



## Mini-MTV skema til Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin (KRIS)

Mini-MTV skemaet er til brug for KRIS' vurdering af, hvorvidt et lægemiddel skal tages i brug som standardbehandling. Med standardbehandling menes, at lægemidlet indføres som et alment anvendt behandlingstilbud til en patientgruppe, og at lægemidlet er umiddelbart tilgængeligt på de behandlende sygehusafdelinger.

Der kan ansøges til KRIS, når lægemidlet er godkendt af det europæiske lægemiddelagentur (EMA). Derudover skal lægemidlet være optaget i Sundhedsstyrelsens lægemiddeltakst inden den dag, hvor det bliver behandlet på KRIS' møde. Der skal som udgangspunkt foreligge videnskabelige peer review studier.

Mini-MTV'en skal medvirke til at sikre et alsidigt og systematisk beslutningsgrundlag. Det anbefales, at besvarelsen af de enkelte spørgsmål i mini-MTV'en følger principperne for medicinsk teknologivurdering, jf. Sundhedsstyrelsens publikation 'Introduktion til mini-MTV – et ledelses- og beslutningsstøtteværktøj til sygehusvæsnet' på [http://www.sst.dk/publ/Publ2005/CEMTV/Mini\\_MTV/Mini\\_MTV.pdf](http://www.sst.dk/publ/Publ2005/CEMTV/Mini_MTV/Mini_MTV.pdf).

Skemaet er opdelt i en kort indledning og spørgsmål vedrørende teknologi, patientforhold, organisatoriske konsekvenser og økonomiske konsekvenser. Under hvert spørgsmål findes en kort vejledning til besvarelse af spørgsmålet. Appendiks 1 er en vejledning i litteratursøgning- og vurdering. Appendiks 2 indeholder en oversigt med beskrivelse af evidensniveauer baseret på "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations". Appendiks 3 indeholder en evidenstabel, som skal udfyldes for at give en skematisk oversigt over inkluderede studier i mini-MTV'en.

Et beslutningsgrundlag i form af mini-MTV er mindre omfattende end traditionelle MTV-beskrivelser af nye teknologier. Derfor har de, der besvarer spørgsmålene, en særlig forpligtigelse til at synliggøre usikkerheden og eventuelle svagheder i beskrivelsen af lægemidlets konsekvenser.

Det gælder for samtlige spørgsmål i mini-MTV'en, at besvarelsen bør skrives i et letforståeligt sprog, og at det ikke er tilstrækkeligt at svare ja eller nej.

Dato: 17.9.15

Lægemidlets navn: **Angiv lægemiddelstof (angiv handelsnavn)**

**Pertuzumab (Perjeta)**

Kontaktperson: Michael Andersson  
Institution: Onkologisk Klinik 5073  
Stilling: Overlæge  
Adresse: Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø  
Telefonnummer: 35458105  
E-mailadresse: michael.andersson@regionh.dk

Navn:  
Institution:  
Stilling:  
Adresse:  
Telefonnummer:  
E-mailadresse:

### Spørgsmål 1-2: Indledning

1: Hvem er mini-MTV'en udarbejdet af og hvornår? Og hvilke relevante parter repræsenterer vedkommende?

Angiv hvem (navn, stilling, institution) der har udarbejdet mini-MTV'en, samt hvilke institutioner, organisationer, selskaber etc. vedkommende repræsenterer.

Michael Andersson, Overlæge dr.med., Onkologisk Klinik 5073, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø på vegne af Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG) Medicinsk Udvalg.

2: Hvem har været medinddraget i udarbejdelsen af mini-MTV'en?

Angiv med hvem, ibrugtagning af lægemidlet eventuelt har været drøftet. Ofte vil det være en fordel at drøfte behandling med lægemidlet med andre berørte afdelinger, specialer eller relevante samarbejdsfora.

Det har ikke været skønnet relevant at inddrage andre instanser.

### Spørgsmål 3-12: Teknologi

3: På hvilken indikation anvendes behandling med lægemidlet?

Angiv til hvilken indikation, lægemidlet ønskes anvendt (for eksempel diagnose eller procedure).

Produktresumé samt vurdering fra Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) vedlægges.

Indikationsområdet for pertuzumab ønskes udvidet til (jvf. Produktresumé):

«Perjeta er i kombination med trastuzumab og kemoterapi indiceret til neoadjuverende behandling af voksne patienter med HER2-positiv, lokalt avanceret eller inflammatorisk brystkræft eller brystkræft i et tidligt stadie, med høj risiko for tilbagefald (se pkt. 5.1)».

Fra produktresumé pkt. 5.1:

«I rammerne af neoadjuverende behandling vurderes lokalt avanceret og inflammatorisk brystkræft at indebære høj risiko, uafhængig af hormonreceptorstatus. For brystkræft i et tidligt stadie skal tumorstørrelsen, graden, hormonreceptorstatus og metastaser i lymfeknuderne inkluderes i risikovurderingen».

