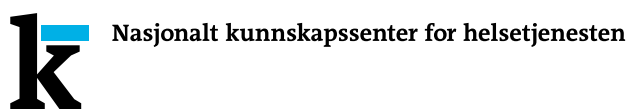


Ny medikamentell behandling av brystkreft

- Adjuvant behandling med trastuzumab ved tidlig stadium av brystkreft

Rapport fra Kunnskapssenteret Nr 2–2006



Om rapporten: Brystkreft er den hyppigste formen for kreft hos kvinner og rammer ca. 2700 kvinner i Norge hvert år. Brystkreftbehandling har som mål å fjerne svulsten og eventuell lokal og regional spredning, hindre tilbakefall og dermed øke overlevelse. Noen kvinner får en aggressiv type brystkreft kalt HER2 positiv brystkreft. Denne formen for brystkreft er forbundet med kortere overlevelse. Trastuzumab, også kjent som **Herceptin**, er en ny behandling det er store forventninger til og er et eksempel på en ny og målrettet behandling for pasienter med markører som er assosiert med dårlig prognose. Behandlingen har vist lovende resultater for pasienter med HER2 positiv brystkreft med spredning, og nye studier har vurdert om denne behandlingen kan bedre prognosen for pasienter i tidlig fase. Kunnskapssenteret har gjennomgått disse studiene for å vurdere den kliniske nytten ved behandlingen, som kan være aktuell for ca. 300 pasienter i Norge per år. En helseøkonomisk analyse er startet og blir publisert som del to av denne rapporten. **Hovedfunn:** • Trastuzumab viser en klar høy signifikant effekt på sykdomsfri overlevelse og overlevelse uten

(fortsetter på baksiden)

Utredningsgruppe:

Seniorrådgiver Karianne Johansen, Kunnskapssenteret, (prosjektleder)

Prof. dr.med. Per Eystein Lønning, Universitetet i Bergen/Haukeland

Universitetssykehus

Overlege dr.med. Bjørn Naume, Det norske radiumhospital HF, Oslo

Prof. dr. med. Jan Norum, Universitetssykehuset Nord Norge HF, Tromsø

Prof. dr.philos. Jan Abel Olsen, Det Medisinske Fakultet, Institutt for Samfunnsmedisin, Tromsø

Prof. dr. med. Erik Wist, Ullevål Universitetssykehus, Oslo

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten

Postboks 7004, St. Olavs plass

N-0130 Oslo

(+47) 23 25 50 00

www.kunnskapssenteret.no

Rapport: ISBN 82-8121-084-2 ISSN 1503-9544

nr 2-2006

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten



(fortsettelsen fra forsiden) fjernspredning versus kjemoterapi i de inkluderte studiene. Trastuzumab halverer risiko for tidlig tilbakefall av brystkreft. • Det er for lite data tilgjengelig til å trekke sikre konklusjoner om forskjell i total overlevelse. Årsaken til dette er den korte oppfølgingstiden. • Behandling med trastuzumab innebærer en risiko for kardiovaskulære bivirkninger. Den vanligste er nedgang i hjertefunksjon. Alvorlige kardiovaskulære hendelser i en størrelsesorden 0.5 % til 4 % er observert selv om pasientene ikke hadde tegn til sykdom før behandling. Dette er håndtert ved å avbryte behandlingen og gi støttende hjertebehandling. • Oppfølging av pasientene med hensyn til langtidsbivirkninger er viktig. **Metode:** arbeidet er utført i samarbeid med en utredningsgruppe. Rapporten er bestilt av Sosial- og helsedirektoratet og fagdirektørene i de regionale helseforetakene, og skal brukes i det fremtidige arbeidet med nasjonale handlingsprogram for kreftbehandling.

Tittel	Ny medikamentell behandling av brystkreft Adjuvant behandling med trastuzumab ved tidlig stadium av brystkreft
Institusjon	Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Ansvarlig	John-Arne Røttingen, direktør
Forfattere	Johansen, Karianne, Lønning Per Eystein Naume, Bjørn Norderhaug, Inger Natvig Norum, Jan Olsen, Jan Abel Wist, Erik
ISBN	ISBN 82-8121-084-2
Rapport	2-2006
Prosjektnummer	305
Antall sider	55
Oppdragsgiver	Sosial og helsedirektoratet, RHF-fagdirektørene

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fremskaffer og formidler kunnskap om effekt, nytte og kvalitet av metoder, virkemidler og tiltak innen alle deler av helsetjenesten.

