsmål i forhold til den neoadjuverende behandling (P1b). Den foreliggende litteratur gennemgås i det følgende og RADS mener, at de opstillede konklusioner vedrørende effekt og sikkerhed af trastuzumab som henholdsvis intravenøs og subkutan formulering kan ekstrapoleres til de kliniske spørgsmål, der vedrører de øvrige patientgrupper (P2b, P3b).

Forud for den systematiske litteratursøgning blev en række internationale guidelines for behandling af HER2-positiv brystkræft gennemgået.

Det drejede sig om guidelines fra *American Society of Clininical Oncology* (ASCO), *National Comprehensive Cancer Network, USA* (NCCN) *National Institute of Clinical Excellence, UK* (NICE), *European Society of Clinical Oncology* (ESMO) og fra Tyskland: *Arbeitsgemeinshaft Gynäkologische* Onkologie (AGO). I forhold til de opstillede kliniske spørgsmål indeholdt ingen af disse guidelines anbefalinger vedrørende valg af formulering (i.v. versus s.c.) ved

trastuzumab behandling.

Det skal også bemærkes, at NICE guideline er fra 2009, dvs. før markedsføringen af såvel pertuzumab som trastuzumabemtansin.

I øvrigt fremgår hovedpunkterne af anbefalingerne fra disse guidelines af følgende tabel:

	Neoadjuverende	**Adjuverende**	**1. linje recidiv behandling**	**2. linje recidiv behandling**	**TBP**
ASCO	ikke omtalt	17 serier trastuzumab	pertuzumab + trastuzumab + kemoterapi	treastuzumab-emtansin	Forsat behandling med HER-2 rettet terapi
NCCN	trastuzumab + pertuzumab + kemoterapi	17 serier trastuzumab	pertuzumab + trastuzumab + kemoterapi	trastuzumab-emtansin	Forsat behandling med HER-2 rettet terapi
NICE 2009	ikke omtalt	17 serier trastuzumab	trastuzumab plus kemoterapi	Ikke omtalt	Ikke omtalt
ESMO	trastuzumab + kemoterapi	17 serier trastuzumab	trastuzumab + pertuzumab + kemoterapi	trastuzumab-emtansin	Forsat behandling med HER-2 rettet terapi
AGO	ikke omtalt	17 serier trastuzumab	trastuzumab + pertuzumab+ kemoterapi	trastuzumab-emtansin	Forsat behandling med HER-2 rettet terapi

7. 1 Effekt og bivirkninger

Neoadjuverende behandling
P1a - HER2-rettet behandling i tillæg til præoperativ kemoterapi
Der foreligger tre fase III forsøg, der undersøger effekt og bivirkninger af trastuzumab i tillæg til kemoterapi som præoperativ / neoadjuverende behandling af brystkræft stadium II-III(6-8) (bilag 3, tabel 1) og fire randomiserede fase II/III forsøg, der belyser effekten kemoterapi i kombination med lapatinib sammenlignet med trastuzumab og med kombinationen af lapatinib og trastuzumab(9-12) (bilag 3, tabel 2).
Endelig foreligger der et fase III forsøg, hvor værdien af pertuzumab belyses – enten som monoterapi - sammenlignet med trastuzumab alene – eller i kombination med trastuzumab(13) (bilag 3, tabel 3). Foreliggende artikler er også vurderet samlet i reviews og meta-analyser omkring værdien af anti HER2 behandling i tillæg til neoadjuverende kemoterapi ved brystkræft (14-16).

Trastuzumab (bilag 3, tabel 1)
I NOAH studiet sammenlignes præoperativ trastuzumab i et år sammen med kombinations-kemoterapi med kemoterapi alene hos 235 patienter med lokalt / regionalt fremskreden brystkræft (locally advanced breast cancer, LABC) eller inflammatorisk brystkræft (inflammatory breast cancer, IBC) (6,17). Den patologiske komplette responsrate (pCR), den kliniske RR og lumpektomiraten var højest for de patienter, der modtog trastuzumab i tillæg til kemoterapi. Den højere lumpektomirate hos patienter, der modtog trastuzumab, var ikke ledsaget af en højere lokalrecidiv rate (13). Ved den seneste opdatering af NOAH studiet substantieredes den gunstige effekt af trastuzumab sammen med kemoterapi med en HR for event-free survival på 0.64 (p=0.016) og en HR for OS på 0.66 (p=0.055) (18).

Præ- Z1041 studiet sammenlignede RR og pCR efter præoperativ kemoterapi (ugentlig paclitaxel (x8) efterfulgt af CEF (x4)) blandt 23 patienter, der også modtog behandling med ugentlig trastuzumab i 24 uger sammenlignet med patienter der kun fik kemoterapi(7). Behandlingen med trastuzumab blev givet samtidig med kemoterapien. Randomiseringen blev

stoppet efter inklusion af 34 patienter på grund af meget stor forskel i pCR mellem de to grupper (66 % versus 26 %, p=0.016) til fordel for gruppen der også fik trastuzumab (tabel 1). I en opdateret opgørelse, som inkluderede en sammenlignelig kohorte af patienter der modtog trastuzumab (22 patienter)) var pCR = 55 %, og der blev ikke rapporteret uventede bivirkninger, specielt ingen signifikant kardiotoksicitet (19). I en 'videreførelse' af dette studie (Z1041) gik man over til at randomisere mellem samtidig versus sekventiel trastuzumab i forhold til den præoperative kemoterapi (268 patienter). Der var ingen forskel i pCR raten i de mellem de to grupper (57 % og 54 %). Ved konkomitant behandling med kemoterapi og trastuzumab observeredes et fald i LVEF på 2.9 % og 7.1 % efter 12 og 24 ugers behandling medens gruppen der ikke fik trastuzumab samtidig med kemoterapi havde et LVEF fald på henholdsvis 0.8 % og 4.6 %(20).

I et randomiseret fase II forsøg, der blev publiceret af Pierga (8), blev 120 patienter med stadium II-III brystkræft og HER2 positive tumorer behandlet præoperativt med kemoterapi (EC-D); 62 patienter fik også behandling med trastuzumab (varighed uoplyst) medens 58 patienter ikke modtog HER2 rettet behandling. Studiet viste en højere pCR og RR hos gruppen af patienter der modtog trastuzumab uden nævneværdig forskel i toksicitet imellem grupperne (bilag 3, tabel 1).

Lapatinib og trastuzumab (bilag 3, tabel 2)
NeoALTTO studiet er et tre-armet fase III forsøg, hvor 455 patienter med brystkræft stadium II-III blev randomiseret til lapatinib alene, trastuzumab alene eller kombinationen lapatinib + trastuzumab. I alle tre arme blev der givet præoperativ kemoterapi med ugentlig paclitaxel (x12) (9). De første seks uger blev antiHER2 behandlingen givet uden kemoterapi. Dobbelt HER2 blokade viste signifikant højere pCR og RR (efter seks uger) sammenlignet med lapatinib og trastuzumab som enkeltstof (bilag 3, tabel 2). Der var ingen forskel i BCS % mellem de tre behandlingsgrupper, og toksiciteten var acceptabel om end patienter der modtog lapatinib alene eller i kombination med trastuzumab, havde signifikant hyppigere grad 3 bivirkninger i form af diarré og stigning i leverenzymer.

CHER-LOB studiet er et randomiseret fase II forsøg, hvor 121 patienter med brystkræft stadium II-IIIA randomiseres til tre grupper med præoperativ taxan/anthracyklin baseret kemoterapi i kombination med anti HER2: lapatinib alene, trastuzumab alene eller kombinationen lapatinib + trastuzumab (10). Dobbeltblokade med lapatinib i kombination med trastuzumab medførte en signifikant højere pCR end hos patienter der fik lapatinib og trastuzumab alene. Toksiciteten var håndterbar: patienter der modtog lapatinib alene eller i kombination med trastuzumab havde bivirkninger i form af diarré og stigning i leverenzymer.

GeparQuinto (GBG44) studiet undersøgte i et fase III design effekten af præoperativ behandling med kemoterapi (EC/D) i kombination med lapatinib versus trastuzumab hos 615 patienter med operabel brystkræft eller LABC (11); pCR var signifikant størst i trastuzumab-gruppen medens toksiciteten var mest udtalt i lapatinib-gruppen (specielt hud- og gastro-intestinal toksicitet). Der var ingen forskel mellem grupperne med hensyn til RR, LVEF niveau og BCS %.

GEICAM/2006-14 studiet omfattede i alt 102 patienter med operabel brystkræft eller LABC / IBC, der blev randomiseret til præoperativ kemoterapi (EC/D) plus enten trastuzumab eller lapatinib (12). Signifikant flere patienter i trastuzumab-gruppen opnåede pCR. Der var ikke forskel mellem grupperne på RR og BCS %. Lapatinib-gruppen havde hyppigere grad 3 diarré (bilag 3, tabel 2).

Pertuzumab
NeoSphere studiet (bilag 3, tabel 3) omfattede 417 patienter med operabel brystkræft, LABC eller IBC. Patienterne randomiseredes til fire regimer: docetaxel + trastuzumab versus docetaxel + trastuzumab + pertuzumab versus trastuzumab + pertuzumab versus docetaxel +

pertuzumab. Den patologiske komplette responsrate (pCR) var signifikant højest for patienter der modtog dobbelt HER2 blokade med trastuzumab og pertuzumab med en acceptabel toksicitetsprofil, der var af samme størrelsesorden som 'mono-blokade' med trastuzumab i kombination med docetaxel. Den kliniske responsrate (RR) var af samme størrelsesorden hos patienter der modtog dobbeltblokade som hos patienter der modtog 'mono-blokade' med trastuzumab i kombination med docetaxel. De laveste pCR og RR noteredes hos patienter der modtog dobbeltblokade uden docetaxel og hos patienter de modtog pertuzumab i kombination med docetaxel (13).

Delkonklusion vedrørende P1a
Der er højt evidensniveau for, at præoperativ anti-HER2 behandling med trastuzumab i kombination med kemoterapi er mere effektiv med hensyn til opnåelse af pCR end kemoterapi alene eller sammenlignet med behandling med lapatinib. Der er moderat til højt evidensniveau for at dobbelt HER2-blokade med trastuzumab i kombination med enten lapatinib eller pertuzumab medfører en højere pCR og måske en højere RR og BCS % end 'mono-blokade' med trastuzumab. Behandling med lapatinib forekommer forbundet med flere bivirkninger end behandling med pertuzumab.

Ingen af de identificerede studier rapporterer værdien af HER2 rettet behandling i kombination med antihormonelle stoffer. Ingen af de refererede studier har angivet DAE.
KRIS har ifølge referat af deres 17. møde (2015) anbefalet national ibrugtagning af pertuzumab i kombination med trastuzumab, når patienten behandles med kemoterapi.

Anbefalinger vedrørende P1a
- Behandling med trastuzumab anbefales til patienter med HER2-positiv brystkræft som anbefales præoperativ / neoadjuverende kemoterapi.
- Dobbelt-HER2-blokade med trastuzumab og pertuzumab anbefales frem for dobbeltblokade med trastuzumab og lapatinib på grund af lapatinibs bivirkningsprofil.

P1b
Trastuzumab administreres sædvanligvis som intravenøs infusion hver 3. uge. Dosis er 8 mg/kg ved første infusion og 6 mg/kg ved efterfølgende infusioner. Første infusion gives over 90 minutter og efterfølgende infusioner over 30 minutter. Der er nu udviklet en subkutan administrationsform, hvor rekombinant humant hyaluronidase PH-20 tillader subcutan injektion af store volumina. Injektionen foretages som subcutan injektion af 5 ml over ca. 2-5 minutter på lårene hver 3. uge. Dosis er 600 mg uafhængigt af vægt. Patienterne skal observeres for symptomer for administrationsrelaterede reaktioner i 6 timer efter den første injektion og i 2 timer efter efterfølgende injektioner. Injektionen kan gives med håndholdt injektionssprøjte eller med et engangsinjektionsaggregat, som kan betjenes af patienten alene. Aggregatet er registreret af EMA, men markedsføres aktuelt ikke i Danmark.

Der er foretaget et randomiseret fase III-studie, hvor trastuzumab s.c. blev sammenlignet m.h.t. farmakokinetik, effektivitet, bivirkninger og immunogenicitet med trastuzumab i.v. som led i præoperativ behandling af patienter med tidlig HER2-positiv brystkræft(1) og et randomiseret fase III-studie, hvor trastuzumab s.c. blev sammenlignet med trastuzumab i.v. m.h.t. patientpræference og sundhedspersonalepræferencer (21).

HannaH(3): I forsøget blev patienter med HER2-positiv tidlig brystkræft stadium 1-3 præoperativt behandlet med kemoterapi (docetaxel 75 mg/m2 i.v. hver 3. uge, 4 serier, efterfulgt af cyklofosfamid 500 mg/m2+epirubicin 75 mg/m2+fluorouracil 500 mg/m2 i.v. hver 3. uge, 4 serier) samt med trastuzumab, som blev administreret samtidig med kemoterapi, dvs. 8 serier præoperativt efterfulgt af 10 serier postoperativt (adjuverende). Opgørelsen omfatter kun opfølgning af patienter til operation.

Patienterne blev randomiseret til at modtage trastuzumab i.v. (8 mg/kg ved serie 1, 6 mg/kg ved efterfølgende serier) (299 patienter) eller s.c. (600 mg) (297 patienter) givet med håndholdt sprøjte.

Omfattende farmakokinetiske og immunogenicitetsundersøgelser var inkluderet.
Forsøget var dimensioneret til at påvise non-inferioritet m.h.t. de primære effektmål, som var trough-koncentration af trastuzumab før 8. serie samt pCR. Ca. 50 % havde operabel brystkræft, ca. 6 % inflammatorisk brystkræft og ca. 40 % lokalavanceret brystkræft.
Der fandtes ikke inferioritet m.h.t. hverken primære eller sekundære farmakokinetiske effektmål. Tværtimod fandtes i almindelighed højere koncentrationer ved s.c. administration (middel AUC0-21 dage, geometrisk middel AUC0-21 dage, middel Tmax), hvorimod middel Cmax var højere ved i.v. administration. Der var ikke forskel i operabilitet, idet 278 hhv. 275 patienter i.v. hhv. s.c. blev opereret.

Der fandtes ikke inferioritet m.h.t. pCR. Der fandtes ikke nogen relation mellem pCR og legemsvægt, hvilket tolkes som, at den fikserede 600 mg s.c. dosis er effektiv selv hos patienter med høj vægt.

Bivirkninger:
Der fandtes ikke forskel i antallet af rapporterede bivirkninger af nogen grad. Derimod fandtes hyppigheden af svære bivirkninger (SAE) at være højere i s.c.-gruppen – 20,9 % vs. 12,4 %. Dette var delvist forårsaget af infektioner og infestationer. De var ikke relateret til injektionen. Det er ikke lykkedes at finde nogen årsag hertil. En teori er, at der måske har været en tendens til, at patienter i den eksperimentelle arm (s.c.) af sikkerhedsmæssige grunde oftere er blevet indlagt til observation, hvorved hændelsen bliver klassificeret som SAE.

Immunogenicitet:
Der fandtes ikke forskel i hyppighed af dannelse af anti-trastuzumab antistoffer (10/295 i.v. vs. 20/195 s.c. p=0.09). 34/295 i s.c.-gruppen dannede anti-rHuPH-20 antistoffer. Ingen neutraliserende antistoffer mod hverken trastuzumab eller rHuPH-20 blev detekteret.
Det skal anføres, at samtidig immunsupprimerende behandling kan nedsætte immuno-geniciteten. I forsøget fortsatte behandling med trastuzumab i.v. eller s.c. postoperativt med 10 serier adjuverende behandling uden kemoterapi og immunogenicitet blev overvåget.

PrefHER (21): I forsøget blev patienter, som modtog adjuverende trastuzumab og manglede mindst 8 serier, eller som skulle påbegynde adjuverende behandling med trastuzumab, randomiseret til at modtage enten fire serier trastuzumab i.v. efterfulgt af fire serier trastuzumab s.c. (243 patienter) eller det omvendte, fire serier trastuzumab s.c. efterfulgt af fire serier trastuzumab i.v (245 patienter). S.c.-patienterne modtog i kohorte 1 trastuzumab med engangsinjektionsaggregat og i kohorte 2 med håndholdt sprøjte.

Patienterne blev før og efter de otte serier telefoninterviewet (struktureret interview) vedrørende deres forventninger før og vedrørende deres præference efter. Yderligere blev et antal sundhedspersonale interviewet vedr. deres præferencer.
Patientpræferencer: 88,9 % foretrak s.c. (64,9 meget stærkt), 9,6 % foretrak i.v. (5,1 % meget stærkt), 1,5 % have ingen præference). Resultaterne var ens uanset sekvensen af behandlingerne.
Personalepræferencer: Blandt 235 sundhedsansatte foretrak 77 % s.c., 3 % i.v. mens 20 % ikke have nogen præference.
Bivirkninger: Der fandtes numerisk flere grad 1-bivirkninger under s.c. behandlingen, 61,0 % vs. 51,3 % grundet injektionssmerter, 5,8 % og lokal injektionsreaktion, 6,1 %. I øvrigt var bivirkningsmønstret identisk.

Delkonklusion vedr. PICO 1b:
Der er højt evidensniveau for, at trastuzumab i.v. og s.c. er ligestillede hos pt. med HER2 positiv brystkræft, der skal have præoperativ medicinsk behandling, vurderet på patologisk respons, klinisk respons og operabilitet.
Der er ikke publiceret evidens for, at trastuzumab i.v. og s.c. er ligestillede vurderet på lumpektomifrekvens og bivirkninger vurderet på DAE.
Der er middel til højt evidensniveau for, at trastuzumab i.v. og s.c. er ligestillede vurderet på hyppighed og grad af bivirkninger (grad III eller højere) som rapporteret i klinisk kontrolleret forsøg.
Der er højt evidensniveau for, at s.c. foretrækkes af hovedparten af patienter og sundheds-personale.