Der ønskes således, at pertuzumab skal anvendes i tillæg til den nuværende præoperative standardbehandling med trastuzumab og kemoterapi hos voksne patienter med HER2-positiv tidlig brystkræft, som enten er lokalt avanceret eller inflammatorisk, eller hvor tumorskrumpning før operativt indgreb er hensigtsmæssig og hvor der er høj risiko for tilbagefald baseret på tumorstørrelse, malignitetsgrad, hormonreceptorstatus og nodalstatus.

4: Hvor stort et antal patienter på landsplan forventes at kunne modtage behandlingen?

Angiv det forventede antal patienter på landsplan, både som antal nye patienter (og/eller procedurer) pr. år og det samlede patientantal (og/eller procedurer) pr. år.

Angiv i den sammenhæng en udførlig behandlings algoritme for udregningen af antallet.

Pertuzumab ønskes anvendt hos patienter med HER2-positiv tidlig brystkræft, som modtager neoadjuverende præoperativ behandling. Ifølge Råd for anvendelse af dyr sygehusmedicin, RADS "Baggrundsnotat for anti-HER2 behandling af brystkræft" (Danske Regioner maj 2015) drejer det sig om ca. 60 patienter årligt.

5: På hvilken måde er behandling med lægemidlet ny i forhold til gængs praksis? (se også spørgsmål 8)

Redegør for den nuværende behandlingsstrategi i Danmark, samt hvordan behandling med lægemidlet passer ind i denne, herunder i forhold til eventuelle nationale behandlingsvejledninger.

Det bør desuden beskrives, hvis behandlingen allerede anvendes eksperimentelt, samt på hvilken måde. Såfremt flere behandlingsregimer kan anvendes til en bestemt patientgruppe, beskrives behandlingsstrategien.

Den nuværende behandlingsstrategi for præoperativ/neoadjuverende behandling af HER2-positiv brystkræft er fire serier kemoterapi med epirubicin+cyklofosamid efterfulgt af fire serier kemoterapi med docetaxel kombineret med trastuzumab. Postoperativt gives yderligere 13 serier adjuverende behandling med trastuzumab jf. DBCGs retningslinier

([http://dbcg.dk/PDF%20Filer/Kap6 Medicinsk behandling med rev afsnit 6.3 dateret 02.03.2014.pdf](http://dbcg.dk/PDF%20Filer/Kap6_Medicinsk_behandling_med_rev_afsnit_6.3_dateret_02.03.2014.pdf) og

[http://dbcg.dk/PDF%20Filer/Kap14 Primaer lokal og regional fremskreden cm 27.04.11.pdf](http://dbcg.dk/PDF%20Filer/Kap14_Primaer_lokal_og_regional_fremskreden_cm_27.04.11.pdf)).

(Retningslinierne for neoadjuverende behandling af HER2-positiv operabel brystkræft forventes snarligt at blive revideret til at omfatte kun tre serier kemoterapi med epirubicin+cyklofosamid efterfulgt af tre serier docetaxel kombineret med trastuzumab (+ 14 serier adjuverende behandling med trastuzumab).

Pertuzumab tænkes at anvendes i tillæg til trastuzumab i den præoperative situation (dvs. 3-4 serier), men ikke i den adjuverende situation.

Neoadjuverende behandling med partuzumab kombineret med trastuzumab og kemoterapi anvendes i Danmark allerede eksperimentelt på tre afdelinger i BERENICE-studiet (Fase II ikke-

randomiseret studie med præoperativ/neoadjuverende behandling med standard kemoterapi kombineret med trastuzumab og pertuzumab.

Kemoterapi i kombination med trastuzumab og pertuzumab er i Danmark standard 1. liniebehandling af HER2-positiv metastaserende brystkræft jf. KRIS anbefaling 2013.

6: Beskriv processen for litteratursøgning og -vurdering.

En medicinsk teknologivurdering bør så vidt muligt baseres på dokumenteret viden. En vurdering af den foreliggende evidens skal bygge på principperne for litteratursøgning og -vurdering, jf. appendiks 1.

Den kliniske evidens for effekt af pertuzumab til neoadjuverende behandling af HER2-positiv brystkræft er gennemgået af EMA's Committee for Medicinal Products (CHMP) i forbindelse med den seneste revision af indikationsområdet for pertuzumab og fremgår af det reviderede produktresumé.

Søgning for randomiserede, kontrollerede undersøgelser af pertuzumabs effekt som neoadjuverende behandling af brystkræft på MedLine (PubMed) d. 23. juni 2015 med søgeordene: "Pertuzumab and neoadjuvant and HER2 positive breast cancer" resulterede i 51 artikler.

Søgning på systematiske oversigtsartikler og meta-analyser i Cochrane Library med søgeordene: "Pertuzumab and neoadjuvant and HER2 positive breast cancer" d. 23. juni 2015 resulterede i otte artikler.

Filtreret for studier i den adjuverende og metastatiske situation, guidelines, biomarkørundersøgelser og oversigtsartikler fremkommer studierne NEOSPHERE (1) (for NEOSPHERE-studiet er foruden publiceret artikel fundet præsentation af 5-års opfølgning fra American Society for Clinical Oncology annual meeting 2015 (2)) og TRYPHAENA (3), som ligger til grund for EMA godkendelsen samt en sundhedsøkonomisk analyse udført i Canada (4).