Kunnskapssenteret er formelt et forvaltningsorgan under Sosial- og helsedirektoratet. Det har ingen myndighetsfunksjoner og kan ikke instrueres i faglige spørsmål.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten

Oslo, mars 2006

Innhold

Innhold	3
1. Oppsummering og kommentarer.....	7
2. Introduksjon	9
2.1 HER2 positiv brystkreft	10
2.1.2 Forekomst av brystkreft i Norge	10
2.1.3 HER2 positiv brystkreft	10
2.1.4 Påvisning av HER2 positiv brystkreft.....	10
2.1.5 Andre viktige faktorer for bestemmelse av adjuvant behandling	11
2.1.6 Fjernspredning av brystkreft	11
2.2 Behandlingsmål	12
2.3 Gjeldende behandling ved HER2 positiv brystkreft	12
2.5 Beskrivelse av behandlingen som skal vurderes	13
3 Metode.....	15
3.1 Valg av studier	15
3.2 Litteratursøk	16
3.3 Vurdering av relevans og studiekvalitet.....	16
3.4 Analysemetoder.....	16
3.5 Måling av effekt i kliniske studier med trastuzumab	16
3.6 Dataauthenting	17
4 Resultater.....	18
4.1 Litteratursøk	18
4.2 Effekt.....	19
4.2.1 Identifiserte studier til vurdering av effekt.....	19
4.2.2 Beskrivelse av de individuelle studiene	20
4.2.3 Generelle sammenligninger av de inkluderte studiene	24
4.2.4 Analyse av endepunkter i inkluderte studier	25
4.2.4.1 Effekt på sykdomsfri overlevelse	25
4.2.4.2 Effekt på total overlevelse, OS.....	30
4.2.4.3 Effekt på fjernspredning.....	30
4.2.4.4 Kardiovaskulære hendelser	31
4.3 Diskusjon av resultatene.....	33
4.3.1 Generell diskusjon av dokumentasjonsgrunnlaget med hensyn til effekt.....	33
4.3.3 Kan den vitenskapelige litteraturen si noe om langtidsbivirkninger?	34
4.3.4 Er resultatene valide for norske forhold?	34
5. Konklusjon	35
6. Referanser.....	36
Vedlegg 1 Norsk standard adjuvant behandling basert på anbefalinger fra NBCG.....	38
Vedlegg 2: Søkestrategier ved databasesøk	39
Vedlegg 3. Skjema for kvalitetsvurderinger	42
Vedlegg 4 Evidenstabell HERA.....	43
Vedlegg 5. Evidenstabell NCCTG-N9831 and NSABP - B31	45
Vedlegg 6. Evidenstabell NSABP - B31(Cardiotoxicity).....	48
Vedlegg 7. Evidenstabell NCCTG-N9831 (Cardiotoxicity).....	50
Vedlegg 8. Evidenstabell BCIRGOO6.....	52
Vedlegg 9. Habilitetserklæringer fra utredningsgruppen.....	55

Forord

Denne rapporten er første del av et oppdrag fra Sosial og helsedirektoratet, med fokus på effekt, bivirkninger ved adjuvant behandling av brystkreft med trastuzumab. En kostnad-nyttevurdering er pågående og vil bli publisert i den andre delen. Sosial og helsedirektoratet og RHF - fagdirektørene ba i oktober 2005 Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten om å vurdere bruk av trastuzumab (Herceptin) i adjuvant behandling av brystkreft. Adjuvant gis i tillegg til hovedbehandlingen for å påvirke eventuelt gjenværende kreftceller.

Vi ble bedt om å vurdere følgende spørsmål:

- *Vurdere dokumentasjonsgrunnlaget (omfang, innhold, seleksjon, og andre metodespørsmål ved bruk av trastuzumab, Herceptin).*
- *En kvalitativ eller kvantitativ meta - analyse av effekt og bivirkninger*
- *Eventuell langtidsbivirkninger jfr. diskusjonen om Cox-2-hemmere*
- *Er resultatene valide for norske forhold?*

Kunnskapsoppsummeringen er utført i samarbeid med en utredningsgruppe.