Anbefaling:
- Præoperativ behandling med trastuzumab kan foregå i.v. eller s.c. afhængigt af anden samtidig behandling.

Adjuverende behandling
P2a - HER2-rettet behandling i tillæg til postoperativ kemoterapi

FNCLCC-PACS 04 studiet(22): I alt 3.010 patienter med operable lymfeknudepositiv brystkræft blev randomiseret til at modtage adjuverende anthracyclinbaseret kemoterapi med eller uden docetaxel. Endvidere blev de patienter, der havde HER2-positiv sygdom (N=528) randomiseret til sekventiel trastuzumab hver 6. uge i et år (n=260) versus observation (n=268). Primære endepunkt var DFS. Ved analysedatoen (oktober 2007) var der indtrådt 127 DFS events. Patienter randomiseret til trastuzumab-armen havde en 14 % ikke signifikant reduktion i risiko for tilbagefald (HR 0,86 CI 0,61 – 1,22). Den tre års DFS var 78 % og 81 % for observationsarmen vs. trastuzumab-armen (Bilag 3, tabel 5).

BCIRG 006 studiet(23): I alt 3.222 kvinder med HER2-positive brystkræft blev randomiseret til at modtage adjuverende doxorubicin og cyclofosfamid efterfulgt af docetaxel hver tredje uge (AC-T) eller samme regime efterfulgt af trastuzumab i 52 uger (ACTH) –eller docetaxel og carboplatin plus 52 ugers behandling med trastuzumab (TCH). Det primære endepunkt var DFS og de sekundære endepunkter var OS og safety efter 65 måneders opfølgning og 656 events. RFS ved 5 år var 75 % for patienter, der behandledes med AC-T, 84 % blandt patienter behandlet med AC-T + trastuzumab og 81 % blandt patienter behandlet med TCH. OS var 87 %, 92 %, og 91 %, respektive. Der var signifikant højere effekt af de to trastuzumab-holdige regimer i forhold til AC-T. Patienter randomiseret til AC-T armen havde signifikant flere hjertebivirkninger end patienter, der var randomiseret til TCH-armen. Der fandtes otte tilfælde af leukæmi, syv blandt patienter, der havde modtaget antracyklin og ét tilfælde var patienten randomiseret til TCH (Bilag 3, tabel 5).

NCCTG N9831 (24) og NSABP B-31 (25) studierne: Patienter med HER2-positiv brystkræft blev randomiseret til doxorubicin og cyclofosfamid efterfulgt af paclitaxel med eller uden trastuzumab. Pga. ensartet design af begge studier valgte man at analysere data af de to studier i en pooled analyse. Efter medium opfølgning på 3,9 år fandtes en signifikant nedsættelse af DFS event rate, samt en signifikant reduktion (39 %) i dødeligheden i trastuzumab-armen. I samme studie population blev der ikke fundet nogen sammenhæng mellem strålebehandling og risikoen for bivirkninger til trastuzumab behandlingen (26) (Bilag 3, tabel 4).

FinHer studiet (27):1.010 kvinder med lymfeknudepositiv eller højrisiko lymfeknudenegativ brystkræft blev randomiseret til at modtage tre serier docetaxel eller vinorelbine, efterfulgt i begge grupper af tre serier FEC. Patienter der havde HER2 positiv sygdom (n=232) blev yderlige randomiseret til at modtage trastuzumab eller observation i ni uger samtidig med

kemoterapien. Median opfølgning var 62 måneder. I subgruppen med HER2-positiv sygdom havde subgruppen, der havde fået behandling med trastuzumab en ikke signifikant bedre distant DFS (HR = 0,65) end gruppen, der fik behandling med kemoterapi alene. Den mediane LVEF forblev uændret i den trastuzumab-behandlede gruppe igennem de fem års opfølgning (Bilag 3, tabel 5).

HERA studiet (28): Multinationalt, multicenter fase III studie der randomiserede patienter med HER2 positiv brystkræft med standard adjuverende eller neoadjuverende kemoterapi til observation, et års trastuzumab sekventielt, eller 2 års trastuzumab sekventielt. I alt 1.698 patienter blev randomiseret til observation og 1703 patienter til trastuzumab behandling i et år. Efter første interimanalyse der viste en fordel ved trastuzumab vs. observation på DFS fik pt. mulighed for overkrydsning fra observation til trastuzumab-behandling. ITT analyse viste efter fire års opfølgning en DFS HR på 0,76 (CI 0,66–0,87; p<0,0001). Hazard rate ved OS efter 4 år var 0,85 95 % CI 0,70–1,04; p=0,11. Patienter der krydsede over fra observation havde en HR på 0,68 i forhold til patienter der ikke krydsede over. Der blev ikke fundet nogen yderligere gevinst ved at forsætte behandlingen med trastuzumab ud over et år. Der var flere grad 3 – 4 bivirkninger i den trastuzumab-behandlede gruppe i forhold til observations-gruppen. Mere end 40 % af patienterne i observationsgruppen krydsede over til behandling med trastuzumab Bilag 3, tabel 4).
I et studie af de kardiale bivirkninger fandt man, med en median observationstid på 8 års, en signifikant øget forekomst af nedsat venstre ventrikel funktion, hos patienter der havde fået trastuzumab behandling i 2 år versus de patienter der havde fået behandling i 1 år (7,2 % vs. 4,1 %) (29).

PHARE studiet (30): Et fransk multicenter studie, hvor 3.384 patienter med HER2 positiv brystkræft blev randomiseret til enten 12 måneders behandling med trastuzumab (N=1691) eller 6 måneders behandling med trastuzumab (N=1693) efter afsluttet adjuverende kemoterapi. Studiet var designet som et non-inferiorify studie. Efter en median opfølgning på 42,5 måned fandt man DFS på 93,8 % i den arm som havde modtaget 12 måneders behandling versus 91,1 % i 6 måneders armen (HR 1,28 CI 1,05-1,56) (Bilag 3, tabel 5).

Delkonklusion vedrørende P2a
Der er højt evidensniveau for, at adjuverende postoperativ HER2-rettet behandling med trastuzumab i kombination med kemoterapi er mere effektiv med hensyn til opnåelse af RFS og OS end kemoterapi alene. Ingen af de identificerede studier rapporterer værdien af HER2-rettet behandling i kombination med antihormonelle stoffer.
Der er højt evidensniveau for, at varigheden af den adjuverende postoperative anti-HER2 behandling med trastuzumab i kombination med kemoterapi ikke kan anbefales at være kortere end eller længere end et års varighed.
Der er høj evidens for, at behandling med trastuzumab i mere end ét år medfører øget incidens af kardiale bivirkninger. Der er ikke evidens for at strålebehandling øger risikoen for bivirkninger ved behandling med trastuzumab. Der er evidens for at effekten af den adjuverende trastuzumab øges ved tidlig indsættelse af behandlingen

Anbefalinger vedrørende P2a
- Behandling med trastuzumab anbefales til patienter med HER2 positiv brystkræft som skal modtage adjuverende kemoterapi.
- Behandlingsvarighed med trastuzumab bør være 1 år.
- Der bør ikke gives trastuzumab samtidigt med et anthracyclin.

P2b
Der foreligger ingen selvstændig evidens i form af randomiserede studier vedrørende brugen af henholdsvis trastuzumab intravenøst eller som subkutan formulering, i forhold til dette kliniske spørgsmål.

Delkonklusion vedrørende P2b
Der foreligger kun evidens ved neoadjuverende behandling.
RADS vurderer, at konklusionen fra den neoadjuverende behandlingssituation kan overføres til trastuzumab ved adjuverende behandling.

Anbefaling vedrørende P2b
- Adjuverende behandling med trastuzumab kan foregå i.v. eller s.c. afhængigt af anden samtidig behandling.

Metastatisk sygdom 1. linje behandling
P3a - trastuzumab i tillæg til 1. linje antineoplastisk behandling

Slamon et al-studiet (31) publiceret 2001 var et randomiseret open-label fase II 4-armet studie, hvor man sammenlignede effekt og bivirkninger af kemoterapi (paclitaxel /AC hver 3. uge) med eller uden trastuzumab i.v. ugentlig som 1. linje behandling ved HER2–positiv metastatisk brystkræft. I alt 479 patienter indgik og blev randomiseret 1:1 til 6 serier kemoterapi med eller uden trastuzumab som blev givet til progression.
Patienter som tidligere havde fået antracyklin adjuverende fik paclitaxel ellers et antracyklin og cyklofosfamid. Patienter med IHC HER2 2+ og HER2 3+ kunne indgå.
Effekten var signifikant bedre i trastuzumab-grupperne end i de rene kemoterapi grupper målt på ORR) (50 % vs. 32 %; P < 0,001) TTP (7,4mdr v 4,6 mdr; P< 0,001) og median OS (25,1 mdr. v 20,3 mdr.). Den større effekt ved trastuzumab behandling sås specielt i subgruppen af IHC HER2 3+ patienter.
Den signifikante forbedring af OS var på trods af, at 66 % af patienterne i gruppen som ikke fik trastuzumab initialt, senere i forløbet fik trastuzumab.
Der blev observeret signifikant flere bivirkninger i trastuzumab-armene i form af leukopeni, febrilia samt kardiotoksicitet, specielt i gruppen, der fik antracyklin i kombination med trastuzumab (27 % vs. 13 %). I paclitaxel grupperne var frekvensen henholdsvis 8 % v 1 %.
Der var ingen oplysninger om livskvalitetsanalyser i studiet (Bilag 3, tabel 6).

M77001-studiet (32) var et randomiseret open-label fase II studie publiceret 2005, hvor man sammenlignede effekt og bivirkninger af kemoterapi (docetaxel) 100mg/m2 i.v. hver 3. uge med eller uden tillæg af trastuzumab givet ugentligt i.v. som 1. linje behandling til patienter med HER2-pos metastatisk brystkræft. I alt 186 patienter indgik i studiet og blev randomiseret 1:1 til 6 serier docetaxel med eller uden trastuzumab der blev givet til progression.
Effekten var signifikant bedre for gruppen, der fik trastuzumab i tillæg til docetaxel forhold til docetaxel alene målt på ORR (61 % vs. 34 %; p = 0,002), TTP (11,7 mdr. vs. 6,1 mdr.; P = 0,001) og OS (31,2 mdr. vs. 22,7 mdr.; P= 0,0325). Der var ingen væsentlig forskel på bivirkningerne i de to behandlingsarme, dog fandt man en lidt højere incidens af neutropeni og febril neutropeni i den arm, som fik kombinationsbehandling, men der var ingen forskel i forekomsten af kardiotoksicitet. 57 % af patienterne i gruppen, som fik kemoterapi som monoterapi fik senere i sygdomsforløbet trastuzumab.
Sammenlignede man gruppen, som kun fik kemoterapi med gruppen, som på et eller andet tidspunkt fik trastuzumab var median OS 16,6 mdr. vs. 30,3 mdr.
Der var ingen oplysninger om sammenligning af livskvalitet (Bilag 3, tabel 6).

Gasparini et al-studiet (33) publiceret 2006 var et open-label randomiseret fase II studie, hvor man sammenlignede effekt og bivirkninger af ugentlig paclitaxel (80mg/m2) med eller uden ugentlig trastuzumab givet i.v. som 1. linje behandling til patienter med HER2-positiv metastatisk brystkræft. Patienter med HER2 -2+ og 3+ kunne indgå.
123 patienter indgik i studiet og blev randomiseret 1:1. Effekten var signifikant bedre i gruppen der fik trastuzumab, målt på ORR (75 % vs. 56,9 %; C.I.= 62.1-85,3; P= 0,0378), TTP (301 dage versus 204 dage; P = 0,076). I subgruppen som var IHC HER2 3+ var effekten endnu større.

Median overlevelse blev ikke nået for nogen af grupperne inden for follow-up perioden på 16.6 mdr. og er ikke senere rapporteret.
Der var ingen forskel i bivirkninger i de to grupper og ingen registreret kardiotoksicitet.
Der var ingen livskvalitetsoplysninger (Bilag 3, tabel 6).

Delkonklusion vedrørende P3a:
Der er højt evidensniveau for, at patienter med HER2-pos metastatisk brystkræft i 1. linje behandling har gavn af trastuzumab i tillæg til kemoterapi vurderet på ORR, TTP samt OS.
Tillæg af trastuzumab giver ikke væsentlig flere bivirkninger så længe man undgår kombination med antracykliner, hvor der ses væsentlige flere tilfælde af kronisk hjertesvigt (CHF).
Ingen af de identificerede studier rapporterer værdien af tillæg af trastuzumab til antihormonel behandling.
I ingen af studierne synes trastuzumab, at påvirke DAE og i ingen af studierne er der foretaget sammenligning af livskvalitet i de enkelte behandlingsregimer.

Anbefalinger vedrørende P3a:

- Tillæg af trastuzumab til kemoterapi anbefales til patienter i 1.linje behandling for HER2-positiv metastatisk brystkræft.
- Pga. risiko for CHF anbefales det at undgå kombination af antracyklin baseret kemoterapi og trastuzumab.

P3b - Pertuzumab+trastuzumab i tillæg til 1.linje antineoplastisk behandling
CLEOPATRA-studiet publiceret 2012 (34) med opdatering i 2013 (35,36) er et randomiseret, dobbelt-blindet, placebo-kontrolleret fase III studie, som sammenligner effekt og bivirkninger ved tillæg af pertuzumab til behandling med trastuzumab og docetaxel som 1.linje behandling til patienter med HER2-positiv metastatisk brystkræft Bilag 3, tabel 7).
I studiet indgik 808 patienter fra 204 centre i 25 lande spredt ud over alle kontinenter.
Randomiseringen var 1:1 og behandling blev givet hver 3. uge for alle stoffer. Docetaxel blev givet til uacceptabel toksicitet, hvorefter patienterne fortsatte med den HER2-targeterede/ placebo behandling til progression. RR var 69,3 % i placebo-armen og 80,2 i pertuzumab-armen. PFS var 12,4 mdr. i placebogruppen og 18,5 mdr. i pertuzumabgruppen med en HR for progression eller død på 0,62; 95 % CI,0,51-0,75;(P<0,001).
Interim-analysen viste en stærk trend mod en bedre effekt i pertuzumab behandlede gruppe men data var "ikke modne" i 2012(34). Der blev ikke påvist nogen væsentlig forskel i bivirkningerne i de to grupper, dog var der en højere frekvens af diarré og febril neutropeni i pertuzumabgruppen. Der var ingen forskel i den i øvrigt lave frekvens af hjerterelateret bivirkninger (35). Der er ikke rapporteret om livskvalitetsanalyser.

En opdatering af overlevelsesdata i 2013 (36) viste en median OS for placebogruppen på 37,6 mdr (95 % CI ;34,3-NE), medens den endnu ikke var nået for pertuzumabgruppen (95 % CI; 42,4 – NE; HR 0,66, 95 % CI 0,52-0,84; P = 0,0008). Ved opdatering blev der ikke fundet yderligere forskelle i bivirkninger inkl. kardiotoksicitet.

Efter 1, 2 og 3 år efter behandling var henholdsvis 89,0 %, 69,4 % og 50,4 % i live i placebo-gruppen og 94,4 %, 80,7 % og 65,8 % i live i pertuzumabgruppen.

Delkonklusion vedrørende P3b:
Der er høj evidens for, at patienter med HER2-positiv brystkræft, der skal have 1. linje behandling for metastatisk sygdom, har gavn af tillæg af både trastuzumab og pertuzumab til docetaxel vurderet på RR, PFS og OS.
Således er behandling med kemoterapi, trastuzumab og pertuzumab mere effektiv end kemoterapi og trastuzumab alene vurderet ud fra responsrate, tid til progression og overall survival.

Tillæg af pertuzumab gav ikke væsentlig flere bivirkninger – specielt ikke anledning til mere kardiotoksicitet. Tillæg af pertuzumab synes ikke at påvirke DAE og der foreligger ingen data til belysning af livskvalitet.

Der foreligger ingen studier, der belyser effekten af tillæg af pertuzumab og trastuzumab til antihormonel behandling.

Anbefaling vedrørende P3b:

- Tillæg af pertuzumab + trastuzumab til kemoterapi anbefales som 1. linje behandling til patienter med HER2 positiv metastatisk brystkræft, frem for tillæg af trastuzumab alene til kemoterapi.

P3C - I.v. og s.c trastuzumab ved 1.linje behandling ved metastatisk brystkræft
Der foreligger ingen selvstændig evidens i form af randomiserede studier vedrørende brugen af henholdsvis trastuzumab intravenøst eller som subkutan formulering, i forhold til dette kliniske spørgsmål.

Delkonklusion vedrørende P3c
Der foreligger kun evidens ved neoadjuverende behandling.
RADS vurderer, at konklusionen fra den neoadjuverende behandlingssituation kan overføres til behandling med trastuzumab ved 1. linje behandling.

Anbefaling vedrørende P3c:
Behandling med trastuzumab kan foregå i.v. eller s.c. afhængigt af anden samtidig behandling

Metastatisk sygdom 2. linje behandling
P4a - trastuzumab i kombination med anden antineoplastisk behandling ved 2. linjebehandling

Der foreligger to randomiserede fase III forsøg, der undersøger effekt og bivirkninger af trastuzumab i tillæg til kemoterapi versus lapatinib i tillæg til kemoterapi som behandling af metastatisk mamma cancer, men studierne foreligger alene i abstract form (bilag 3, tabel 8).

I CEREBEL studiet (37), der er et open label randomiseret fase III studie, sammenlignes lapatinib + capecitabin (LC) med trastuzumab + capecitabin (TC) hos 475 patienter med metastatisk mamma cancer. Resultaterne stammer fra en præspecificeret interim analyse. Henholdsvis 43 % og 46 % af patienterne havde ikke modtaget tidligere behandling for metastatisk brystkræft, så interventionen er ikke alene som 2. linje behandling. Studiet var initialt designet til at undersøge, om der var forskel i incidensen af hjernemetastaser i relation til de to behandlingsregimer. Såvel den mediane PFS som OS var længere hos de patienter, der modtog TC, og studiet blev afsluttet før tid. Der var ingen forskel i bivirkningsprofilen bortset fra forekomsten af diarré, kvalme og hudkløe, der var mest udtalt for LC.