Foruden publikationer medtaget fra ovenstående søgninger inden for neoadjuverende behandling, er medtaget CLOPATRA-studiet (1. linje behandling af HER2 positiv metastatisk brystkræft) da denne undersøgelse er indgået i EMA's vurdering af pertuzumabs anvendelse til neoadjuverende behandling (5).

1. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, 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.

2. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Five-year analysis of the phase II NeoSphere trial evaluating four cycles of neoadjuvant docetaxel (D) and/or trastuzumab (T) and/or pertuzumab (P). *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 505).

3. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol.* 2013 Sep;24(9):2278-84.

4. Attard CL, Pepper AN, Brown ST, et al. Cost-effectiveness analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab therapy for locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer in Canada. *J Med Econ.* 2015 Mar;18(3):173-88.

5. Swain SM, Baselga J, Kim SB, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2015 Feb 19;372(8):724-34.

7: Angiv den samlede vurderede styrke af evidensen.

Angiv evidensniveauet for lægemidlets effekt for de inkluderede studier. Evidensniveauet angives ud for de enkelte referencer i en evidenstabel (Appendiks 3) baseret på 'Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations'<sup>1</sup> (Appendiks 2).

Evidensniveauet er 1b (randomiserede kontrollerede studier).

8: Beskriv i hvilket omfang studierne behandlingsregimer er lig med eller sammenlignelige med dansk behandlingsregime (se også spørgsmål 5)

Redegør for i hvilket omfang behandlingsregimerne i de inkluderede studier kan overføres til dansk kontekst.

Angiv endvidere, om der er national konsensus om et dansk behandlingsregime. Hvis dette ikke er tilfældet, noteres de forskellige regimer. Såfremt der findes kliniske retningslinjer for behandlingsregimerne i Danmark, henvises der hertil (gerne med link).

Behandlingsregimerne i de to inkluderede neoadjuverende studier:

NeoSphere: patienterne blev randomiseret til et af følgende neoadjuverende behandlingsregimer i fire serier inden operation:

- Trastuzumab plus docetaxel
- Pertuzumab plus trastuzumab og docetaxel
- Pertuzumab plus trastuzumab
- Pertuzumab plus docetaxel

Efter operation fik patienterne 3 serier bestående af 5-fluoruracil, epirubicin og cyclophosphamid, samt trastuzumab hver 3. uge for at fuldføre et års behandling. Patienter, der kun fik pertuzumab plus trastuzumab inden operation fik efter operation både 5-fluoruracil, epirubicin og cyclophosphamid og docetaxel.

<sup>1</sup> Anvendelse af lægemidler, for hvilke der udelukkende er publiceret konference-abstracts eller kasuistiske meddelelser kan vurderes i andet regi, for kræftlægemidlers vedkommende i Det Nationale Koordineringsudvalg Vedrørende Eksperimentel Kræftbehandling (NKU).

TRYPHAENA: patienterne blev randomiseret til at få et af følgende neoadjuverende behandlingsregimer alle indeholdende pertuzumab inden operation:

- (A) 3 serier bestående af 5-fluorouracil, epirubicin og cyclophosphamid efterfulgt af 3 serier docetaxel, alle givet sideløbende med pertuzumab og trastuzumab
- (B) 3 serier bestående af 5-fluorouracil, epirubicin og cyclophosphamid alene efterfulgt af 3 serier docetaxel med pertuzumab og trastuzumab givet sideløbende
- (C) 6 serier bestående af docetaxel, carboplatin og trastuzumab i kombination med pertuzumab

Som anført i Spørgsmål 5 tænkes pertuzumab i Danmark anvendt som præoperativ/neoadjuverende behandling i kombination med docetaxel og trastuzumab 3-4- serier forudgået af epirubicin+cyclofosamid 3-4 serier.

9: Hvilke inklusions- og eksklusionskriterier opstiller de inkluderede studier?

Angiv inklusions- og eksklusionskriterier for de inkluderede studier, herunder patienternes performancestatus, histologisk undertype, eventuelle kontraindikationer, samt subgruppeanalyser.

Angiv herudover, hvordan patientpopulationerne i de inkluderede studier stemmer overens, samt hvorvidt de svarer til den danske patientpopulation. I tilfælde af højt specialiserede patientpopulationer, beskriv da også gerne kontrolarmen i studierne.

NEOSPHERE er et multicenter, multinationalt, randomiseret, kontrolleret fase II-studie med pertuzumab, der blev gennemført med 417 kvindelige voksne patienter med tidligt og nyligt diagnosticeret inflammatorisk (ca 7%), lokalt avanceret (ca. 33%) eller operabel (ca. 60%) HER2-positiv brystkræft (T2-d4; primær tumor > 2 cm i diameter), der ikke tidligere havde modtaget trastuzumab, kemoterapi eller strålebehandling. Patienter med fjernmetastaser, bilateral brystkræft eller kardielle risikofaktorer inkl. LVEF < 55 % blev ikke inkluderet. Størstedelen af patienterne var under 65 år.