- *Professor dr.med. **Per Eystein Lønning**, Institutt for indremedisin, Universitetet i Bergen, Haukeland Universitetssykehus, Bergen*
- *Overlege dr.med. **Bjørn Naume**, Det norske radiumhospital HF, Onkologisk Avdeling, Oslo*
- *Professor overlege dr. med. **Jan Norum**, Kreftavdelingen, Universitetssykehuset Nord Norge HF, Tromsø*
- *Professor dr.philos. **Jan Abel Olsen**, Det Medisinske Fakultet, Institutt for Samfunnsmedisin,, Tromsø*
- *Professor dr. med. **Erik Wist**, Onkologisk avdeling, Ullevål Universitetssykehus, Oslo*

Seniorrådgiver dr. scient. **Karianne Johansen** fra Kunnskapssenteret har vært prosjektleder. Forskningsleder **Inger Natvig Norderhaug** fra Kunnskapssenteret har også deltatt i arbeidet.

Alle medlemmene av utredningsgruppen har avgitt habilitetserklæring¹ om at de ikke har kommersielle interesser eller bindinger som kan påvirke på en objektiv vurdering av kunnskapsgrunnlaget. Det er redegjort for økonomiske og faglige forhold, samt oppgaver eller verv som er av relevans for prosjektet.

Karianne Johansen
Prosjektleder

¹ Habilitetserklæringene er vist i vedlegg 9.

Ordliste

AC-T	Kombinasjon av behandling som gis som adjuvant kjemoterapi bestående av doxorubicin + cyklofosfamid etterfulgt med taxan
AC-TH	Kombinasjon av behandling som gis som adjuvant kjemoterapi bestående av doxorubicin + cyklofosfamid etterfulgt med taxan + trastuzumab
Adjuvant	Behandling som gis i tillegg til hovedbehandlingen for å påvirke eventuelt gjenværende kreftceller
Aksillære	Som hører til armhulen
Amplifisering	Se forklaring under genamplifisering
CISH	Kromogen in situ hybridisering
CMF	Kombinasjon av behandling som gis som adjuvant kjemoterapi bestående av Cyklofosfamid + metotrexat + fluorouracil
Cytostatika	Stoffer som stanser eller ødelegger vekst av celler. Benyttes i behandling av ondartede svulster
DDFS	Overlevelse uten fjernspredning. Engelsk begrep: Distant Disease free- Survival.
DFS	Sykdomsfri overlevelse. Ved sykdom i tidlig stadium, tidsrommet fra diagnose /behandling til kreftsykdommen oppdages på nytt. Engelsk begrep. Disease-free survival
FAC	Kombinasjon av behandling som gis som adjuvant kjemoterapi bestående av Fluorouracil + Doxorubicin + Cyclofosfamid
FEC	Kombinasjon av behandling som gis som adjuvant kjemoterapi bestående av Fluorouracil + Epirubicin + Cyclofosfamid
FISH	Fluorescens in situ hybridisering er en kromosom undersøkelse der man benytter seg av et fluorescerende fargestoff.
Genamplifisering	Enkelte gener kan hvis de dupliseres (kopieres) gi vekstfordeler til cellene. Amplifisering og høyere uttrykk av f.eks. en vekstfaktor reseptor i en celle, kan gi denne cellen en vekstfordel framfor de andre cellene. Genamplifisering av enkelte onkogen er observert i flere krefttyper.
Hazard ratio	Hazard måler risiko i et øyeblikk (moment), og kan derfor endre seg kontinuerlig (for eksempel vil hazard for død endre seg i det man krysser en trafikkert vei). En hazard ratio beskriver hvor mange ganger mer eller mindre en deltakers sannsynlighet er for å bli utsatt for en hendelse ved ett gitt tidspunkt hvis de mottar behandling sammenlignet med kontrollgruppen.
HER2	En reseptor i epidermal vekstfaktor – reseptor - familien. Human epidermal vekstfaktor 2.
IHC	Immunhistokjemi, er en metode hvor man kan påvise proteiner i histologiske vevssnitt.