I NCIC CTG MA 31 studiet (38) sammenlignedes effekt og bivirkninger af taxan-baseret kemoterapi med henholdsvis lapatinib (L) og trastuzumab (T) hos 636 patienter med metastatisk brystkræft. Resultaterne stammer fra en præspecificeret interim analyse. Studiet inkluderer alene patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling for metastatisk sygdom, og patientpopulationen afspejler således ikke den aktuelle population.
RADS har imidlertid valgt at medtage studiet, idet resultatet understøtter det refererede CEREBEL studie.
Patienterne randomiseredes til enten 24 ugers behandling med lapatinib + taxan efterfulgt af monoterapi med lapatinib indtil progression (LTAX/L) eller 24 ugers behandling med trastuzumab + taxan efterfulgt af vedligeholdelses monoterapi med trastuzumab indtil

progression (TTAX/T). PFS var kortere for LTAX/L end for TTAX/T, der var ingen forskel i OS, og der var flere grad 3-4 bivirkninger (diarré og hudkløe) i LTAX/L.

Delkonklusion vedrørende P4a
Der er et moderat evidensniveau for, at behandling med trastuzumab i kombination med anden antineoplastisk behandling er mere effektiv mht. PFS og OS og mindre toksisk end lapatinib i kombination med anden antineoplastisk behandling til patienter med metastatisk brystkræft.

Patientpopulationerne i de refererede studier afspejler ikke fuldstændig patienterne i for denne patientgruppe, dvs. der er ikke alene indgået patienter i 2. linje behandling i disse studier. Ingen af de identificerede studier rapporterer værdien af trastuzumab eller lapatinib i kombination med antihormonel behandling.

Anbefalinger vedrørende P4a
- Behandling med trastuzumab i kombination med anden antineoplastisk behandling (kemoterapi) anbefales fremfor behandling med lapatinib i kombination med anden antineoplastisk behandling (kemoterapi) til patienter med HER2-positiv metastatisk mamma cancer i 2. linje behandling.

P4b – trastuzumabemtasin tillæg til 2. linje antineoplastisk behandling
I EMILIA studiet (39), der er et randomiseret, open-label fase III studie sammenlignes trastuzumabemtansin og lapatinib + capecitabin (LC) hos 991 patienter med metastatisk, HER2 positiv sygdom. Hovedparten (61 %) af patienterne i begge arme havde tidligere modtaget 0 eller 1 tidligere linje behandling for metastatisk sygdom og inkluderer således aktuelle patientgruppe, mens 39 % ligeledes i begge arme tidligere havde modtaget >1 linje behandling og inkluderer således ikke aktuelle patientgruppe. Eftersom effekten på diverse kliniske endepunkter generelt vil blive mindre jo flere behandlinger der er givet, vil inddragelsen af patienter, som tidligere har fået mere end 1. linje behandling dog styrke konklusionen for den aktuelle patientgruppe. Det bemærkes, at trastuzumabemtansin sammenlignes med et inferiørt behandlingsregime, men på tidspunktet da studiet blev designet blev lapatinib + capecitabin af mange anset for at være det bedste 2. linje regime efter progression på trastuzumab baseret behandling (Bilag 3, tabel 9).

Såvel median PFS som OS var bedre for trastuzumabemtansin end for LC. Bivirkningsprofilerne for de to behandlingsarme adskilte sig ved, at graden af ≥3 bivirkninger var højere for LC end for trastuzumabemtansin, mens forekomsten af trombocytopeni og forhøjede aminotransferaser var højest for den trastuzumabemtansin behandlede gruppe.

I TH3RESA studiet (40) der er et randomiseret, open-label fase III studie sammenlignes trastuzumabemtansin med behandling i henhold til behandlende læges valg hos 602 patienter med HER2-positiv metastatisk brystkræft, der har modtaget to eller flere HER2-rettede regimer. Studiepopulationen afspejler således ikke patienter der er kandidater til 2. linjebehandling, men medtages, da det jvf. ovenstående underbygger evidensen af EMILIA studiet. PFS var længst for den trastuzumabemtansin behandlede gruppe, mens den første interim-analyse af OS ikke kunne påvise nogen forskel. Der var dog tendens til bedre OS ved trastuzumabemtansin behandling. Bivirkningsprofilerne adskilte sig ved, at forekomsten af grad ≥3 bivirkninger var lavest for trastuzumabemtansin, mens trombocytopeni var den eneste grad ≥3 bivirkning, der forekom hyppigere ved trastuzumabemtansin (Bilag 3, tabel 9).

Studiet af Hurvitz et al (41) er et randomiseret, fase II studie, der sammenligner trastuzumab-emtansin med trastuzumab + docetaxel (HT) hos i alt 137 patienter med HER2-positiv metastatisk sygdom. Patienterne havde mediant modtaget tre tidligere linje-behandlinger (fra 1-6 tidligere) og inkluderer således delvist patienter til 2. linje behandling. Patientgruppen, der

behandles med trastuzumabemtansin synes (ikke-signifikant) at være tungere forbehandlede, hvilket styrker evidensen for anvendelse af trastuzumabemtansin i tidligere linje-behandlinger. Median PFS er længere for trastuzumabemtansin end for HT, mens præliminære data for OS ikke viser nogen forskel. Trastuzumabemtansin har endvidere en mere favorabel sikkerheds-profil med færre grad ≥3 bivirkninger, færre DAE samt færre SAE. (Bilag 3, tabel 9).

De sidste to studier er medtaget med henblik på at afdække sikkerhedsprofilen for trastuzumabemtansin. I studiet af Welslau et al (42) fremgår patient-rapporteret udkomme fra EMILIA studiet. Blandt de 991 patienter var trastuzumabemtansin mere tolerabelt end LC (lapatinib+capecitabin) evalueret ved tid til symptomforværring, forbedring i symptomer samt forekomsten af diarré.

I studiet af Diéras et al (43) kombineres tilgængelige data fra fase I og II enkeltarms studier af trastuzumabemtansin til patienter med HER2-positiv metastatisk sygdom, behandlet med mediant fem tidligere linje-behandlinger. Studierne inkluderer således delvist aktuelle patientgruppe (range 0-19 linjer), men også patienter, der er særdeles tungt behandlet forud for den aktuelle behandling med trastuzumabemtansin. Der blev inkluderet i alt 884 trastuzumabemtansin-behandlede patienter, og såvel graden som incidensen af bivirkninger blev vurderet som værende tolerabel, (jf. bilag 3 tabel 9).

Delkonklusion vedrørende P4b
Der er højt evidensniveau for, at behandling med trastuzumabemtansin er mere effektiv m.h.t RR, PFS og OS og mindre toksisk end anden antineoplastisk behandling til patienter med metastatisk sygdom. Ingen af de identificerede studier rapporterer værdien af trastuzumab-emtansin sammenlignet med antihormonelle farmaka.

Anbefalinger vedrørende P4b
- Hos patienter med HER2-positiv metastatisk sygdom, der progredierer under eller efter 1. linje HER2-rettet behandling, anbefales trastuzumabemtansin som 2. linje behandling.

Metastatisk sygdom - *treatment beyond progression* (TBP)
Behandlingsvarighed for medicinsk kræftbehandling er sædvanligvis til progression eller uacceptabel toksicitet. Prækliniske forsøg har imidlertid demonstreret, at ophør med HER2-rettet behandling af dyr med HER2-positiv brystkræft medfører genvækst af tumor (44). Baseret på sådanne teoretiske overvejelser har behandlingen af patienter med HER2-positiv metastaserende brystkræft, som var progredieret under behandling med trastuzumab + kemoterapi, mange steder bestået i fortsat trastuzumab oftest kombineret med anden kemoterapi – såkaldt TBP.

Der er publiceret en række patientserier og prospektive opgørelser af sådant behandlede patienter. I en oversigt over sådanne publikationer opdateret september 2012(45) fandtes 30 publikationer (fire randomiserede fase III studier, to observationelle studier, otte prospektive ikke-randomiserede studier og 15 retrospektive patientserier) med i alt 2.618 patienter (spændvidde 7-500). Ved sammenlægning af alle studierne var RR 28,7 % (spændvidde 11,8-48,1 %), median TTP 7 måneder og OS 24 måneder.

Der er publiceret fire randomiserede forsøg evaluerende TBP med trastuzumab, lapatinib eller T-DM1 (trastuzumabemtansin). Alle er ikke-blindede og krævede normal organfunktion inklusive normal hjertepumpefunktion for inklusion.

GBG26/BIG3-05 (46,47): I dette studie blev patienter, som havde modtaget mindst tre måneders trastuzumab sædvanligvis i kombination med kemoterapi som 1. linje behandling, ved progression randomiseret til at modtage capecitabine (1250 mg/m2 p.o. x 2 i 14 dage

hver 3. uge) alene eller kombineret med fortsat trastuzumab (6 mg/kg hver 3. uge). Studiet var planlagt til at omfatte 482 patienter, men pga. langsom rekruttering af patienter (væsentligst fordi lapatinib blev tilgængeligt på denne indikation mens studiet pågik) blev det afbrudt på et tidspunkt, hvor der var randomiseret 156 patienter, 78 i hver arm. Efter median opfølgning på 15,6 måneder fandtes RR og TTP at være statistisk signifikant bedre med TBP (Bilag 3, tabel 10). Der fandtes en numerisk længere OS, som ikke var statistisk signifikant. I en senere analyse (47) med median opfølgning 20,7 måneder fandtes, at patienter, som efter at være progredieret under protokolleret 2. linje behandling med eller uden trastuzumab, modtog 3. linje behandling med trastuzumab eller lapatinib havde signifikant længere OS sammenlignet med patienter, hvis 3. linje behandling ikke inkluderede trastuzumab eller lapatinib - mediant 18,8 måneder hhv. 13,3 måneder, HR 0,63, P=0,02 (ikke-randomiseret sammenligning).
Bivirkninger: der rapporteredes om grad 3-4 toksicitet hos 66,2 % i kontrolgruppen og 63,6 % i TBP-gruppen. Der fandtes ingen forskel mellem grupperne m.h.t. forekomst af specifikke bivirkninger bortset fra grad 1-2 anæmi (42 % vs. 64 % i TBP-gruppen). Der rapporteredes ingen behandlingsrelaterede dødsfald.
Kardiotoksicitet: i TBP-gruppen rapporteredes om et tilfælde af kongestiv hjerteinsufficiens, et tilfælde af takyarytmi og et tilfælde af hypertension. Der observeredes ingen tilfælde af signifikant fald i LVEF.

EGF100151 (48,49): I studiet blev 324 patienter med HER2+ metastatisk brystkræft, som var progredieret efter at have modtaget 1. linje behandling med trastuzumab+kemoterapi i mindst 2 måneder, randomiseret til at modtage capecitabine (1000 mg/m2 p.o. i 14 dage hver 3. uge) alene eller kombineret med lapatinib (1250 mg p.o. dagligt) (TBP-gruppen).
RR og TTP fandtes, at være signifikant bedre i TBP-gruppen, mens OS var numerisk, men ikke signifikant længere (Tabel 1).
Bivirkninger: der rapporteredes om grad 4 toksicitet hos 6 % af patienterne i begge grupper. Der rapporteredes om signifikant flere tilfælde af grad 1 diarré og udslæt i TBP-gruppen. I øvrigt fandtes ikke forskel i toksicitet.
Kardiotoksicitet: En patient i TBP-gruppen udviklede Printzmetal angina. Asymptomatisk fald i LVEF sås hos fem hhv. to patienter (TBP vs kontrol).
Livskvalitet: Ved patientrapporteret livskvalitetsmåling fandtes ingen statistisk signifikante forskelle mellem grupperne inden for noget domæne. Der fandtes numeriske forskelle oftest til fordel for TBP-gruppen (Bilag 3, tabel 10).

EGF104900 (49,50):I studiet blev 296 patienter med HER2+ metastatisk brystkræft, som havde modtaget trastuzumab+kemoterapi (mediant tre linjer som behandling af metastatisk brystkræft) ved progression randomiseret til at modtage lapatinib (1500 mg p.o. dagligt eller lapatinib 1000 mg p.o. dagligt kombineret med fortsat trastuzumab behandling (2 mg/kg i.v. hver uge) (TBP-gruppen). Der fandtes en numerisk ikke-signifikant højere RR i TBP-gruppen og signifikant længere PFS og OS i TBP-gruppen. Median OS fandtes at være 14,0 og 9,5 måneder (Bilag 3, Tabel 10). I en subgruppeanalyse fandtes, at der ikke var nogen signifikant forskel i OS mellem grupperne hos patienter med hormonreceptorpositiv tumor, hvorimod der hos patienter med hormonreceptornegativ tumor (163 patienter) fandtes signifikant længere OS i TBP-gruppen (16,5 vs. 8,9 måneder. HR = 0,68, P=0,12).
Bivirkninger: Der rapporteredes ingen signifikant forskel i forekomst af bivirkninger mellem grupperne bortset fra grad 1-2 diarré, som var mere hyppig i TBP-armen. Grad 3-4 diarré forekom hos 7 % i begge arme. De hyppigste bivirkninger i begge arme bestod i diarré, kvalme, udslæt, træthed og opkastninger. Alvorlige bivirkninger (SAE) rapporteredes hos 26 % i TBP-gruppen og 16 % i kontrol-gruppen. Ophør med behandling pga. bivirkninger (DAE) forekom hos 6 % hhv. 16 % i TBP- hhv. kontrolgruppen.
Kardiotoksicitet: Signifikant fald i LVEF sås hos 10 (asymptomatisk hos 7) hhv. 3 (asymptomatisk hos 2) patienter i TBP hhv. kontrolgruppen.
Livskvalitet: Ingen signifikante forskelle fandtes i patientrapporteret livskvalitetsmåling.

TH3RESA (40): Patienter med HER2+ metastatisk brystkræft, som tidligere havde modtaget både trastuzumab og lapatinib for metastatisk brystkræft, og som var progredieret efter mindst to HER2-rettede regimer (ca. 2/3 havde modtaget flere end 3 regimer) randomiseredes til at modtage enten trastuzumabemtansin (3,6 mg/kg i.v. hver 3. uge) (404 patienter) (trastuzumabemtansin-gruppen) eller behandling efter lægens valg (kemoterapi, hormonal terapi, HER2-rettet terapi) (198 patienter) (Lægens valg-gruppen). Lægens valg bestod i 17 % af kemoterapi alene, 68 % kemoterapi+trastuzumab, 3 % kemoterapi+lapatinib, 10 % trastuzumab+lapatinib og 2 % trastuzumab+hormonal terapi.
Efter median opfølgning på 7,2 hhv. 6,5 måneder (trastuzumabemtansin hhv. lægens valg) fandtes signifikant højere RR og signifikant længere PFS samt OS med trastuzumabemtansin behandling (Bilag 3, tabel 10). Median overlevelse var 14,9 måneder med "Lægens valg", mens den ikke var nået med trastuzumabemtansin. Hazard ratio (HR) for OS var 0,552, dvs. en relativ reduktion i risiko for død i observationsperioden på 45 %.
Bivirkninger: Færre patienter havde grad 3-5 bivirkninger med trastuzumabemtansin end med "Lægens valg" (139/100 patientår vs. 287/100 patientår). Dog forekom grad 3 eller højere trambocytopeni oftere med trastuzumabemtansin (4 % vs. 1 %). Tre hhv. et behandlings-relateret dødsfald blev rapporteret og 7 % hhv. 11 % ophørte med behandling p.g.a. bivirkninger.
Kardiotoksicitet: Signifikant asymptomatisk fald i LVEF sås hos 1 % i begge grupper.

Delkonklusion P5
Der er højt evidensniveau for, at fortsat HER2-rettet behandling med trastuzumab, lapatinib, lapatinib+trastuzumab eller trastuzumabemtansin efter progression under forudgående HER2-rettet behandling er gavnlig, hvad angår PFS/TTP og RR.
Der er højt evidensniveau for, at fortsat HER2-rettet behandling med lapatinib+trastuzumab (ved hormonreceptornegativ tumor) eller trastuzumabemtansin efter progression under forudgående HER2-rettet behandling er gavnlig, hvad angår OS.
Der er højt evidensniveau for, at fortsat behandling med lapatinib+trastuzumab og med trastuzumabemtansin har færre bivirkninger vurderet ved DAE.
Der er moderat til højt evidensniveau for, at behandling med trastuzumab eller lapatinib i kombination med kemoterapi ikke har væsentligt flere bivirkninger end behandling med kemoterapi alene.
Der er moderat evidensniveau for, at QoL ikke er nedsat under behandling med lapatinib sammenlignet med kemoterapi alene og med lapatinib+trastuzumab sammenlignet med lapatinib alene.

Anbefaling vedrørende P5
- Fortsat HER2-rettet behandling anbefales hos patienter, der er progredieret under anti-HER2 behandling.
- Patienter, som ikke tidligere har modtaget trastuzumabemtansin, bør anbefales trastuzumabemtansin før andre medikamenter.
- Ved progression under behandling med trastuzumabemtansin eller lapatinib anbefales ikke fortsat behandling med disse to stoffer.

8 Adherence/Compliance
For trastuzumab, pertuzumab og trastuzumabemtansin gælder, at der tale om lægemidler der gives som infusion eller injektion (trastuzumab til subkutan administration) hver 3. uge på en onkologisk afdeling. Der er således ikke noget compliance problematik.
For lapatinib gælder, at det er en peroral behandling, hvor patienten skal tage et antal tabletter på daglig basis. Der kan således være et potentielt compliance problem, i lyset af diagnosens alvorlighed skønnes dette problem dog at være beskedent.