TRYPHAENA er et multicenter, randomiseret fase II-studie udført hos 225 voksne kvindelige patienter med HER2-positiv inflammatorisk (ca. 6%) , lokalt avanceret (ca. 24% eller operabel (ca. 70%) brystkræft (T2-4d; primær tumor > 2 cm i diameter), som ikke tidligere havde modtaget trastuzumab, kemoterapi eller strålebehandling. Patienter med metastaser, bilateral brystkræft, eller kardielle risikofaktorer inkl. LVEF < 55 % blev ikke inkluderet. Størstedelen af patienterne var under 65 år.

CLEOPATRA er et randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret, multicenterstudie fase III med 808 patienter med HER2-positiv, metastatisk eller lokalt recidiverende, ikke-resecerbar brystkræft. Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1 til placebo + trastuzumab + docetaxel eller pertuzumab + trastuzumab + docetaxel.

Patientpopulationerne i de inkluderede neoadjuverende studier stemmer godt overens med patientpopulationen i Danmark, som planlægges behandlet præoperativt/neoadjuverende med

pertuzumab jævnfør svar på spørgsmål 3.

10: Hvad er effekten, herunder effektstørrelsen, af behandling med lægemidlet?

Giv et kort resumé af de væsentligste konklusioner fra de inkluderede studier, jf. appendiks 3, herunder f.eks. effekten af behandlingen i forhold til patienternes progressionsfri overlevelse, overlevelse, mortalitet, morbiditet, funktionsevne, livskvalitet m.v.

Resuméet bør kritisk forholde sig til valget af kontrolgruppe, og om den er relevant.

I tilfælde af, at der findes real life data for selekterede patientgrupper og/eller data for den progressionsfri overlevelse under danske forhold, suppler da gerne med disse.

**NEOSPHERE (1,2)**

Af tabellen nedenfor (kopieret fra Perjeta produktresumé) fremgår, at tillæg af pertuzumab til trastuzumab+docetaxel forbedrede pCR-raten i bryst fra 29,0% (trastuzumab+docetaxel) til 45.8% (pertuzumab+trastuzumab+docetaxel (P=0,0141). pCR-raten i bryst+aksil og i bryst+aksil inkl. carcinoma-in-situ blev ligeledes forbedret.

**NEOSPHERE (WO20697):****Oversigt over effekt (*Intention-to-Treat*-population)**

Parameter	NEOSPHERE (WO20967)			
	Trastuzumab + docetaxel N=107	Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel N=107	Pertuzumab + trastuzumab N=107	Pertuzumab + docetaxel N=96
pCR rate i brystet (ypT0/is) n (%) [95 % KI] <sup>1</sup>	31 (29,0 %) [20,6;38,5]	49 (45,8 %) [36,1;55,7]	18 (16,8 %) [10,3;25,3]	23 (24,0 %) [15,8;33,7]
Forskel i pCR rater <sup>2</sup> [95 % KI] <sup>3</sup>		+16,8 % [3,5;30,1]	-12,2 % [-23,8;-0,5]	-21,8 % [-35,1;-8,5]
p-værdi (med Simes korr. for CMH-test) <sup>4</sup>		0,0141 (vs. trastuzumab + docetaxel)	0,0198 (vs. trastuzumab + docetaxel)	0,0030 (vs. Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel)
pCR rate i brystet og lymfeknude (ypT0/is NO) n (%) [95 % KI]	23 (21,5 %) [14,1;30,5]	42 (39,3 %) [30,3;49,2]	12 (11,2 %) [5,9;18,8]	17 (17,7 %) [10,7;26,8]
ypT0 NO n (%) [95 % KI]	13 (12,1 %) [6,6;19,9]	35 (32,7 %) [24,0;42,5]	6 (5,6%) [2,1;11,8]	13 (13,2 %) [7,4;22,0]
Klinisk respons <sup>5</sup>	79 (79,8 %)	89 (88,1 %)	69 (67,6 %)	65 (71,4 %)

Tre-års sygdomsfri overlevelse (DFS) (tid fra operation til recidiv eller død) var 92% (P+T+D) og 85% (T+D), p=0,60 95% CI 0,28-1,27. Studiet var ikke dimensioneret til at påvise en forskel i DFS, men resultatet sandsynliggør, at tillæg af pertuzumab præoperativt forbedrer prognosen på lang sigt.



### TRYPHAENA (3)

I TRYPHAENA blev der observeret høje pCR rater i alle tre behandlingsarme (se tabel nedenfor) sammenlignet med publicerede data for lignende behandlingsregimer uden pertuzumab. Der blev observeret et konsistent mønster af resultater uanset den anvendte definition af pCR.

Ud af de patienter der var planlagt til mastektomi, var brystbevarende operation mulig for henholdsvis 21,7% (Arm A), 16,7% (Arm B), and 27,0% (Arm C) efter den neoadjuverende behandling.

**TRYPHAENA (BO22280):**  
**Oversigt over effekt (Intention-to-Treat-population)**

Parameter	TRYPHAENA (BO2228)		
	(A) Pertuzumab + trastuzumab + FEC→ Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel N=73	(B) FEC → Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel N=75	(C) Pertuzumab + TCH N=77
pCR rate i brystet (ypT0/is) n (%) [95 % KI] <sup>1</sup>	45 (61,6 %) [49,5;72,8]	43 (57,3 %) [45,4;68,7]	51 (66,2 %) [54,6;76,6]
Forskel i pCR rater <sup>2</sup> [95 % KI] <sup>3</sup>	NA	NA	NA
p-værdi (med Simes korr. for CMH-test) <sup>4</sup>	NA	NA	NA
pCR rate i brystet og lymfeknude (ypT0/is N0) n (%) [95 % KI]	41 (56,2 %) [44,1;67,8]	41 (54,7 %) [42,7;66,2]	49 (63,6 %) [51,9;74,3]
ypT0 N0 n (%) [95 % KI]	37 (50,7 %) [38,7;62,6]	34 (45,3 %) [33,8;57,3]	40 (51,9 %) [40,3;63,5]
Klinisk respons <sup>5</sup>	67 (91,8 %)	71 (94,7 %)	69 (89,6 %)

En sundhedsøkonomisk analyse fra Canada (4) baseret på data fra NEOSPHERE og TRYPHAENA tyder på, at tillæg af pertuzumab til anden neoadjuverende behandling er kost-effektivt.

### CLEOPATRA (5):

I CLEOPATRA viste den endelige analyse, at tillæg af pertuzumab til trastuzumab+docetaxel som 1. liniebehandling af lokalt avanceret eller metastaserende brystkræft forlængede overlevelsen fra

mediant 40,8 måneder til 56,5 måneder, forskel 15,7 måneder, hazards ratio 0,68 (p=0,0002).

11: Hvilke risici, bivirkninger eller andre uønskede konsekvenser er der ved behandling med lægemidlet?

**Redegør for lægemidlets eventuelle risici, bivirkninger og andre uønskede effekter i forhold til den positive behandlingseffekt. Angiv gerne bivirkninger ved brug af internationalt anerkendt graderingssystem til registrering af bivirkninger. Bivirkningerne bør sammenholdes med ulemperne ved den gængse praksis og eventuelle alternativer.**

Pertuzumabs sikkerhed er vurderet hos flere end 1.600 patienter i de randomiserede studier CLEOPATRA (n = 808), NEOSPHERE (n = 417) og TRYPHAENA (n = 225) og i fase I- og fase II-studier udført hos patienter med forskellige kræftformer. Pertuzumab er i disse studier oftest anvendt sammen med trastuzumab og kemoterapi. Pertuzumabs sikkerhed i fase I- og II-studier var generelt i overensstemmelse med det, der blev observeret i studierne CLEOPATRA, NEOSPHERE og TRYPHAENA. Dog varierede hyppigheden af de mest almindelige bivirkninger afhængigt af, om pertuzumab blev administreret som monoterapi eller i kombination med antineoplastiske midler.

I det neoadjuverede studie NEOSPHERE (1,2) var de hyppigste bivirkninger ( $\geq 50\%$ ) observeret ved pertuzumab i kombination med trastuzumab og docetaxel, alopeci og neutropeni. Den hyppigste NCI-CTCAE version 3 grad 3-4 bivirkning ( $\geq 10\%$ ) var neutropeni - bivirkninger som i forvejen kendes fra behandling med docetaxel.

I det neoadjuverende studie TRYPHAENA (3) var de hyppigste bivirkninger ( $\geq 50\%$ ) neutropeni, diarré og kvalme når Pertuzumab blev administreret i kombination med trastuzumab og 5-fluorouracil, epirubicin, og cyclophosphamid i 3 serier efterfulgt af 3 serier af pertuzumab, trastuzumab og docetaxel. De hyppigste NCI-CTCAE version 3 grad 3-4 bivirkninger ( $\geq 10\%$ ) var neutropeni, febril neutropeni og leukopeni. Når Pertuzumab blev administreret i kombination med trastuzumab og docetaxel i 3 serier og efterfølgende 3 serier 5-fluorouracil, epirubicin og cyclophosphamid var de hyppigste bivirkninger ( $\geq 50\%$ ), diarré, kvalme og alopeci. De hyppigste NCI-CTCAE version 3 grad 3-4 bivirkninger ( $\geq 10\%$ ) var neutropeni og leukopeni. Ligeledes når Pertuzumab blev administreret i kombination med docetaxel, carboplatin og trastuzumab i 6 serier var de hyppigste bivirkninger ( $\geq 50\%$ ) diarré og alopeci. De hyppigste NCI-CTCAE version 3 grad 3-4 bivirkninger ( $\geq 10\%$ ) var neutropeni, febril neutropeni, anæmi, leukopeni og diarré.

12: Kendes der til eventuelle igangværende undersøgelser af lægemidlets effekt?

**Angiv eventuelle igangværende undersøgelser af lægemidlets effekt, jf. Appendix 1 punkt 3. For hvert igangværende studie angives studiedesign (f.eks. head-to-head, placebo-kontrollerede, blinde mv.), samt om studiet gennemføres med inddragelse af dansk datamateriale.**

En søgning på [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) med søgeteksten "pertuzumab AND breast AND neoadjuvant" identificerede 7.8.15 27 studier. Langt størstedelen af undersøgelserne er ikke-globale, og ingen studier indebærer randomisering mellem pertuzumab og anden behandling (pertuzumab indgår i alle behandlingsarme). I Danmark deltager tre afdelinger i det globale BERENICE-studie, se

yderligere i svaret til spørgsmål 5.