For behandling med trastuzumab gælder, at denne behandling kan administreres både intravenøst og subkutant. Der er som anført tidligere, publiceret et patientpræference studie –

PrefHER (21), der viste signifikant højere patienttilfredshed med en subkutane behandling sammenlignet med i.v. behandling. Dette vil tale for, at såfremt der ikke gives anden intravenøs behandling, at anvende den subkutane formulering.

9 Håndtering af lægemidlerne

Administration af Herceptin til i.v. indgift
En støddosis af Herceptin bør initialt administreres som en 90 minutters intravenøs infusion. Efterfølgende administrationer kan gives over 30 minutter. Intravenøs infusion af Herceptin bør administreres af sundhedspersonale, som er forberedt på at håndtere anafylaksi, og nødudstyr skal være tilgængeligt.

Patienterne bør observeres for symptomer (feber og kulderystelser eller andre infusions-relaterede symptomer) i mindst 6 timer efter påbegyndelse af den første infusion, og i 90 minutter efter påbegyndelse af efterfølgende infusioner. Disse symptomer kan muligvis kontrolleres ved afbrydelse af infusionen eller ved at nedsætte infusionshastigheden. Infusionen kan genoptages, når symptomerne aftager (51).

Herceptin til s.c. administration
Den anbefalede dosis af Herceptin i subkutan formulering i injektionssystem er 600 mg - uafhængigt af patientens kropsvægt. Støddosis er ikke nødvendig. Denne dosis skal administreres subkutant hver tredje uge. Administrationsvarigheden er ca. 5 minutter (51).

Administration af Herceptin til s.c. indgift
Dosis på 600 mg skal udelukkende administreres som en subkutan injektion over 2-5 minutter. Injektionsstedet skal skiftes mellem venstre og højre lår. Nye injektioner skal gives mindst 2,5 cm fra det gamle injektionssted og må aldrig gives på arealer, hvor huden er rød, med blå mærker, følsom eller hård. Gennem behandlingsforløbet med Herceptin subkutan formulering skal andre lægemidler til subkutan administration så vidt muligt injiceres på forskellige steder. Patienter skal observeres for symptomer på administrationsrelaterede reaktioner i seks timer efter den første injektion og i 90 minutter ved efterfølgende injektioner(51).

Patientsikkerhed
Doseringsregimet for i.v. administrationen er mere komplekst (vægtbaseret dosering, samt støddosis) end for den s.c. administration, hvor alle patienter får samme dosering fra start til slut. Den onkologiske afdeling er vant til at håndtere farmakologiske aktive stoffer, hvor korrekt lægemiddelvalg og dosering kan være kritisk, hvorfor de har opbygget effektive sikkerhedssystemer, der minimerer fejlmulighederne.

Konklusion for Herceptin
Et valg mellem de forskellige administrationsformer af Herceptin, kan ikke begrundes i patientsikkerhedsmæssige aspekter, da begge typer af Herceptin kan håndteres. Håndtering af Herceptin 600 mg injektionsvæske, opløsning er mindre tidskrævende end i.v. formulering. Det kan have relevans for produktionsenheder, hvor der er vanskeligheder ved at følge med efterspørgslen af cytostatika-tilberedninger grundet i kapacitetsproblemer.

10 Værdier og præferencer

Der er tale om behandling af alvorlige og livstruende tilstande, og det vil derfor for langt de fleste patienter være relevant at følge den anbefalede behandling.

Baseret på kliniske erfaringer er det en meget lille gruppe patienter, der helt fravælger medicinsk behandling af brystkræft. Ved såvel neoadjuverende som adjuverende behandling er der således en meget høj accept af anbefaling af behandling.

For de patienter, der behandles for tilbagefald, vil der være en gruppe, der fravælger yderligere behandling. Denne gruppe vil tiltage i størrelse, jo flere behandlinger /behandlingslinjer, der er givet.

I hovedparten af studierne er trastuzumab anvendt i kombination med taxaner, som har en række svære bivirkninger. I et nordisk studie, HERNATA-studiet (52), sammenlignede man effekten af trastuzumab i kombination med docetaxel med trastuzumab i kombination med vinorelbine. De to regimer havde samme effekt i forhold til TTP og RR. Bivirkningerne var væsentlig mindre i den gruppe som fik kombinationen af trastuzumab og vinorelbine, og der var færre patienter, der stoppede behandlingen på grund af bivirkninger.

På baggrund af disse resultater har man i Danmark valgt at anvende vinorelbine i stedet for docetaxel sammen med HER2 rettet behandling som 1. linje behandling af metastaserende brystkræft.

11 Konklusion vedr. lægemidlerne

Neoadjuverende behandling

Det anbefales, at denne patientgruppe behandles med en kombination af pertuzumab og trastuzumab, så længe patienten får kemoterapi, typisk de første 4 til 8 serier. Når kemoterapien er afsluttes, fortsættes med trastuzumab som monoterapi til der er givet i alt 17 behandlinger. En behandling, hvor trastuzumab administreres enten intravenøst eller subkutant, da der er meget beskedne compliance problemer. Generelt tåles stof godt.

Med udgangspunkt i den foreliggende litteratur, hvor man ikke har fundet væsentlige forskelle i bivirkningsmønsteret, vurderer RADS, at i den periode af behandlingen, hvor patienten modtager anden intravenøs antineoplastisk behandling, da kan behandlingen med trastuzumab ske såvel subkutant som intravenøst, hvorfor disse administrationsformer sidestilles.
Når patienterne derefter fortsætter med trastuzumab i monoterapi, da anbefales trastuzumab som subkutan administration frem for intravenøst, da patienterne har præference for den subkutane administrationsform.

	Pt. i anden intravenøs antineoplastisk behandling	**Pt. i monoterapi**
Anvend som 1. valg til 100 % af populationen (Stærk anbefaling for)	trastuzumab i.v. eller s.c. i komb. med pertuzumab i.v.	trastuzumab s.c.
Overvej (Svag anbefaling for)		
Anvend ikke rutinemæssigt (Svag anbefaling imod)		
Anvend ikke (Stærk anbefaling imod)		

Adjuverende behandling
Det anbefales, at denne patientgruppe udelukkende behandles med trastuzumab.
En behandling som administreres enten intravenøst eller subkutant, hvorfor der er meget beskedne compliance problemer. Generelt tåles stoffet godt.

RADS vurderer at i den periode af behandlingen, hvor patienten modtager anden intravenøst antineoplastisk behandling, da kan behandlingen med trastuzumab ske såvel subcutant som intravenøst, hvorfor disse administrationsformer sidestilles.

Når patienterne derefter fortsætter med trastuzumab i monoterapi, da anbefales trastuzumab som subkutan administration frem for intravenøst, da patienterne har præference for den subkutane administrationsform.

De første 3 af de 17 behandlinger gives i kombination med parenteral antioneoplastisk behandling. Derefter gives 14 serier trastuzumab som monoterapi

	Pt. i anden og samtidig intravenøst antineoplastisk behandling	**Pt. i monoterapi med trastuzumab**
Anvend som 1. valg til 100% af populationen (Stærk anbefaling for)	trastuzumab i.v. eller s.c.	trastuzumab s.c.
Overvej (Svag anbefaling for)		
Anvend ikke rutinemæssigt (Svag anbefaling imod)		
Anvend ikke (Stærk anbefaling imod)		

Metastatisk sygdom 1. linje behandling
Det anbefales, at denne patientgruppe primært behandles med trastuzumab og pertuzumab i kombination med kemoterapi. Tillæg af HER2-rettet behandling til kemoterapi medfører oftest meget beskedne gener ud over de gener, der er forbundet med kemoterapien.

Behandling administreres enten intravenøst eller subkutant, hvorfor der er meget beskedne compliance problemer.

RADS vurderer at i den periode af behandlingen, hvor patienten modtager anden parenteral antineoplastisk behandling, da kan behandlingen med trastuzumab ske såvel subcutant som intravenøst, hvorfor disse administrationsformer sidestilles. Når patienterne derefter fortsætter med trastuzumab i monoterapi eller i kombination med peroral antineoplastisk behandling, anbefales trastuzumab som subkutan administration frem for intravenøst.

Generelt tåles disse stoffer godt, men en lille gruppe patienter vil ikke tolerere pertuzumab behandling. Her kan man overveje trastuzumab som eneste HER-rettede terapi, dette er dog en mindre effektiv behandling end kombinationsbehandlingen.

	Pt. i anden og samtidig parenteral antineoplastisk behandling	**Pt. i monoterapi med trastuzumab eller peroral antineoplastisk behandling**
Anvend som 1. valg til min. 95 % af populationen (Stærk anbefaling for)	trastuzumab i.v. eller s.c. i kombination med pertuzumab i.v.	trastuzumab s.c.
Overvej (Svag anbefaling for)	trastuzumab i.v eller s.c.	
Anvend ikke rutinemæssigt (Svag anbefaling imod)		
Anvend ikke (Stærk anbefaling imod)		

Metastatisk sygdom 2. linje behandling
Det anbefales, at denne patientgruppe primært behandles med trastuzumabemtansin. Denne behandling har som regel beskedne gener, men for en lille gruppe patienter vil behandling med trastuzumabemtansin ikke være hensigtsmæssig på grund af påvirket leverfunktion eller lave trombocytniveauer. Disse patienter vil kunne behandles med kemoterapi i kombination med primært trastuzumab intravenøst eller subkutant. En virksom, men mindre effektiv behandling end trastuzumabemtansin. Hvis der er problemer med at tåle trastuzumab kan der gives behandling med lapatinib.

	Pt. i anden og samtidig parenteral antinoplastisk behandling
Anvend som 1. valg til min. 95 % af populationen (Stærk anbefaling for)	trastuzumabemtansin i.v.
Overvej (Svag anbefaling for)	trastuzumab i.v. eller s.c.
Anvend ikke rutinemæssigt (Svag anbefaling imod)	lapatinib p.o.
Anvend ikke (Stærk anbefaling imod)	

Metastatisk sygdom - *treatment beyond progression*
Det anbefales, at denne patientgruppe primært behandles med trastuzumabemtansin, såfremt denne behandling ikke er givet tidligere. Behandlingen har som regel beskedne gener, men for en mindre gruppe patienter vil behandling med trastuzumabemtansin ikke være hensigts-mæssig på grund af påvirket leverfunktion eller lave trombocytniveauer. Disse patienter vil kunne behandles med kemoterapi i kombination med primært trastuzumab intravenøst eller subkutant. Denne behandling anbefales ligeledes til patienter der tidligere har fået trastuzumabemtansin.

Hvis der er problemer med at tåle trastuzumab behandling, eller hvis patienten foretrækker en helt oral baseret behandling, kan der gives behandling med lapatinib i kombination med et per-oralt administreret kemoterapeutika.

	Pt. der *ikke* tidligere har fået trastuzumab-emtansin	**Pt. der tidligere har fået trastuzumabemtansin**
Anvend som 1. valg til min. 95% af populationen (Stærk anbefaling for)	trastuzumabemtansin i.v.	trastuzumab i.v. eller s.c.
Overvej (Svag anbefaling for)		lapatinib p.o.
Anvend ikke rutinemæssigt (Svag anbefaling imod)		
Anvend ikke (Stærk anbefaling imod)		

12 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation

Intravenøs behandling med trastuzumab doseres med udgangspunkt i patientens legemsvægt, hvoraf første indgift er en mætningsdosis (8 mg/kg) efterfulgt af injektioner med vedligeholdelsesdosis (6 mg/kg). Med henblik på at udarbejde sammenligningsgrundlag, er der taget udgangspunkt i en *70 kg patient.
Subkutan behandling med trastuzumab gives i en fast dosering (600 mg per behandling – uden mætningsdosis). Både intravenøs og subkutan behandling gives hver 3. uge.
Antallet af injektioner (behandlinger) er anført baseret på dansk klinisk praksis.
Anførte sammenligningsdoser omfatter udelukkende sidestilling relateret til anbefaling af 1. valgs behandling.

Neoadjuverende behandling

Lægemiddel	Sammenligningsdosis pr. injektion	Antal infusioner / injektioner	Sammenligningsgrundlag
Trastuzumab i.v.	8 mg/kg* (mætningsdosis) - efterfulgt af 6 mg/kg*	4	1.820 mg
Trastuzumab s.c.	600 mg	4	2.400 mg

Neoadjuverende behandling - *ved ikke antracyklin baseret kemoterapi*

Lægemiddel	Sammenligningsdosis pr. injektion	Antal infusioner /injektioner	Sammenligningsgrundlag
Trastuzumab i.v.	8 mg/kg* (mætningsdosis) - efterfulgt af 6 mg/kg*	8	3.500 mg
Trastuzumab s.c.	600 mg	8	4.800 mg

Adjuverende behandling

Lægemiddel	Sammenligningsdosis pr. injektion	Antal infusioner /injektioner	Sammenligningsgrundlag
Trastuzumab i.v.	8 mg/kg* (mætningsdosis) - efterfulgt af 6 mg/kg*	3	1.400 mg
Trastuzumab s.c.	600 mg	3	1.800 mg

1. linje behandling af metastatisk sygdom

Lægemiddel	Sammenligningsdosis pr. injektion	Antal infusioner /injektioner	Sammenligningsgrundlag
Trastuzumab i.v.	8 mg/kg* (mætningsdosis) - efterfulgt af 6 mg/kg*	17	7.280 mg
Trastuzumab s.c.	600 mg	17	10.200 mg

Treatment beyond progression – metastatisk sygdom
– såfremt pt. har fået trastuzumabemtansin

Lægemiddel	Sammenligningsdosis pr. injektion	Antal infusioner /injektioner	Sammenligningsgrundlag
Trastuzumab i.v.	8 mg/kg* (mætningsdosis) - efterfulgt af 6 mg/kg*	6	2.660 mg
Trastuzumab s.c.	600 mg	6	3.600 mg

Overgangen fra faglige anbefalinger til lægemiddelrekommandation
Når RADS' konklusioner vedr. lægemidlerne skal implementeres i lægemiddel-rekommandationen, sker det efter følgende principper: Konkrete lægemidler og produkter placeres i lægemiddelrekommandationen på baggrund af de vilkår, som sygehusapotekerne køber ind under. Bemærk, at afsnittet ikke kan læses som en behandlingsanbefaling.

13 Kriterier for igangsætning af behandling

For at igangsætte en behandling med HER2-rettet terapi gælder helt overordnet, at patientens brystkræft skal være HER2-positiv, bestemt ved enten IHC (immune-histo-chemestry) undersøgelse eller CISH (chromogen-insitu-hybridization) metoden.

Derudover gælder, at patienten skal kunne tåle en sådan behandling. Det betyder, at patienten som udgangspunkt skal have en venstre ventrikel pumpefunktion på minimum 50 %.

14 Monitorering af effekt og bivirkninger

Monitorering af effekten vil være forskellig i følgende tre situationer: ved neoadjuverende behandling, ved adjuverende behandling og ved behandling af metastaserende sygdom.

- Ved neoadjuverende behandling gives stofferne i kombination med kemoterapi, og effekten monitoreres med mammografi/MR-mammografi indtil patienten kan opereres.
- Ved adjuverende behandling gives en fast defineret behandling bestående af 17 behandlinger med trastuzumab. Der kan ikke foretages nogen effekt monitorering, da der ikke er nogle makroskopiske tumormanifestationer at monitorere effekten på.
- Ved behandling af dissemineret sygdom gives typisk 3 behandlingsserier, hvorefter der foretages vurdering af effekten. Denne vurdering består af en klinisk vurdering og billede diagnostik med henblik på at vurdere om der er sket ændring i sygdoms-udbredningen under behandlingen. Såfremt der er effekt af behandlingen, i form af enten uændrede forhold eller svind af tumormanifestationer forsættes behandlingen.

I alle tre tilfælde vil patientens venstre ventrikel funktion blive monitoreret under behandlingen.

15 Kriterier for skift af behandling

Ved henholdsvis neoadjuverende og adjuverende behandling vil der ikke være indikation for at skifte fra et HER2-rettet præparat til et andet. Såfremt patienten udvikler uacceptable bivirkninger vil behandlingen ophøre.

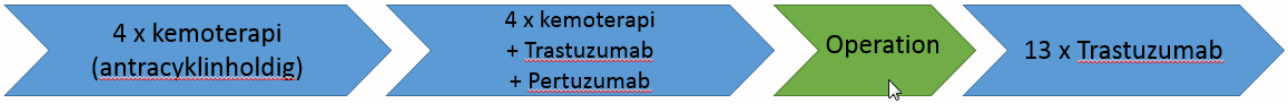
Ved behandling af dissemineret sygdom vil der ske ændringer i behandlingen i henhold til nedenstående algoritme. Ændring i behandling kan være betinget af progression af kræftsygdommen under behandling eller uacceptable bivirkninger.

16 Kriterier for seponering af behandling

Seponering af behandling vil hos patienter i adjuverende eller neoadjuverende behandling ske når patienten har gennemført det fastlagte behandlingsregi, (17 serier når det gælder den adjuverende situation). Der er kun indikation for seponering før afslutning af behandlings-regimet ved uacceptable bivirkninger eller patientens ønske om at ophøre med behandlingen. Ved behandling af dissemineret sygdom kan der ske seponering af behandling ved progression af kræftsygdommen, uacceptable bivirkninger eller hvis patienten ikke ønsker at fortsætte behandlingen.