### Spørgsmål 13-14: Patient

13: Medfører behandling med lægemidlet særlige etiske eller psykologiske overvejelser?

Angiv eventuelle etiske og psykologiske konsekvenser af ibrugtagning af lægemidlet som standardbehandling. Overvejelserne bør sammenholdes med gængs praksis og eventuelle alternativer.

Behandling med pertuzumab vurderes ikke at have nogle etiske eller psykologiske konsekvenser.

14: Angiv om patienternes livskvalitet, sociale eller beskæftigelsesmæssige situation påvirkes af behandling med lægemidlet?

Angiv hvordan patientens livskvalitet, sociale eller beskæftigelsesmæssige situation påvirkes af behandling med lægemidlet. Overvejelserne bør sammenholdes med gængs praksis og eventuelle alternativer, samt inddrage eksisterende studier vedrørende livskvalitet.

Der foreligger såvidt vides ingen livskvalitetsundersøgelser ved præoperativ/neoadjuverende behandling med pertuzumab i kombination med trastuzumab og kemoterapi. I CLEOPATRA-studiet (lokalt-avanceret/metastaserende brystkræft) fandtes ikke forskel i livskvalitet ved tillæg af pertuzumab til trastuzumab+docetaxel.

Den sociale eller beskæftigelsesmæssige situation antages ikke at blive påvirket.

### Spørgsmål 15-20: Organisation

15: Har behandling med lægemidlet konsekvenser for personalet, hvad angår information, uddannelse og arbejdsmiljø?

Angiv de afledte personalemæssige aspekter ved behandling med lægemidlet, herunder hvilke personalegrupper, som bliver berørt af ibrugtagning af lægemidlet. Mulige konsekvenser angives i forhold til personalekapacitet, behov for information og uddannelse og påvirkning af arbejdsmiljøet.

Sygeplejersker og læger på behandlende onkologiske afdelinger berøres af ibrugtagning af lægemidlet på denne indikation. Personalet er allerede bekendt med pertuzumab, som anvendes rutinemæssigt til behandling af metastaserende brystkræft. Personalekapacitet og arbejdsmiljø antages ikke at blive påvirket.

16: Kræves der særlige fysiske rammer for at varetage behandling med lægemidlet?

Angiv, i planlægningsøjemed, om hensigtsmæssig varetagelse af behandling med lægemidlet kræver særlige fysiske rammer og i givet fald hvilke.

Der kræves ikke særlige fysiske rammer.

17: Hvilke afledte konsekvenser kan varetagelse af behandling med lægemidlet få for den konkrete afdeling?

Angiv eventuelle konsekvenser for eget speciale/den pågældende afdeling, som varetagelsen af behandling med lægemidlet kan have.

Det antages ikke, at anvendelse af pertuzumab vil have nogen konsekvenser for specialet eller onkologiske afdelinger.

18: Hvilke afledte konsekvenser kan varetagelse af behandling med lægemidlet få for andre afdelinger?

Angiv eventuelle konsekvenser for andre specialer/afdelinger, som varetagelsen af behandling med lægemidlet kan have.

Det antages ikke, at anvendelse af pertuzumab vil have nogen konsekvenser for andre specialer eller afdelinger.

19: Hvordan påvirker ibrugtagningen af lægemidlet samarbejdet med andre sygehuse, regioner, primærsektoren m.v. (f.eks. som følge af ændringer i patientforløbet)?

Angiv hvordan ibrugtagningen af lægemidlet, herunder f.eks. i forhold til forundersøgelse, behandling og genoptræningsforløb, kan påvirke samarbejdet med andre bl.a. sygehuse, regioner og primærsektoren.

Det antages ikke, at anvendelse af pertuzumab vil påvirke samarbejdet med andre sygehuse, regioner eller primærsektoren.

#### Spørgsmål 20-24: Økonomi

20: Er der etableringsudgifter til apparatur, ombygning, uddannelse m.v.?

Angiv eventuelle etableringsudgifter i forbindelse med ibrugtagning af lægemidlet. Udgifterne kan være til f.eks. være forbundet med ombygning, nyt udstyr, uddannelse, udarbejdelse af instrukser eller patientinformation osv.

Der er ingen etableringsudgifter i forbindelse med ibrugtagning af pertuzumab som præoperativ/neoadjuverende behandling.

21: Hvad er de aktivitetsmæssige konsekvenser de nærmeste år?

Angiv de nationale aktivitetsmæssige konsekvenser pr. år, f.eks. hvor mange patienter på landsplan der forventes at blive behandlet indenfor et år, jf. spørgsmål 4. Aktivitetsmæssige konsekvenser kan afhængig af omstændighederne opgøres ud fra antal patienter, antal udskrivninger, antal ambulante besøg, antal sengedage, DRG-vægte m.v.

Se spørgsmål 4. RADS antager, at der i Danmark årligt er ca. 60 patienter, som modtager

HER2-rettet behandling i den præoperative/neoadjuverende situation. Disse patienter vil være kandidater til behandling med pertuzumab.

Pertuzumab gives som intravenøs infusion ved et ambulant besøg hver 3. uge. Infusionstiden er 90 minutter ved første infusion og 30 minutter ved efterfølgende infusioner (ifølge produktresumé).

Ibrugtagning af pertuzumab vil ikke øge antallet af ambulante besøg, da patienterne i forvejen er i et forløb, hvor de modtager trastuzumab og kemoterapi. Det ambulante besøg må forventes at skulle forlænges 30-60 min.

22: Hvad er mer-/mindreudgiften pr. patient pr. år?

Behandling med lægemidlet kan give mer- og mindreudgifter i forhold til gængs dansk praksis, f.eks. pga. ændrede medicinudgifter og afledt aktivitet. Aktivitetsmæssige konsekvenser kan afhængig af omstændighederne opgøres ud fra antal patienter, antal udskrivninger, antal ambulante besøg, antal sengedage, DRG-vægte m.v.

Redegør for de økonomiske konsekvenser (både mer- og mindreudgifter) pr. patient pr. år og de samlede udgifter pr. år. Medtag gerne relevante mellemregninger.

Såfremt der ikke er konsensus om gængs praksis (jf. spørgsmål 8) noteres dette, og der foretages mer-/mindreudgiftsberegninger for relevante praksisser.

[Der er indgået en såkaldt innovativ aftale mellem Amgros og leverandøren, hvorfor behandlingsprisen ikke kan offentliggøres.]

23: Hvilken mer-/mindreudgift kan ventes for andre sygehuse, sektorer mv.?

Angiv eventuelle merudgifter eller besparelser for andre sygehuse, regioner, primærsektoren eller patienterne mv. afledt af ibrugtagningen af lægemidlet.

Det antages ikke, at ibrugtagningen vil medføre merudgifter for andre sygehuse, regioner eller primærsektoren.

24: Hvilke usikkerheder er der ved ovenstående beregninger?

Angiv usikkerheder forbundet med ovenstående beregninger.

Estimatet af forventet antal patienter er nødvendigvis behæftet med nogen usikkerhed. Omkostningsberegningerne er baseret på Apotekets Indkøbspris før rabat til AMGROS.

**Øvrige kommentarer**

--

# Appendiks 1

## Litteratursøgning og –vurdering ved mini-MTV af lægemidler

(Links er opdaterede pr. 30. juni 2010)

I en Medicinsk Teknologivurdering (MTV) er litteraturvurdering grundlæggende. Dette gælder også for mini-MTV'er. Det første led er derfor at foretage en litteratursøgning. Derefter foretages en vurdering og sammenfatning af litteraturen.

### Litteratursøgning

En kortfattet systematisk litteratursøgning i Mini-MTV skal som minimum indeholde følgende trin:

- 1) Søgning på afsluttede eller igangværende *MTV-projekter og tidlige varsler*, lokalt, nationalt og internationalt, fx:
  - Den Nationale Mini-MTV database <http://www.minimtv.dk>
  - The HTA Database <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/>
  - MedNytt. Tidlig vurdering - ny diagnostikk og behandling <http://www.mednytt.no/>
  - EuroScan Database  
<http://www.euroscan.org.uk/technologies/public/search?advance-search=on>
- 2) Søgning på *systematiske oversigtsartikler og meta-analyser*, fx:
  - Database of Systematic Reviews, CDSR (via Cochrane Library)  
<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/mrwhome/106568753/HOME?CRETRY=1&SRETRY=0>
  - Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) The HTA Database  
<http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/>
  - Medline (PubMed) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi> (anvend eventuelt 'Clinical Queries', specifikt ved afgrænsning til 'Systematic Reviews')
  - Embase: adgang via sundhedsfaglige biblioteker
- 3) Søgning efter *igangværende kliniske forsøg*, fx:
  - ClinicalTrials <http://clinicaltrials.gov/>
  - Current Controlled Trials <http://www.controlled-trials.com/>
  - Clinical Trials, The National Cancer Institute <http://www.cancer.gov/clinicaltrials>
  - Medicinalfirmaernes hjemmesider
- 4) Søgning på nyere *randomiserede kontrollerede undersøgelser* indenfor de senere år, fx:
  - Cochrane Central Register of Controlled Trials, CENTRAL (via Cochrane Library – se pkt. 2)
  - Medline (PubMed) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>
  - Embase: adgang via sundhedsfaglige biblioteker

**En informationsspecialist eller bibliotekar kan med fordel inddrages i valg af informationskilder og søgning deri.**

### **Dokumentation af litteratursøgning**

Med henblik på at dokumentere hvor og hvordan litteraturen er søgt identificeret er det vigtigt, at der ved hver enkelt søgning gemmes oplysninger om

- Hvilke kilder, der er benyttet (databaser, hjemmesider osv.)
- Hvilken periode søgningen dækker
- Hvordan søgningen er gennemført (hvilke søgeord er anvendt, i hvilke felter, hvordan søgeordene er kombinerede)
- Dato for gennemførelse af søgningen