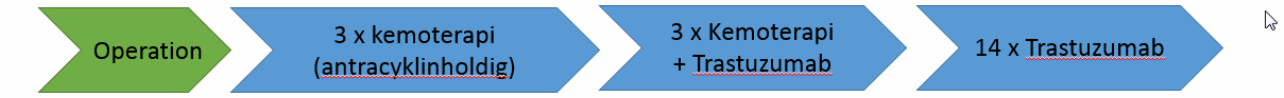
17 Algoritme

Neoadjuverende behandling



eller

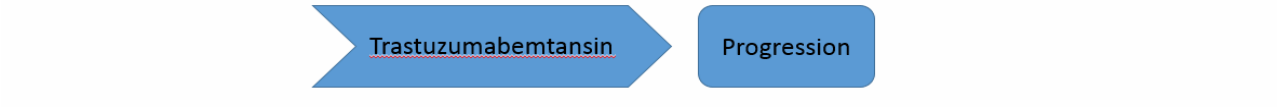
Adjuverende behandling



1.linje behandling af metastatisk sydom

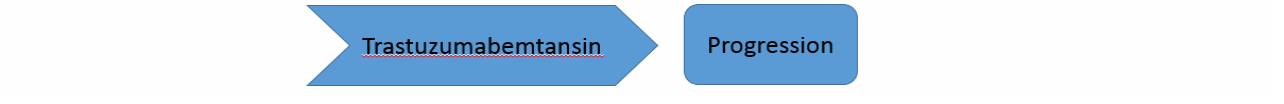
**Det vil være muligt for en gruppe patienter at overgå til monoterapi med trastuzumab efter længere tids stabile forhold*

2. linje behandling af metastatisk sygdom



Treatment beyond progression – metastatisk sygdom

*Såfremt patienten **ikke** tidligere har fået trastuzumabemtansin:*



Hvis patienten har fået trastuzumabemtansin:

**Det vil være muligt for en gruppe patienter at overgå til monoterapi med trastuzumab efter længere tids stabile forhold*

18 Monitorering af lægemiddelforbruget

Af de HER2-rettede lægemidler som indgår i vejledningen har trastuzumab og lapatinib flere indikationer, hvorfor en tæt og absolut monitorering af brugen af disse lægemidler er vanskelig.

Forbruget af HER2-rettede lægemidler sker dog langt overvejende i forbindelse med behandling af brystkræft. Kun et meget lille del af forbruget anvendes til andre cancerformer, hvor tumorcellerne overudtrykker HER2 receptorer. Det drejer sig primært om kræft i mavesækken.

RADS anbefaler, at lægemiddelforbruget følges over tid og sammenlignes regionsvis, idet det forholdsmæssige forbrug af de enkelte lægemidler bør være rimeligt ensartet, da disse behandlinger gives i alle fem regioner.

Det totale forbrug vil kunne relateres til DBCG's tal for antallet af nydiagnosticerede patienter med HER2-positiv brystkræft, som fremgår af afsnit 4.2 patientgrundlag.

19 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet

Der pågår løbende kliniske afprøvninger, hvor resultaterne vil kunne betyde, at der bør ske en opdatering af baggrundsnotatet. Således afventes de endelige resultater fra et randomiseret studie af en endnu ikke markedsført tyrosinkinase hæmmer, neratinib. Dette stof er afprøvet, som yderligere adjuverende behandling efter afsluttet trastuzumab behandling. Såfremt neratinib opnår en markedsføringstilladelse bør der ske en opdatering af notatet.

Endelig bør der ske en opdatering af notatet såfremt biosimilære produkter til trastuzumab opnår markedsføringstilladelse.

20 Bilagsoversigt

Bilag 1: Anvendte PICO'er pr. patientgruppe
Bilag 2: Litteratursøgning og –udvælgelse i form af søgestrenge og selektionstræ
Bilag 3: Tabeller over litteraturgennemgangen for de omhandlende lægemidler

21 Referencer

(1) Wynne C, Harvey V, Schwabe C, Waaka D, McIntyre C, Bittner B. Comparison of subcutaneous and intravenous administration of trastuzumab: a phase I/Ib trial in healthy male volunteers and patients with HER2-positive breast cancer. J Clin Pharmacol 2013 Feb;53(2):192-201.

(2) Pivot X, Gligorov J, Muller V, Barrett-Lee P, Verma S, Knoop A, et al. Preference for subcutaneous or intravenous administration of trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer (PrefHer): an open-label randomised study. Lancet Oncol 2013 Sep;14(10):962-970.

(3) Ismael G, Hegg R, Muehlbauer S, Heinzmann D, Lum B, Kim SB, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. Lancet Oncol 2012 Sep;13(9):869-878.

(4) Jackisch C, Kim SB, Semiglazov V, Melichar B, Pivot X, Hillenbach C, et al. Subcutaneous versus intravenous formulation of trastuzumab for HER2-positive early breast cancer: updated results from the phase III HannaH study. Ann Oncol 2015 Feb;26(2):320-325.

(5) EPAR Herceptin; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000278/WC500153233.pdf.

(6) Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. Lancet 2010 Jan 30;375(9712):377-384.

(7) Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, Booser DJ, Thomas ES, Theriault RL, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. J Clin Oncol 2005 Jun 1;23(16):3676-3685.

(8) Pierga JY, Delaloge S, Espie M, Brain E, Sigal-Zafrani B, Mathieu MC, et al. A multicenter randomized phase II study of sequential epirubicin/cyclophosphamide followed by docetaxel with or without celecoxib or trastuzumab according to HER2 status, as primary chemotherapy for localized invasive breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat 2010 Jul;122(2):429-437.

(9) Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, Di Cosimo S, de Azambuja E, Aura C, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet 2012 Feb 18;379(9816):633-640.

(10) Guarneri V, Frassoldati A, Bottini A, Cagossi K, Bisagni G, Sarti S, et al. Preoperative chemotherapy plus trastuzumab, lapatinib, or both in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: results of the randomized phase II CHER-LOB study. J Clin Oncol 2012 Jun 1;30(16):1989-1995.

(11) Untch M, Loibl S, Bischoff J, Eidtmann H, Kaufmann M, Blohmer JU, et al. Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2012 Feb;13(2):135-144.

(12) Alba E, Albanell J, de la Haba J, Barnadas A, Calvo L, Sanchez-Rovira P, et al. Trastuzumab or lapatinib with standard chemotherapy for HER2-positive breast cancer: results from the GEICAM/2006-14 trial. Br J Cancer 2014 Mar 4;110(5):1139-1147.

(13) Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 2012 Jan;13(1):25-32.

(14) Valachis A, Mauri D, Polyzos NP, Chlouverakis G, Mavroudis D, Georgoulias V. Trastuzumab combined to neoadjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Breast 2011 Dec;20(6):485-490.

(15) Valachis A, Nearchou A, Lind P, Mauri D. Lapatinib, trastuzumab or the combination added to preoperative chemotherapy for breast cancer: a meta-analysis of randomized evidence. Breast Cancer Res Treat 2012 Oct;135(3):655-662.

(16) Nagayama A, Hayashida T, Jinno H, Takahashi M, Seki T, Matsumoto A, et al. Comparative effectiveness of neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer: a network meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2014 Sep 15;106(9):10.1093/jnci/dju203. Print 2014 Sep.

(17) Semiglazov V, Eiermann W, Zambetti M, Manikhas A, Bozhok A, Lluch A, et al. Surgery following neoadjuvant therapy in patients with HER2-positive locally advanced or inflammatory breast cancer participating in the NeOAdjuvant Herceptin (NOAH) study. Eur J Surg Oncol 2011 Oct;37(10):856-863.

(18) Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Lluch A, Tjulandin S, Zambetti M, et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. Lancet Oncol 2014 May;15(6):640-647.

(19) Buzdar AU, Valero V, Ibrahim NK, Francis D, Broglio KR, Theriault RL, et al. Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: an update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. Clin Cancer Res 2007 Jan 1;13(1):228-233.

(20) Buzdar AU, Suman VJ, Meric-Bernstam F, Leitch AM, Ellis MJ, Boughey JC, et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide (FEC-75) followed by paclitaxel plus trastuzumab versus paclitaxel plus trastuzumab followed by FEC-75 plus trastuzumab as neoadjuvant treatment for patients with HER2-positive breast cancer (Z1041): a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2013 Dec;14(13):1317-1325.

(21) Pivot X, Gligorov J, Muller V, Curigliano G, Knoop A, Verma S, et al. Patients' preferences for subcutaneous trastuzumab versus conventional intravenous infusion for the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer: final analysis of 488 patients in the international, randomized, two-cohort PrefHer study. Ann Oncol 2014 Oct;25(10):1979-1987.

(22) Spielmann M, Roche H, Delozier T, Canon JL, Romieu G, Bourgeois H, et al. Trastuzumab for patients with axillary-node-positive breast cancer: results of the FNCLCC-PACS 04 trial. J Clin Oncol 2009 Dec 20;27(36):6129-6134.

(23) Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2011 Oct 6;365(14):1273-1283.

(24) Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, Sledge GW, Kaufman PA, Hudis CA, et al. Cardiac safety analysis of doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab in the North Central Cancer Treatment Group N9831 adjuvant breast cancer trial. J Clin Oncol 2008 Mar 10;26(8):1231-1238.

(25) Romond EH, Jeong JH, Rastogi P, Swain SM, Geyer CE,Jr, Ewer MS, et al. Seven-year follow-up assessment of cardiac function in NSABP B-31, a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel (ACP) with ACP plus trastuzumab as adjuvant therapy for patients with node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. J Clin Oncol 2012 Nov 1;30(31):3792-3799.

(26) Halyard MY, Pisansky TM, Dueck AC, Suman V, Pierce L, Solin L, et al. Radiotherapy and adjuvant trastuzumab in operable breast cancer: tolerability and adverse event data from the NCCTG Phase III Trial N9831. J Clin Oncol 2009 Jun 1;27(16):2638-2644.

(27) Joensuu H, Bono P, Kataja V, Alanko T, Kokko R, Asola R, et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer Trial. J Clin Oncol 2009 Dec 1;27(34):5685-5692.

(28) Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, de Azambuja E, Procter M, Suter TM, et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. Lancet 2013 Sep 21;382(9897):1021-1028.

(29) de Azambuja E, Procter MJ, van Veldhuisen DJ, Agbor-Tarh D, Metzger-Filho O, Steinseifer J, et al. Trastuzumab-associated cardiac events at 8 years of median follow-up in the Herceptin Adjuvant trial (BIG 1-01). J Clin Oncol 2014 Jul 10;32(20):2159-2165.

(30) Pivot X, Romieu G, Debled M, Pierga JY, Kerbrat P, Bachelot T, et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2013 Jul;14(8):741-748.

(31) Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med 2001 Mar 15;344(11):783-792.

(32) Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. J Clin Oncol 2005 Jul 1;23(19):4265-4274.

(33) Gasparini G, Gion M, Mariani L, Papaldo P, Crivellari D, Filippelli G, et al. Randomized Phase II Trial of weekly paclitaxel alone versus trastuzumab plus weekly paclitaxel as first-line therapy of patients with Her-2 positive advanced breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2007 Mar;101(3):355-365.

(34) Baselga J, Cortes J, Kim SB, Im SA, Hegg R, Im YH, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. N Engl J Med 2012 Jan 12;366(2):109-119.

(35) Swain SM, Ewer MS, Cortes J, Amadori D, Miles D, Knott A, et al. Cardiac tolerability of pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel in patients with HER2-positive metastatic breast cancer in CLEOPATRA: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. Oncologist 2013;18(3):257-264.

(36) Swain SM, Kim SB, Cortes J, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol 2013 May;14(6):461-471.

(37) Pivot X ea. Cerebel Study. Annals Oncol 2012.

(38) Gelmon KA ea. NCIC CTG MA.31 study. Clin Oncol 2012.

(39) Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 2012 Nov 8;367(19):1783-1791.

(40) Krop IE, Kim SB, Gonzalez-Martin A, LoRusso PM, Ferrero JM, Smitt M, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2014 Jun;15(7):689-699.

(41) Hurvitz SA, Dirix L, Kocsis J, Bianchi GV, Lu J, Vinholes J, et al. Phase II randomized study of trastuzumab emtansine versus trastuzumab plus docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2013 Mar 20;31(9):1157-1163.

(42) Welslau M, Dieras V, Sohn JH, Hurvitz SA, Lalla D, Fang L, et al. Patient-reported outcomes from EMILIA, a randomized phase 3 study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus capecitabine and lapatinib in human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced or metastatic breast cancer. Cancer 2014 Mar 1;120(5):642-651.

(43) Dieras V, Harbeck N, Budd GT, Greenson JK, Guardino AE, Samant M, et al. Trastuzumab emtansine in human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: an integrated safety analysis. J Clin Oncol 2014 Sep 1;32(25):2750-2757.

(44) Pietras RJ, Pegram MD, Finn RS, Maneval DA, Slamon DJ. Remission of human breast cancer xenografts on therapy with humanized monoclonal antibody to HER-2 receptor and DNA-reactive drugs. Oncogene 1998 Oct 29;17(17):2235-2249.

(45) Petrelli F, Barni S. A pooled analysis of 2618 patients treated with trastuzumab beyond progression for advanced breast cancer. Clin Breast Cancer 2013 Apr;13(2):81-87.

(46) von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, Maass N, Cufer T, de Jongh FE, et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. J Clin Oncol 2009 Apr 20;27(12):1999-2006.

(47) von Minckwitz G, Schwedler K, Schmidt M, Barinoff J, Mundhenke C, Cufer T, et al. Trastuzumab beyond progression: overall survival analysis of the GBG 26/BIG 3-05 phase III study in HER2-positive breast cancer. Eur J Cancer 2011 Oct;47(15):2273-2281.

(48) Cameron D, Casey M, Press M, Lindquist D, Pienkowski T, Romieu CG, et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. Breast Cancer Res Treat 2008 Dec;112(3):533-543.

(49) Zhou X, Cella D, Cameron D, Amonkar MM, Segreti A, Stein S, et al. Lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone for HER2+ (ErbB2+) metastatic breast cancer: quality-of-life assessment. Breast Cancer Res Treat 2009 Oct;117(3):577-589.

(50) Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo H, Sledge G, Koehler M, et al. Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2010 Mar 1;28(7):1124-1130.

(51) EMA produktresume Herceptin 2014.

(52) Andersson M, Lidbrink E, Bjerre K, Wist E, Enevoldsen K, Jensen AB, et al. Phase III randomized study comparing docetaxel plus trastuzumab with vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy of metastatic or locally advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: the HERNATA study. J Clin Oncol 2011 Jan 20;29(3):264-271.

22 Fagudvalgets sammensætning

Fagudvalgets sammensætning	**Formand Anders Bonde Jensen**, professor, overlæge, ph.d. LVS/Dansk Selskab for Klinisk Onkologi **Adam Luczak**, overlæge Region Nordjylland **Sven Tyge Langkjer**, overlæge, ph.d. Region Midtjylland **Erik Hugger Jakobsen**, overlæge Region Syddanmark **Peter Michael Vestlev**, ledende overlæge, MPP, CBA Region Sjælland **Michael Andersson**, overlæge, dr. med. Region Hovedstaden **Claus Kamby**, overlæge, dr. med. Dansk Brystkræft Cancer Gruppe **Britt Elmedal Laursen**, 1. reservelæge, ph.d., lektor Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi **Philip Højrizi**, farmaceut Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

23 Ændringslog

Version	Dato	Ændring
1.0	April 2015	
1.1	Januar 2016	Tilføjelse af pertuzumab baseret på EMA godkendt indikationsudvidelse til neoadjuverende behandling af HER2-positiv brystkræft, samt opdatering af afsnit 12. Opdatering af dok. 190890.

Bilag 1 Anvendte PICO'er pr. patientgruppe

P1a:
P= Pt. der skal modtage præoperativ medicinsk behandling.

I= trastuzumab og kemoterapi

C= kemoterapi

O1= patologisk respons,
O2= klinisk respons
O3= operabilitet,
O4= lumpektomifrekvens
O5= bivirkninger vurderet på "discontinuation due to Adverse Event" (DAE).

P1b:
P= Pt. der skal modtage præoperativ medicinsk behandling.

I= trastuzumab s.c.

C= trastuzumab i.v.

O1= patologisk respons,
O2= klinisk respons
O3= operabilitet,
O4= lumpektomifrekvens
O5= bivirkninger vurderet på "discontinuation due to Adverse Event" (DAE).

P2a:
P= pt, der skal modtaget adjuverende behandling.

I= trastuzumab i kombination med kemoterapi

C= kemoterapi

O= overall survival (OS)
O= sygdomsfri (disease free survival (DFS))
O= "discontinuation due to Adverse Event" (DAE)
O= kardiotoksicitet

P2b:
P= pt, der skal modtaget adjuverende behandling.

I= trastuzumab s.c.

C= trastuzumab i.v.

O= overall survival (OS)
O= sygdomsfri (disease free survival (DFS))
O= "discontinuation due to Adverse Event" (DAE)
O= kardiotoksicitet

P3a:
P=HER2-positiv metastatisk brystkræft i 1. linje behandling.

I=trastuzumab og kemoterapi

C= kemoterapi

O= progressionsfri overlevelse (PFS)/tid til progression (TTP)
O=overall survival (OS)
O= respons rate (RR)
O="discontinuation due to Adverse Event" (DAE)
O= livskvalitet (QoL)

P3b:
P= HER2-positiv metastatisk brystkræft i 1. linje behandling.

I= trastuzumab + pertuzumab og kemoterapi.

C= trastuzumab og kemoterapi

O= progressionsfri overlevelse (PFS)/tid til progression (TTP)
O= overall survival (OS)
O= responsrate (RR)
O="discontinuation due to Adverse Event" (DAE)
O= livskvalitet (QoL)

P3c:
P= HER2-positiv metastatisk brystkræft i 1. linje behandling.

I= trastuzumab s.c. og kemoterapi

C= trastuzumab i.v. og kemoterapi

O= progressionsfri overlevelse (PFS)/tid til progression (TTP)
O= overall survival (OS)
O= responsrate (RR)
O="discontinuation due to Adverse Event" (DAE)
O= livskvalitet (QoL)

P4a:
P= HER2-positiv metastatisk brystkræft i 2. linje behandling.

I= trastuzumab og kemoterapi

C= lapatinib og kemoterapi

O= progressionsfri overlevelse (PFS)/tid til progression (TTP)
O= overall survival (OS)
O= responsrate (RR)
O="discontinuation due to Adverse Event" (DAE)
O= livskvalitet (QoL)

P4b:
P= HER2-positiv metastatisk brystkræft i 2. linje behandling.

I= TDM-1

C= lapatinib/trastuzumab i kombination med kemoterapi.