### **Udvælgelse og vurdering af den fundne litteratur**

1. Gennemgang og udvælgelse af de identificerede studier ud fra inklusions- og eksklusionskriterier
2. Vurdering af de inkluderede studier. Først vurderes relevansen, derefter validiteten. Her kan med fordel anvendes tjeklister
3. Angivelse af evidensniveau baseret på "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations" fra 2001 (Appendiks 2). Oplysningerne for de inkluderede studier anføres i evidenstabellen (Appendiks 3)

## Appendiks 2

### Evidensniveauer

Anbefaling	Evidens-niveau	Behandling/forebyggelse	Prognose	Diagnose	Sundhedsøkonomisk analyse
A	1a	Systematisk review eller metaanalyse af homogene randomiserede kontrollerede forsøg.	Systematisk review af prospektive kohorte studier eller en klinisk beslutningsregel der er valideret på en testpopulation.	Systematisk review af homogene niveau 1 diagnostiske studier eller en klinisk beslutningsregel der er valideret på en testpopulation.	Systematisk review af homogene niveau 1 økonomiske studier.
	1b	Randomiseret kontrolleret forsøg.	Prospektivt kohortestudie med > 80% follow-up.	Uafhængig blind sammenligning af konsekutive patienter med relevant klinisk problemstilling, som alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og reference testen.	Analyse, der sammenligner alle alternative kliniske resultater med hensyn til relevante omkostninger, og som også omfatter en sensitivitsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable.
	1c	Absolut effekt. ("Alt eller intet")	Absolut effekt ("Alt eller intet")	"Patognomoniske" testresultater.	Klart god eller bedre, men billigere. Klart dårlig eller værre, men dyrere. Klart bedre eller værre, men til samme pris.
B	2a	Systematisk review af homogene kohortestudier.	Systematisk review af homogene retrospektive kohortestudier eller af ubehandlede kontrolgrupper fra randomiserede kontrollerede forsøg.	Systematisk review af homogene niveau 1 og 2 diagnostiske studier.	Systematisk review af homogene niveau 1 og 2 økonomiske studier.
	2b	Kohortestudie.	Retrospektivt kohortestudie eller den ubehandlede kontrolgruppe fra et randomiseret kontrolleret forsøg; eller en klinisk beslutningsregel, som ikke er valideret i en testpopulation.	Uafhængig sammenligning af ikke-konsekutive patienter eller et snævert spektrum af patienter, som alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og referencetesten; eller en klinisk beslutningsregel, som ikke er valideret i en testpopulation.	Analyse, der sammenligner et mindre antal alternative kliniske resultater med hensyn til relevante omkostninger, og som også omfatter en sensitivitsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable.
	2c	Databasestudier.	Databasestudier.		
	3a	Systematisk review af case-control undersøgelser.			
	3b	Case-control undersøgelse.		Uafhængig sammenligning af konsekutive patienter med relevant klinisk problemstilling, men hvor ikke alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og referencetesten.	Analyser uden præcise opgørelser for relevante omkostninger, men som også omfatter en sensitivitsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable.
C	4	Opgørelser, kasuistikker.	Opgørelser, kasuistikker.	Referencetesten er ikke anvendt blindt og uafhængigt.	Analyse uden sensitivitsanalyse.
D	5	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorie forskning eller	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorieforskning eller	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorieforskning eller tommelfingerregler.	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret økonomisk teori.



		tommelfingerregler.	tommelfingerregler.		
--	--	---------------------	---------------------	--	--

Udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations" (May 2001). Sundhedsstyrelsen overvejer pt. ibrugtagning af den nyeste version fra 2010.

## Appendiks 3

### Evidenstabel over inkluderede studier i mini-MTV'en

Studie (forfatter, forfattetitel, år, land, ref. nr.)	Formål	Studiedesign	Studieperiode	Population	Resultater (effektstørrelse og 95% konfidensinterval)	Kommentarer (centrale bias, styrker og svagheder ved studiet)	Evidensniveau (Oxford) <sup>2</sup>
Angiv reference: Forfatter(e), titel, tidsskrifttitel, år, volume, sidetal.	Beskriv formålet med studiet, herunder effekt mål.  For eksempel at vurdere effekten af lægemiddel 1 sammenlignet med lægemiddel 2 ved behandling af personer med indikation X målt på mortalitet, QALY etc.	Angiv studiets design.  For eksempel systematisk review, randomiseret kontrolleret forsøg (RCT), kohortestudie, case-kontrol studie etc.  Såfremt det er et multicenterstudie angives dette.	Angiv periode hvor data er indsamlet med måned og årstal.	Beskriv patientgruppe, herunder antal patienter i interventionsgruppe og evt. kontrolgruppe etc.	Angiv resultater inkl. konfidensintervaller.	Beskriv forhold som kan have betydning for vurdering af studiets resultater.  For eksempel omfanget af frafald, studiepopulationens størrelse, follow up-periodens længde, overførbare til dansk behandlingsregime etc.	Angiv evidensniveau ifølge Appendiks 2.  Vurder studiets interne validitet.

<sup>2</sup> Se appendiks 2 "Evidensniveauer"