O= progressionsfri overlevelse (PFS)/tid til progression (TTP)
O= overall survival (OS)
O= responsrate (RR)
O="discontinuation due to Adverse Event" (DAE)
O= livskvalitet (QoL)

P5:
P= HER2-positiv metastatisk brystkræft, som er progredieret på forudgående anti-HER2 behandling.

I= trastuzumab/lapatinib/TDM-1, alene eller i kombination med kemoterapi

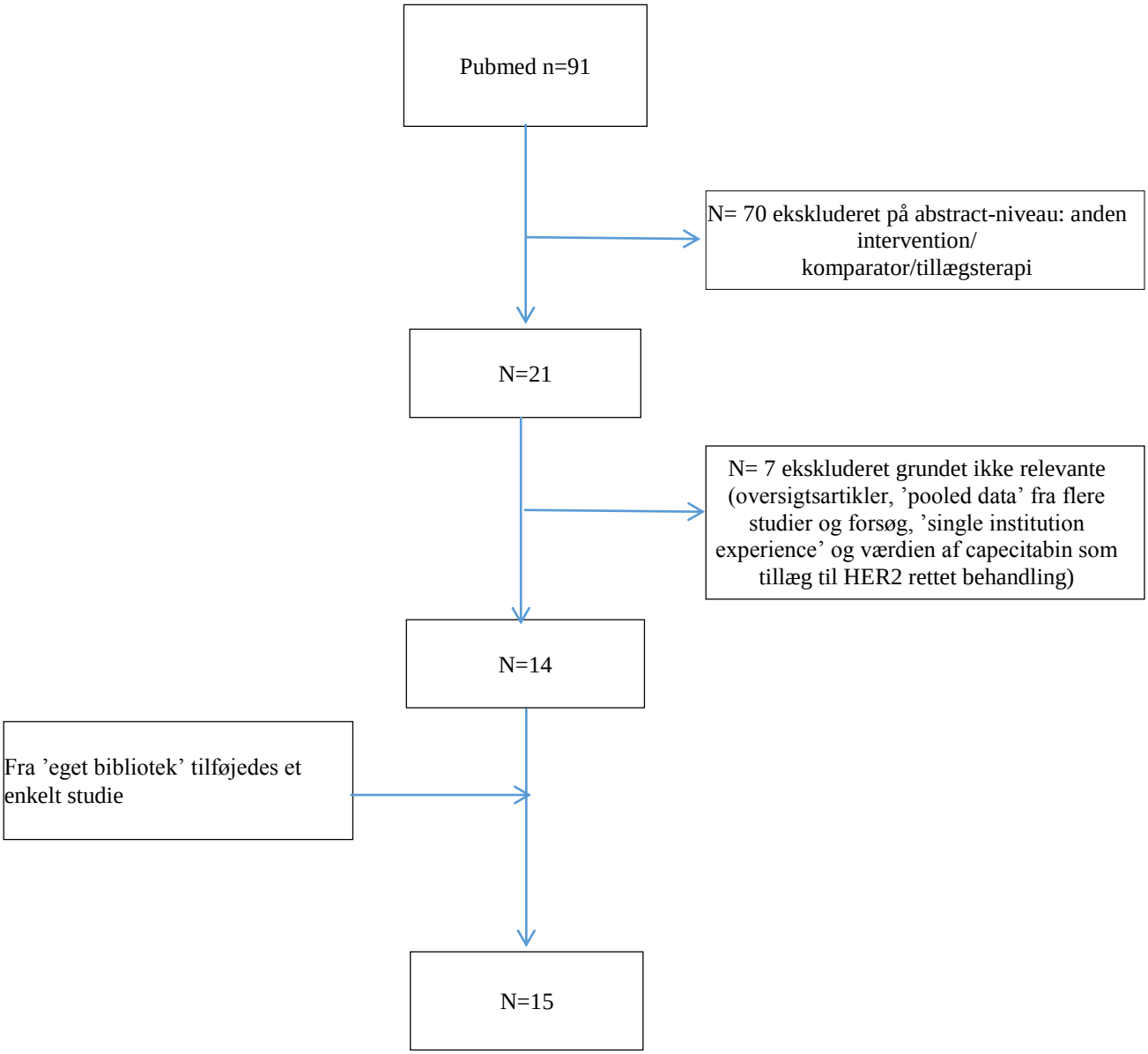
C= kemoterapi

O= progressionsfri overlevelse (PFS)/tid til progression (TTP)
O= overall survival (OS)
O= responsrate (RR)
O="discontinuation due to Adverse Event" (DAE)
O= livskvalitet (QoL)

Bilag 2 Litteratursøgning og -udvælgelse

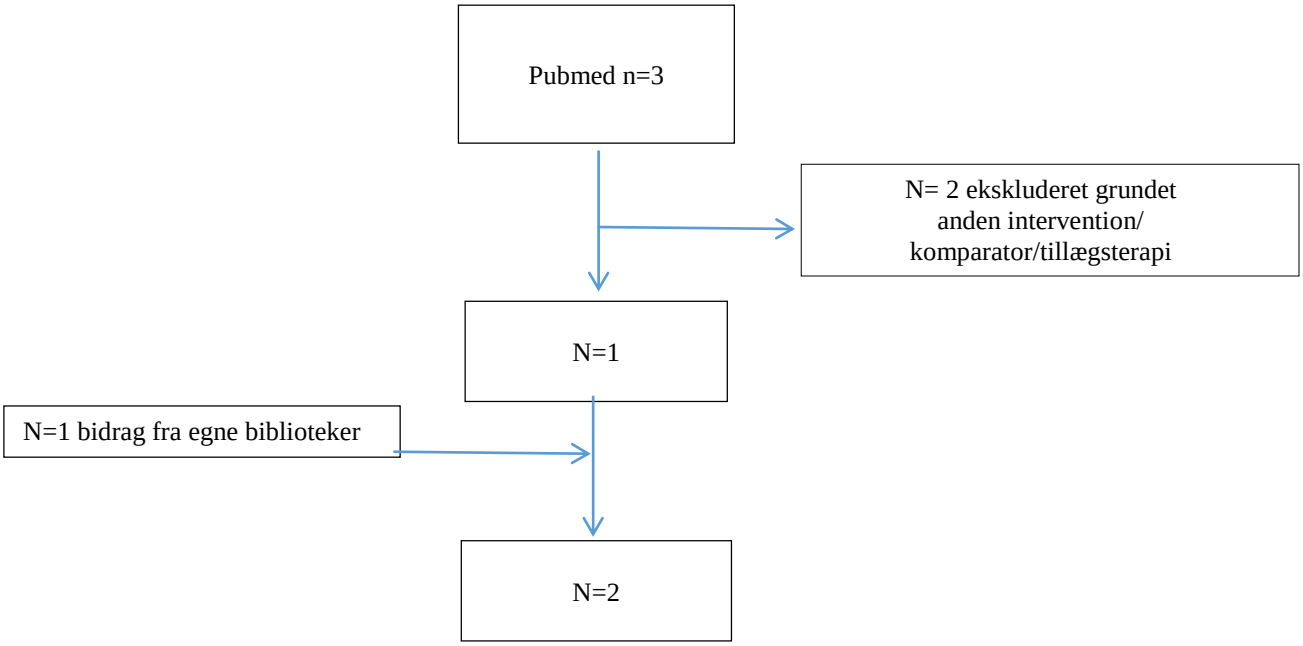
P1a:
Search (((((((((("breast neoplasms") OR breast cancer)) AND (((((("Antibodies, Monoclonal, Humanized"[Mesh])) OR "Antibodies, Monoclonal"[Mesh])) OR "Receptor, erbB-2"[Mesh])) OR ((HER2-positive) OR Her2+)))) AND ((((("neoadjuvant therapy"[MeSH Terms]) OR Preoperative Care[MeSH Terms]) OR primary operative) OR preoperative)))))) AND ((((("trastuzumab") OR "herceptin")) AND ((("Antineoplastic Agents"[MeSH Terms]) OR "Antineoplastic Agents" [Pharmacological Action]) OR "Drug Therapy"[Mesh]))

Grovsorteringen identificerede 21 artikler. Ved finsortering frasorteredes 7 ikke relevante til belysning af P1a (oversigtsartikler, *'pooled data'* fra flere studier og forsøg, *'single institution experience'* og værdien af capecitabin som tillæg til HER2 rettet behandling). Fra 'eget bibliotek' tilføjedes et enkelt studie (s.k. *network meta-analysis*), der ikke blev opfanget i søgestrengen (Nagayama et al., 2014; ref. 11, her).



P1b

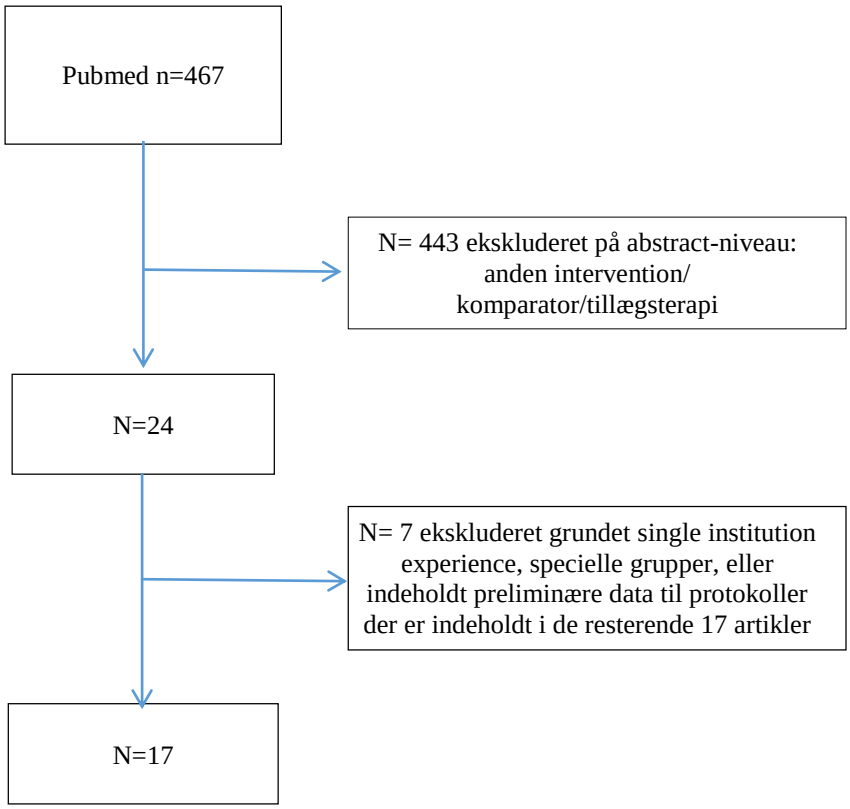
Search ((((((((((((((("breast neoplasms") OR breast cancer)) AND (((((("Antibodies, Monoclonal, Humanized"[Mesh])) OR "Antibodies, Monoclonal"[Mesh])) OR "Receptor, erbB-2"[Mesh])) OR ((HER2-positive) OR Her2+)))) AND ((("eoadjuvant therapy"[MeSH Terms]) OR Preoperative Care[MeSH Terms]) OR primary operative) OR preoperative)))))))))) AND ((((((trastuzumab subcutaneous) OR trastuzumab s.c) OR trastuzumab sc) OR trastuzumab s.c.)) OR ((((herceptin subcutaneous) OR herceptin s.c) OR herceptin sc) OR herceptin s.c.))) AND (((((((((trastuzumab intravenous) OR trastuzumab i.v))) OR trastuzumab iv) OR trastuzumab i.v.))) OR ((((herceptin intravenous) OR herceptin i.v) OR herceptin iv) OR herceptin i.v.))



P2a

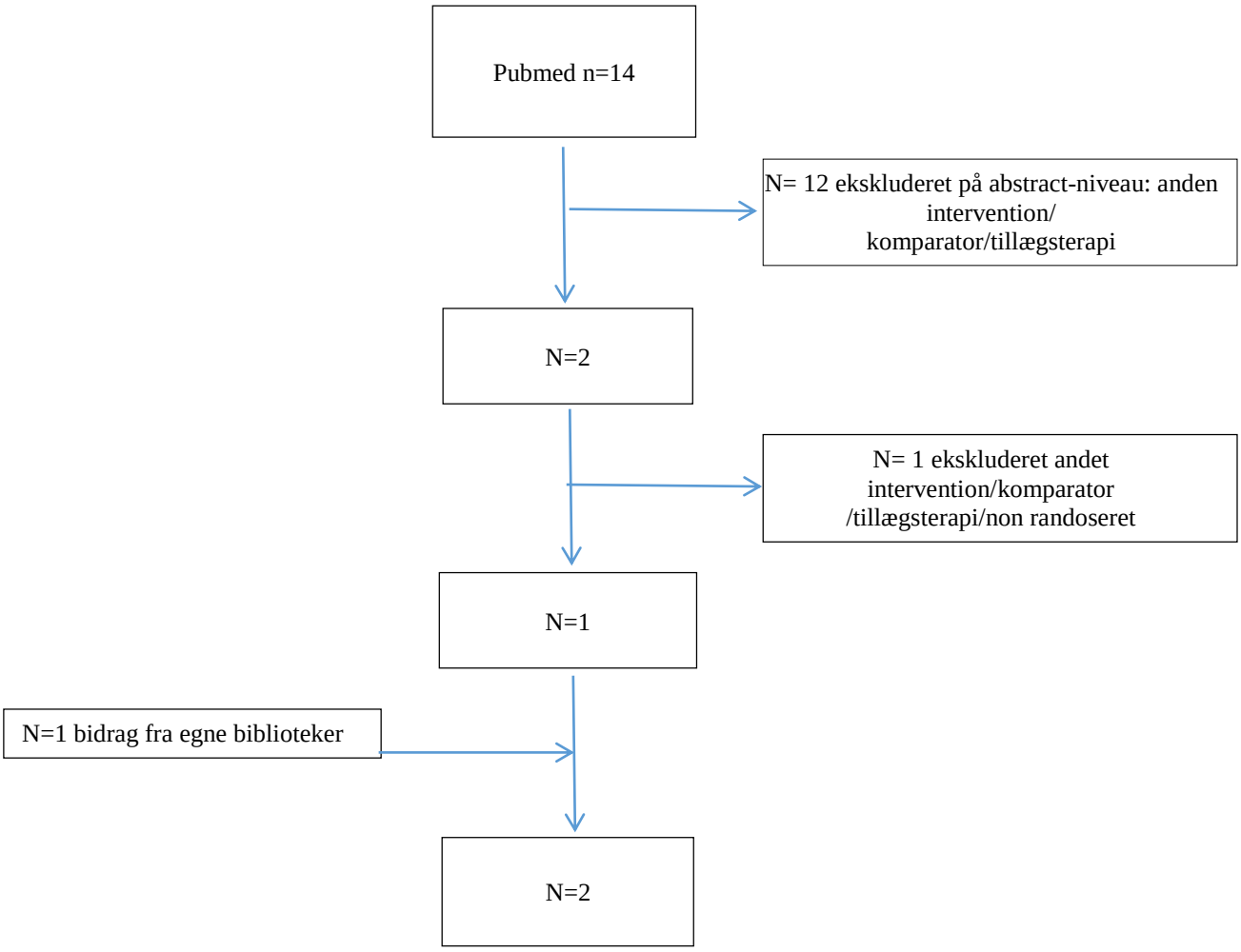
Search ((((((((((((((("breast neoplasms") OR breast cancer)) AND (((((("Antibodies, Monoclonal, Humanized"[Mesh])) OR "Antibodies, Monoclonal"[Mesh])) OR "Receptor, erbB-2"[Mesh])) OR ((HER2-positive) OR Her2+)))))))) AND ((("trastuzumab") OR "herceptin")) AND ((("Adjuvants, Pharmaceutic"[Mesh]) OR "Drug Therapy"[Mesh]) OR "Chemotherapy, Adjuvant"[Mesh])))))) AND chemotherapy

Grovsorteringen identificerede 24 artikler. Ved finsortering frasorteredes 2 ikke relevante til belysning af P2a. Af de resterende 22 artikler blev 5 frasorteret, da de omhandlede single institution experience, specielle grupper, eller indeholdt preliminære data til protokoller der er indeholdt i de resterende 17 artikler. Der var ikke tilføjet artikler fra eget bibliotek.

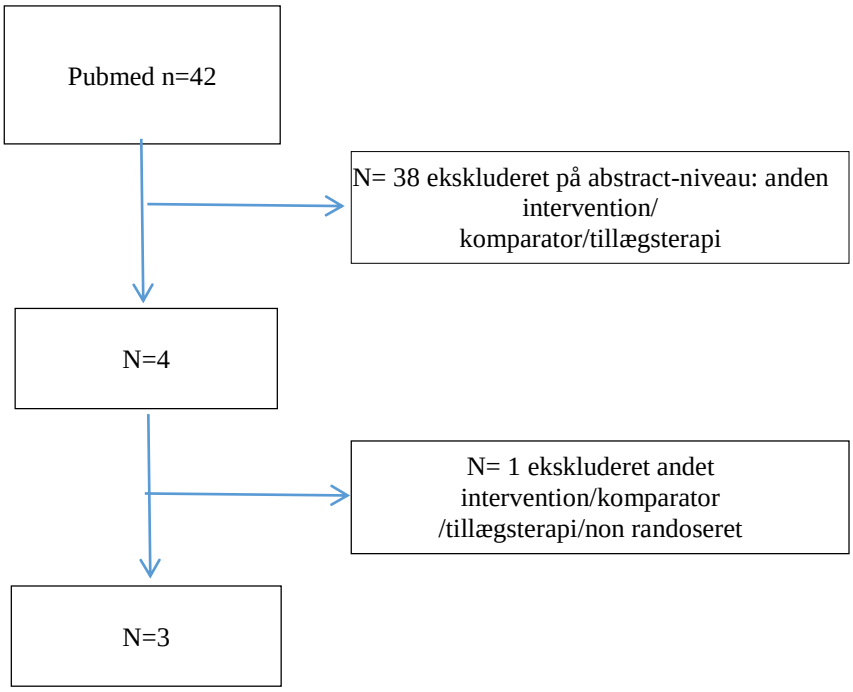


P2b

Search ((((((breast neoplasms) OR breast cancer)) AND (((((("antibodies, monoclonal"[MeSH Terms]) OR "Antibodies, Monoclonal, Humanized"[Mesh]) OR receptor, erbB-2[MeSH Terms]) OR HER2-positive) OR Her2+))) AND ((("Adjuvants, Pharmaceutic"[Mesh]) OR "Drug Therapy"[Mesh]) OR "Chemotherapy, Adjuvant"[Mesh])) AND ((((((trastuzumab subcutaneous) OR trastuzumab s.c) OR trastuzumab sc) OR trastuzumab s.c.)) OR ((((herceptin subcutaneous) OR herceptin s.c) OR herceptin sc) OR herceptin s.c.))) AND (((((((((trastuzumab intravenous) OR trastuzumab i.v))) OR trastuzumab iv) OR trastuzumab i.v.))) OR ((((herceptin intravenous) OR herceptin i.v) OR herceptin iv) OR herceptin i.v.))

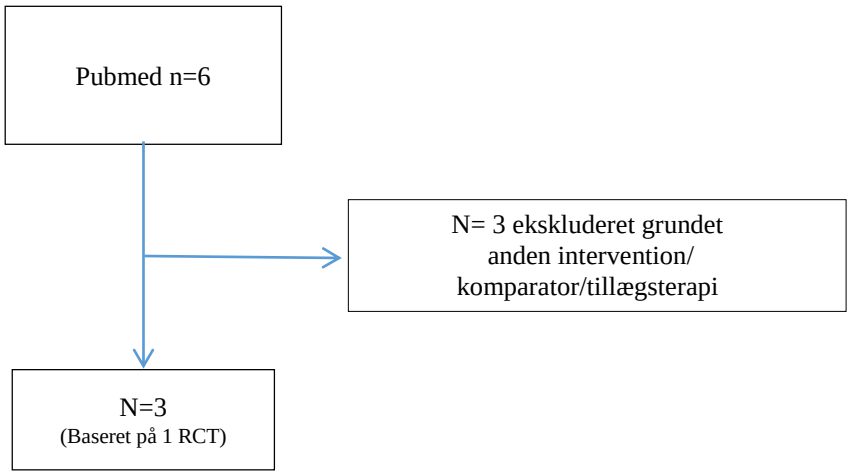


P3a
Søgestreng:
Search ((((((((((breast neoplasms) OR breast cancer)) AND (((((("antibodies, monoclonal"[MeSH Terms]) OR "antibodies, monoclonal, humanized") OR "receptor, erbb 2"[MeSH Terms]) OR HER2-positive) OR Her2+))) AND ((("neoplasm metastasis"[MeSH Terms]) OR "lymphatic metastasis"[MeSH Terms]) OR metastasis))) AND first line treatment)) AND ((trastuzumab) OR herceptin)) AND ((antineoplastic agents[MeSH Terms]) OR "Antineoplastic Agents" [Pharmacological Action])



P3b

Search (((((((((breast neoplasms) OR breast cancer)) AND (((((("antibodies, monoclonal"[MeSH Terms]) OR "antibodies, monoclonal, humanized") OR "receptor, erbb 2"[MeSH Terms]) OR HER2-positive) OR Her2+))) AND ((("neoplasm metastasis"[MeSH Terms]) OR "lymphatic metastasis"[MeSH Terms]) OR metastasis))) AND first line treatment)) AND (((((trastuzumab) OR herceptin)) AND ((Pertuzumab) OR (("perjeta" OR "perjeta r")))) AND ((antineoplastic agents[MeSH Terms]) OR "Antineoplastic Agents" [Pharmacological Action]))



P3c

Search ((((((((((breast neoplasms) OR breast cancer)) AND (((((("antibodies, monoclonal"[MeSH Terms]) OR "antibodies, monoclonal, humanized") OR "receptor, erbb 2"[MeSH Terms]) OR HER2-positive) OR Her2+))) AND ((("neoplasm metastasis"[MeSH Terms]) OR "lymphatic metastasis"[MeSH Terms]) OR metastasis))) AND first line treatment)) AND ((((((((trastuzumab subcutaneous) OR trastuzumab s.c) OR trastuzumab sc) OR trastuzumab s.c.)) OR ((((herceptin subcutaneous) OR herceptin s.c) OR herceptin sc) OR herceptin s.c.))) AND ((antineoplastic agents[MeSH Terms]) OR "Antineoplastic Agents" [Pharmacological Action]))) AND ((((((((trastuzumab intravenous) OR trastuzumab i.v) OR trastuzumab iv) OR trastuzumab i.v.)) OR ((((herceptin intravenous) OR herceptin i.v.) OR herceptin iv) OR herceptin i.v.))) AND ((antineoplastic agents[MeSH Terms]) OR "Antineoplastic Agents" [Pharmacological Action]))

Grovsorteringen identificerede ingen artikler, der opfyldte søgekriterierne for P3c, da der ikke er publiceret randomiserede forsøg med trastuzumab s.c. ved metastatisk brystkræft.

P4a

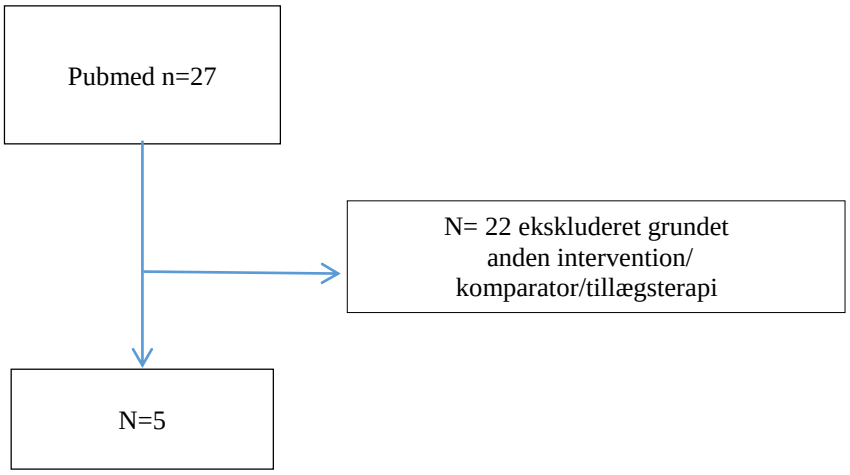
Search (((((((((breast neoplasms) OR breast cancer)) AND (((((("antibodies, monoclonal"[MeSH Terms]) OR "antibodies, monoclonal, humanized") OR "receptor, erbb 2"[MeSH Terms]) OR HER2-positive) OR Her2+))) AND ((("neoplasm metastasis"[MeSH Terms]) OR "lymphatic metastasis"[MeSH Terms]) OR metastasis))) AND second line treatment)) AND ((((((trastuzumab) OR herceptin)) AND ((antineoplastic agents[MeSH Terms]) OR "Antineoplastic Agents" [Pharmacological Action]))) AND ((((lapatinib) OR (("tykerb" OR "tykerb/tyverb" OR "tykerb r")))) AND ((antineoplastic agents[MeSH Terms]) OR "Antineoplastic Agents" [Pharmacological Action])))

Grovsorteringen identificerede ingen artikler. Da det ikke har været muligt at identificere RCT, hvor trastuzumab sammenlignes med lapatinib til 2. linje behandling af metastatisk brystkræft, har RADS valgt at anvende to tilgængelige præsentationer fra henholdsvis ESMO Annual Meeting 2012 og ASCO Annual Meeting 2012.

P4b

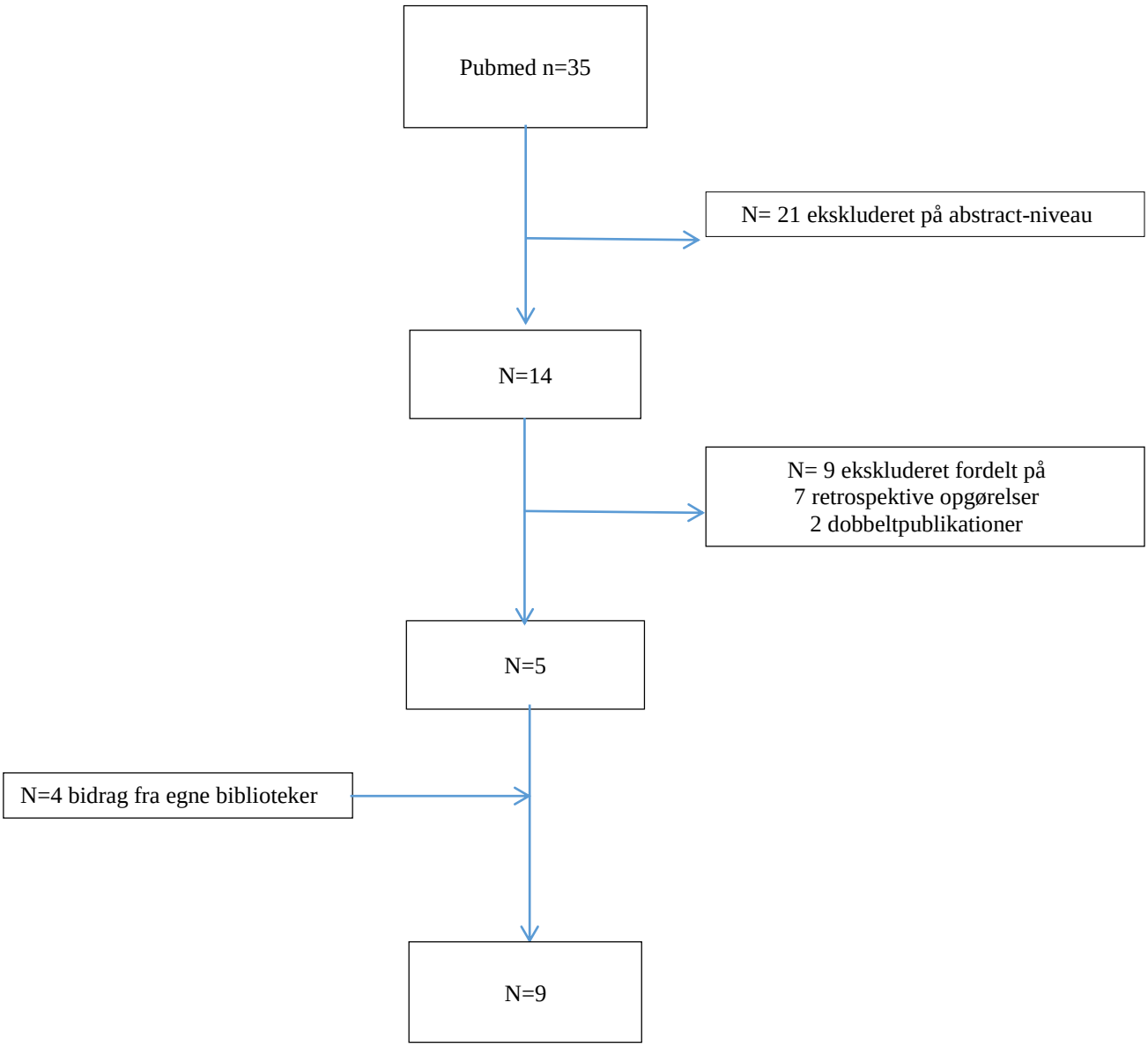
(("ado-trastuzumab emtansine"[Supplementary Concept] OR "ado-trastuzumab emtansine"[All Fields] OR "trastuzumab dm1"[All Fields]) OR T-DM1[All Fields] OR ("ado-trastuzumab emtansine"[Supplementary Concept] OR "ado-trastuzumab emtansine"[All Fields] OR "trastuzumab emtansine"[All Fields])) AND ("breast"[MeSH Terms] OR "breast"[All Fields]) AND (advanced[All Fields] OR ("secondary"[Subheading] OR "secondary"[All Fields] OR "metastatic"[All Fields])) AND ("random allocation"[MeSH Terms] OR ("random"[All Fields] AND "allocation"[All Fields]) OR "random allocation"[All Fields] OR "randomized"[All Fields])

Grovsorteringen identificerede fem artikler, der sammenligner effekt og bivirkninger af trastuzumabetansin og anden metastatisk behandling hos patienter med metastatisk brystkræft. Der foreligger således to randomiserede, open-label fase III studier (EMILIA, Verma S et al, N Eng J Med 2012 og TH3RESA, Krop IE et al, Lancet Oncol 2014), ét randomiseret, open-label fase II studie (Hurvitz SA et al, J Clin Oncol 2013), samt en publikation, der refererer patient-rapporteret udkomme fra EMILIA studiet (Welslau M et al, Cancer 2014), og én publikation, der rapporterer sikkerhedsdata fra studier med T-DM1 som enkeltstof (Diéras V et al, J Clin Oncol 2014).



P5

("trastuzumab"[Supplementary Concept] OR "trastuzumab"[All Fields]) AND ("breast"[MeSH Terms] OR "breast"[All Fields]) AND (advanced[All Fields] OR ("secondary"[Subheading] OR "secondary"[All Fields] OR "metastatic"[All Fields])) AND "beyond progression"[All Fields]



Bilag 3 Resultater på kritiske effektmål

Tabel 1: Randomiseret studier af neoadjuvant/preoprativ kemoterapi +/- trastuzumab

Forfatter tidsskrift, år	Lægemiddel/regime	Antal patienter (N)	pCR (%)	RR (%)	BCS (%) Operabilitet	DAE/noter (%)
NOAH Gianni et al 2010 Semiglazov et al 2011	Poly-CT (PAC, doxorubicin and CMF +/- trast (1 år)	117/118 pt. LABC/IBC	+ trats 38 -trast 19	+ trats 87 - trast 74	23 13	NR/ ND CHF 2% Cardiac events 11%/11%
	Hazard ratio/Odds ratio/ Relativ risiko (95 % CI)/ p-værdi					
Præ-Z1041" Buzdar 2005 et al	PAC q1w x8 + FEC x 4 +/-trast (weekly x 24)	23/19 (34*) pts.	+ trast 66 -trast 26	+ trast 84 (CR 87) -trast 96 (CR 47)	NI	ND No CHF >10% LVEF
	Hazard ratio/Odds ratio/ Relativ risiko (95 % CI)/ p-værdi		P=0,016			
Pierga et al. 2010	EC-D (4+4) +/- trast (varighed uoplyst)	62/58 pts st II/III EBC (non-BCS)	+ trast 26 -trast 19	+ trast 86 -trast 77	NI	ND No cardio toxicity No toxic death No unexpected toxicity
	Hazard ratio/Odds ratio/ Relativ risiko (95 % CI)/ p-værdi					

***pCR**, pathological clinical complete response, **RR**, clinical response rate; **BCS**, breast conserving rate; **DAE**, discontinuation due to adverse event; **poly-CT**, polychemotherapy; **CMF,** cyklofosfamid, methotrexate, 5-fluorurcil**; Trast,** trastuzumab; **pt**, patienter; **LABC**, locally advanced breast cancer;*

IBC, *inflammatory breast cancer,* ***NR****, not reported;* ***ND****, no difference;* ***CHF****, chronic heart failure;* ***PAC****, paclitaxel;* ***FEC****, 5-Floururacil-Epirubicin-Cyclofosfamid;* ***NI****, not indicated;* ***LVEF****, left ventrikular ejection fraction;* ***EC-D, EBC****, early breast cancer.*

Tabel 2: Randomiseret studier af neoadjuvant/preoprativ kemoterapi + trastuzumab eller trastuzumab/lapatinib eller lapatinib

Forfatter tidsskrift, år	Lægemiddel/regime	Antal patienter (N)	pCR (%)	RR (%)	BCS (%), Operabilitet	DAE/noter
NoeAltto Baselga et al. 2012	Lap Trast Lap+trast – 6 uger + PAC ugentlig x 12	154 149 152 St. II/III	20 28 47	53 (74) 30 (71) 67 (80)	43 (31) 39 (28) 41 (26) Alle pt. (primært inoperable pts.)	NR/ No cardiac dysfunction Grade 3 diare 23/2/21% Grade 3 stigning I leverenzymer: 18/7/10%
	Hazard ratio/Odds ratio/ Relativ risiko (95 % CI)/ p-værdi		P=0,0001			
CHER-LOB Guarneri et al. 2012	PAC ugentlig x 12 + FEC x 4 Lap Trast Lap + trast	36 39 46 St. II/IIIA	26 25 47	NI	58 (43) 68 (62) 69 (60) (conversion rate)	NR/ LVEF: ND Diare, lever (leverenzym abnormaliteter) og hudtox oftere i lapatinib regimet
	Hazard ratio/Odds ratio/ Relativ risiko (95 % CI)/ p-værdi		P= 0,019			

***pCR**, pathological clinical complete response, **RR**, clinical response rate; **BCS**, breast conserving surgery; **DAE**, discontinuation due to adverse event; **Lap,** lapatinib; **Trast**, trastuzumab; **PAC**, paclitaxel; **pt**, patienter; **NR**, not reported; **FEC**, 5-Floururacil-Epirubicin-Cyclofosfamid; **NI**, not indicated; **LVEF**, left ventricular ejection fraction; **ND**, no difference.*

Tabel 2 fortsat

Forfatter tidsskrift, år	**Lægemiddel/regime**	**Antal patienter (N)**	**pCR (%)**	**RR (%)**	**BCS (%) Operabilitet**	**DAE/noter**
GeparQuinto GBG44 Untch et al 2012	EC x4 + DOC x4 + Lap Trast concomitant	307 308 EBC/LABC	23 30	90 90	59 64	NR LVEF: ND Diarre og hudtox oftere i lapatinib regimet
	Hazard ratio/Odds ratio/ Relativ risiko (95 % CI)/ p-værdi		P= 0,04			
GEICAM/2006-14 Alba et al 2014	EC x4 + DOC x4 + Lap Trast concomitant	52 50 St I-III inkl. IBC	26 (24) 52 (48)	54 (63) 48 (77)	58 56	NR/ LVEF: ND Toksicitet grad ¾: ND Diarre 13%/2%
	Hazard ratio/Odds ratio/ Relativ risiko (95 % CI)/ p-værdi		P= 0,0065 (tpCR: P=0,011)	P=0,1208 (ved operation)		

***pCR**, pathological clinical complete response, **RR**, clinical response rate; **BCS**, breast conserving rate; **DAE**, discontinuation due to adverse event; **EC,** epirubicin, cyclofosfamid**; Doc,** docetaxel;**Lap,** lapatinib; **Trast**, trastuzumab; **EBC**, early breast cancer; **LABC**, locally advanced breast cancer; **NR**, not reported; **LVEF**, left ventricular ejection fraction; **ND**, no difference; **IBC,** inflammatory breast cancer.*

Tabel 3: Randomiseret studier af neoadjuvant/preoprativ kemoterapi + trastuzumab +/ - pertuzumab

Forfatter tidsskrift, år	Lægemiddel/regime	Antal patienter (N)	pCR (%)	RR (%)	BCS (%), Operabilitet	DAE/noter
NoeSphere Gianni et al 2012	DOC + trast DOC + trast + pert Trast + pert Pert + DOC	107 107 107 96 EBC/LABC/IBC	29 46 17 24	81 88 66 74	NI	NR/ ND Tolerabilitet af triplet svarende til DOC + trast
	Hazard ratio/Odds ratio/ Relativ risiko (95 % CI)/ p-værdi					

***pCR**, pathological clinical complete response, **RR**, clinical response rate; **BCS**, breast conserving rate; **DAE**, discontinuation due to adverse event; **Doc,** docetaxel; **Trast,** trastuzumab; **Pert,** pertuzumab**; EBC**, early breast cancer; **LABC**, locally advanced breast cancer; **IBC,** inflammatory breast cancer; **NI**, not indicated; **NR**, not reported; **ND**, no difference*

Tabel 4: Randomiseret studier – HER2 rettet behandling i tillæg til postoperativ kemoterapi – cardiac safety

Forfatter tidsskrift, år	Lægemiddel/regime	Antal patienter (N)	Cardiac event (%)	Cardiac death (%)	Noter
NSABP B31 Romond et al 2012	ACP ACPH	743 947	1,3 4,0	1 1	FU 7 år
	Hazard ratio/Odds ratio/ Relativ risiko (95 % CI)/ p-værdi		HR=3,30 (95% CI, 1,63 – 6,66) P< 0,001	NA	
NCCTG N9831 Perez et al 2008	AC-Pac (Arm A) AC-P-T (Arm B) AC-PT-T (Arm C)	664 710 570	1 år 0,0%; 2 år 0,2%; 3 år 0,3% 1 år 1,6%; 2 år 2,7%; 3 år 2,8% 1 år 3,3%; 2 år 3,3%; 3 år 3,3%		FU 3,75 år
	Hazard ratio/Odds ratio/ Relativ risiko (95 % CI)/ p-værdi		P=0,016		
HERA De Azambuja et al. 2014	Observarionsarm Hera 1 år Hera 2 år	1744 1682 1673	0,9% 4,1% 7,2%	2 0 3	
	Hazard ratio/Odds ratio/ Relativ risiko (95 % CI)/ p-værdi				

ACP, *doxorubicin, cyklofosfamid, paclitaxel*; **ACPH,** *doxorubicin, cyklofosfamid, paclitaxel, herceptin*; **FU,** *follow up*; ***HR,*** *hazard ratio;* **NA***, not applicable ;* **AC-Pac,** *doxorubicin, cyklofosfamid, - paclitaxel*; **AC-P-T,** *doxorubicin, cyklofosfamid, - paclitaxel - trastuzumab*; **AC-PT-T,** *doxorubicin, cyklofosfamid, - paclitaxel og trastuzumab*

Tabel 5: Randomiserede studier af HER2-rettet behandling i tillæg til postoperativ kemoterapi

Forfatter tidsskrift, år	Lægemiddel/regime	Antal patienter (N)	RFS (%)	OS (%)	Noter
FNCLCC-PACS 04 Spielmann et al 2009	AC + T AC-D + T Trastuzuamb 1 år AC+ T AC-D + T	268 260	78 81	NR	
	Hazard ratio/Odds ratio/ Relativ risiko (95 % CI)/ p-værdi				
BCIRG 006 Slamon et al 2011	Trastuzumab 1 år AC-T + T Trastuzumab 1 år AC+T Trastuzumab AC -T	1074 1075 1073	84 81 75	92 91 87	FU 65 måneder
	Hazard ratio/Odds ratio/ Relativ risiko (95 % CI)/ p-værdi	ACT-T TCH	0,64 p<0,001 0,75 p<0,04	0,63 p<0,001 0,77 p< 0,04	
FinHer studiet Joensuu et al 2009	Trastuzumab 3 mdr. trastuzumab	115 116	83,3 73	91,3 82,3	FU 62 måneder
	Hazard ratio/Odds ratio/ Relativ risiko (95 % CI)/ p-værdi		0,65 (0,38 – 1,12) Dog signifikant forskel i doc-gruppen		

RFS, *progression free survival;* ***OS,*** *overall survival****; Trast,*** *trastuzumab*; **AC-T + T,** *doxorubicin, cyklofosfamid- docetaxel - trastuzumab*; **AC-T,** *doxorubicin, cyklofosfamid - docetaxel*; ***FU,*** *follow up****; Doc,*** *docetaxel****; HR,*** *hazard ratio*

Tabel 5 fortsat

Forfatter tidsskrift, år	Lægemiddel/regime	Antal patienter (N)	RFS (%)	OS (%)	Noter
HERA Goldhirsch el al, 2013	Trastuzumab 1 år Ingen trastuzumab	1703 1698 crossover 885	78,6 72,2	89,3 87,7	FU 48 måneder
	Hazard ratio/Odds ratio/ Relativ risiko (95 % CI)/ p-værdi	HR crossover 0,68 (0,51 – 0,90)	0,76 (0,66 – 0,87)	0,85 (0,70-1,04)	
PHARE Pivot et al, 2013	Kemo + trastuzumab i 6. mdr Kemo + tratuzumab i 12 mdr	1693 1691	91,1 93,8	NR NR	
	Hazard ratio/Odds ratio/ Relativ risiko (95 % CI)/ p-værdi		1,28 CI (1,05 – 1,56)		

RFS, *progression free survival;* ***OS,*** *overall survival****; Trast,*** *trastuzumab*; **AC-T + T,** *doxorubicin, cyklofosfamid- docetaxel - trastuzumab*; **AC-T,** *doxorubicin, cyklofosfamid - docetaxel*; ***FU,*** *follow up****; Doc,*** *docetaxel****; HR,*** *hazard ratio*

Tabel 6: Randomiserede studier af 1. linje HER2-rettet behandling i tillæg til anden antineoplastisk behandling for metastatisk brystkræft

Forfatter tidsskrift, år	Lægemiddel/regime	Antal patienter (N)	Median TTP/PFS (måneder)	Median OS (måneder)	RR (%)	DAE (%)	QoL	Noter
Slamon et al 2001	kemoterapi + trastuzumab antracyklin eller paclitaxel	235	7,4	25,1	50	ND	ND	143 fik AC 27% CHF 92 fik P
	kemoterapi antracyklin eller paclitaxel	234	4,6	20,3	32	ND	ND	138 fik AC 13% CHF 96 fik p 66% fik T senere
	Hazard ratio/Odds ratio/ Relativ risiko (95 % CI)/ p-værdi							
M77001 Marty et al 2005	docetaxel + trastuzumab	92	11,7	31,2	61	6 serier doc i begge grupper		Ingen forskel i SAE
	docetaxel	96	6,1	22,7	34			57% fik senere T
	Hazard ratio/Odds ratio/ Relativ risiko (95 % CI)/ p-værdi							

TTP, *time to progression****; PFS,*** *progression free survival****; OS,*** *overall survival****; RR****, clinical response rate;* ***DAE****, discontinuation due to adverse event;* ***QoL,; ND,*** *no difference****; Ac,*** *antracyklin****; Pac,*** *paclitaxel****; CHF,*** *chronic heart failure;* ***Trast,*** *trastuzumab****; Doc,*** *docetaxel;* ***Doc,*** *docetaxel****; SAE,*** *serious adverse event****; NR,*** *not reported****; ICH,*** *ImmunoHisto Chemistry*

Tabel 6 fortsat

Forfatter tidsskrift, år	Lægemiddel/regime	Antal patienter (N)	Median TTP/PFS (måneder)	Median OS (måneder)	RR (%)	DAE (%)	QoL	Noter
Gasparini et al 2006	paclitaxel + trastuzumab (ugentligt)	63	369 dage	NR	75		ND	30% var ICH HER2 2+ FU 16,6 mdr. No CHF
	paclitaxel (ugentligt)	63	272 dage	NR	56,9		ND	
	Hazard ratio/Odds ratio/ Relativ risiko (95 % CI)/ p-værdi							

TTP, *time to progression****; PFS,*** *progression free survival****; OS,*** *overall survival****; RR****, clinical response rate;* ***DAE****, discontinuation due to adverse event;* ***QoL,; ND,*** *no difference****; Ac,*** *antracyklin****; Pac,*** *paclitaxel****; CHF,*** *chronic heart failure;* ***Trast,*** *trastuzumab****; Doc,*** *docetaxel;* ***Doc,*** *docetaxel****; SAE,*** *serious adverse event****; NR,*** *not reported****; ICH,*** *ImmunoHisto Chemistry*

Tabel 7 Randomiserede studier af 1. linje HER2-rettet behandling – pertuzumab + trastuzumab i tillæg til anden antineoplastisk behandling for metastatisk brystkræft

Forfatter tidsskrift, år	Lægemiddel/regime	Antal patienter (N)	Median TTP/PFS (måneder)	Median OS (måneder)	RR (%)	DAE (%)	QoL	Noter
Cleopatra Jose Baselga et al. 2012	Pertuzumab 840/420 mg Trastuzumab 8/6 mg/kg Docetaxel 75 mg/m^2	402	18,5	11,7	80,2	13,8 % higher incidence of febrile neutropeni	ND	Ingen forskel i CHF Ingen signifikant forskel i AE
	Placebo 840/420 mg Trastuzumab 8/6 mg/kg Docetaxel 75 mg/m^2	406	12,4	11,1	69,3	7,6 %	ND	
	Hazard ratio/Odds ratio/ Relativ risiko (95 % CI)/ p-værdi							
Cleopatra update 2013 Swain et al 2013	Pertuzumab 840/420 mg Trastuzumab 8/6 mg/kg Docetaxel 75 mg/m^2	402	18,5	NR	80,2	13,8 % higher incidence of febrile neutropeni	ND	Ingen forskel i CHF Ingen signifikant forskel i AE
	Placebo 840/420 mg Trastuzumab 8/6 mg/kg Docetaxel 75 mg/m^2	406	12,4	37,6	69,3	7,6 %	ND	
	Hazard ratio/Odds ratio/ Relativ risiko (95 % CI)/ p-værdi							

Tabel 8: Randomiserede studier af 2. linje trastuzumab i komb. med anden antineoplastisk behandling for metastatisk behandling

Forfatter tidsskrift, år	Lægemiddel/regime	Antal patienter (N)	Median TTP/PFS (måneder)	Median OS (måneder)	RR (%)	DAE (%)	QoL
CEREBEL Pivot X et al 2012	Cap + Lap	218	6,6	22,4	27	11	NR
	Cap + Trast	218	8,0	27,3	31	13	NR
	Hazard ratio/Odds ratio/ Relativ risiko (95 % CI)/ p-værdi		HR= 1,3	HR=1,58			
NCIC CTG MA.31 Gelmon KA et al 2012	LTAX/L	318	8,8 9,0 - centralt bekræftet HER2 status	NR	NR	17,8	NR
	TTAX/T	318	11,4 13,7 - centralt bekræftet HER2 status	NR	NR	10,6	NR
	Hazard ratio/Odds ratio/ Relativ risiko (95 % CI)/ p-værdi		HR= 1,33 (1,48) P=0,003	HR= 1,1 P = 0,62			

***TTP**, time to progression**; PFS**, progression free survival**; OS**, overall survival**; RR**, clinical response rate; **DAE**, discontinuation due to adverse event; **QoL**, quality of life**; Cap**, capecitabin**; Lap**, lapatinib; **NR**, not reported**; HR**, hazard ratio**; LTAX/L**, lapatinip + taxan – lapatinib monoterapi**; TTAX/T** trastuzumab + taxan – trastuzumab monoterapi **; Trast**, trastuzumab*

Tabel 9: Randomiserede studier af 2. linje - trastuzumabemtasin i tillæg til 2. linje antineoplastisk behandling for metastatisk behandling

Forfatter tidsskrift, år	Lægemiddel/regime	Antal patienter (N)	Median TTP/PFS (måneder)	Median OS (måneder)	RR (%)	DAE (%)	QoL
Hurvitz et al 2013	Doc + trastuzumab	70	9,2	Not reached	58,0	34,8	NR
	Trastuzumabemtasin	67	14,2	Not reached	64,2	7,2	NR
	Hazard ratio/Odds ratio/ Relativ risiko (95 % CI)/ p-værdi						
EMILIA Verma S et al 2012	Lap + Cap	496	6,4	25,1	30,8	Lapatinib 7,6 Capecitabin 9,4	NR
	Trastuzumabemtasin	495	9,6	30,9	43,6	5,9	NR
	Hazard ratio/Odds ratio/ Relativ risiko (95 % CI)/ p-værdi		HR=0,65 P<0,001	HR=0,68 P<0,001	P<0,001		

TTP, *time to progression****; PFS,*** *progression free survival****; OS,*** *overall survival****; RR****, clinical response rate;* ***DAE****, discontinuation due to adverse event;* ***QoL,*** *quality of life****; Lap****, lapatinib;* ***Cap,*** *capecitabin****; NR,*** *not reported****; HR,*** *hazard ratio.*

Tabel 9 fortsat

Forfatter tidsskrift, år	Lægemiddel/regime	Antal patienter (N)	Median TTP/PFS (måneder)	Median OS (måneder)	RR (%)	DAE (%)	QoL
TH3RESA Krop et al 2014	Trastuzumabemtasin	404	6,2	NR	31	7	NR
	Lægens valg	198	3,3	NR	9	11	
	Hazard ratio/Odds ratio/ Relativ risiko (95 % CI)/ p-værdi		HR=0,53 P<0,0001	HR=0,55 P=0,003	P<0,001		
Diéras V et al 2014	Singel-arm Trastuzumabemtasin	884	NR	NR	NR	7	NR
	Hazard ratio/Odds ratio/ Relativ risiko (95 % CI)/ p-værdi						

TTP, *time to progression****; PFS,*** *progression free survival****; OS,*** *overall survival****; RR****, clinical response rate;* ***DAE****, discontinuation due to adverse event;* ***QoL,*** *quality of life****; Lap****, lapatinib;* ***Cap,*** *capecitabin****; NR,*** *not reported****; HR,*** *hazard ratio.*

Tabel 10: Randomiserede studier af HER2-rettet behandling efter progression på tidligere HER2-rettet behandling (TBP)

Forfatter tidsskrift, år	Lægemiddel/regime	Antal patienter (N)	Median TTP/PFS (måneder)	Median OS (måneder)	RR (%)	DAE (%)	QoL
GBG26/BIG 03-05 2. beh. Linje von Minckwitz el al.2009 0g 2011	Capecitabin	78	5,6	20,4	27,0	NR	NR
	Capecitabin + trastuzumab	78	8,2	25,5	48,1	NR	NR
	Hazard ratio/Odds ratio/ Relativ risiko (95 % CI)/ p-værdi		HR= 0,78 P=0,03	HR=0,76 P=0,26	P=0,01		
EGF100151 2. beh. Linje Cameron et al 2008 Zhou et al 2009	Capecitabin	201	4,3	16,2	13,9	NR	ND
	Capecitabin + lapatinib	198	6,2	18,8	23,7	NR	ND
	Hazard ratio/Odds ratio/ Relativ risiko (95 % CI)/ p-værdi		HR=0,57 P=0,01	HR=0,78 P=0,18	P=0,02		

TTP, *time to progression****; PFS,*** *progression free survival****; OS,*** *overall survival****; RR****, clinical response rate;* ***DAE****, discontinuation due to adverse event;* ***QoL,*** *quality of life****; Cap,*** *capecitabin;* ***Trast,*** *trastuzumab;* ***Lap****, lapatinib;* ***ND****, no difference;* ***HR,*** *hazard ratio****.***

Tabel 10 fortsat

Forfatter tidsskrift, år	Lægemiddel/regime	Antal patienter (N)	Median TTP/PFS (måneder)	Median OS (måneder)	RR (%)	DAE (%)	QoL
EGF 104900 mediant 4. beh. Linje Blackwell et al 2010 og 2012	Lapatinib	148	8,1	9,5	6,9	11	ND
	Lapatinib + trastuzumab	148	11,1	14,0	10,3	6	ND
	Hazard ratio/Odds ratio/ Relativ risiko (95 % CI)/ p-værdi		HR=0,73 P=0,01	HR=0,74 P=0,03	P=0,46		
TH3RESA 2/3>3. beh. Linje Krop et al 2014	Lægens valg	198	3,3	14,9	9	11	NR
	T-DM1	404	6,2	NR	31	7	NR
	Hazard ratio/Odds ratio/ Relativ risiko (95 % CI)/ p-værdi		HR=0,53 P<0,0001	HR=0,55 P=0,003	P<0,001		

TTP, *time to progression****; PFS,*** *progression free survival****; OS,*** *overall survival****; RR****, clinical response rate;* ***DAE****, discontinuation due to adverse event;* ***QoL,*** *quality of life****; Lap****, lapatinib,* ***ND****, no difference;* ***Trast,*** *trastuzumab****; HR,*** *hazard ratio****; T-DM1,*** *trastuzumabemtansin****; NR,*** *not reported*