Kardiomyopati	Sykdom i hjertemuskulaturen
Kjemoterapi	Medikamentell kreftbehandling.
LVEF	Venstre hjertekammer funksjon/venstre ventrikkels ejectionsfraksjon. Er et mål på hvor stor andel i prosent av venstre hjertekammers blodvolum som tømmes ut ved hvert hjerteslag. Engelsk begrep. the left ventricular ejection fraction
Malign	Ondartet.
Metastase	Fjernspredning = forplantning av svulst el. betennelse gjennom blod el. lymfekar til organer el. vev, og utvikling av svulst el. betennelse i pågjeldende organ el. Vev.
Metaanalyse	Kvantitativ samleanalyse der effekt mål fra enkeltstudier blir slått sammen og analysert statistisk. Ved denne tilnærmingen forsøker man å finne bedre holdepunkter for hva som er gyldig kunnskap, enn det man kan finne hver for seg.
NBCG	Norsk Bryst Cancer gruppe
Neoadjuvant behandling	Behandling gitt før hovedbehandling, vanligvis kjemoterapi eller radioterapi gitt før kirurgi.
NYHA	Klassifiseringssystem for alvorlighetsgrad av hjertesvikt. Engelsk begrep. New York Heart Assosiation.
OS	Total overlevelse eller den observerte overlevelse. Alle dødsfall uansett årsak i tidsrommet fra diagnose/behandling til død. Engelsk. Overall Survival.
Premenopausal	Før menstruasjonen har opphørt, den forplantningsdyktige alder.
Postmenopausal	Etter menstruasjonen har opphørt, opphør av den forplantningsdyktige alder.
Randomisering	Tilfeldig fordeling. Sikrer at intervensjons- og kontrollgruppen blir mest mulig like med hensyn til kjente og ukjente faktorer som kan påvirke utfallet. Dette forhindrer systematiske forskjeller i gruppene som sammenlignes.
Randomisert kontrollert studie	Studiedesign hvor pasientene tildeles en bestemt behandling ut fra tilfeldighet, oftest ved hjelp av en datamaskingenerert fordelingsnøkkel.
Residiv	Tilbakefall
Stadium	Kreft inndeles i stadier, I – IV, etter sykdommens utbredelse og alvorlighetsgrad. Stadium I svulster er lokaliserte, mens stadium II – IV svulster refererer til økende grad av spredning i kroppen. Svulststadium er en viktig prognostisk faktor.

1. Oppsummering og kommentarer

Bakgrunn

Denne rapporten er første del av et oppdrag fra Sosial- og helsedirektoratet og RHF - fagdirektørene med fokus på effekt og bivirkninger av virkestoffet trastuzumab ved adjuvant behandling av brystkreft. Trastuzumab er ofte omtalt ved produktnavnet Herceptin.

Problemstilling

Brystkreft er den hyppigste formen for kreft hos kvinner. Det eksisterer flere behandlingsregimer i tidlig fase av brystkreft, men likevel er dette den kreftformen med numerisk flest tilbakefall og forårsaket flest dødsfall hos kvinner med kreft i 2003. 20 – 30 % av pasienter med brystkreft har svulster med forsterking av human epidermal vekstfaktor 2 (HER2) genet. Dette fører til at cellen danner unormalt høye nivåer av HER2-proteinet på overflaten av kreftcellene. HER2 positiv brystkreftsykdom er en aggressiv form for brystkreft og forbundet med kortere overlevelse.

Trastuzumab er et monoklonalt antistoff mot den humane epidermale vekstfaktor-2 reseptoren (HER2). I Norge er trastuzumab godkjent til behandling av pasienter med metastatisk brystkreft, der kreftcellene viser økt forekomst av HER-2 reseptorer. I løpet av 2005 er foreløpige data fra flere store studier der trastuzumab er benyttet til behandling i tidlig fase av brystkreft, presentert ved flere kongresser og i fagfelleverderte vitenskapelige tidsskrifter. Dette har ført til et behov for å vurdere tilgjengelige data slik at helsemyndighetene kan vurdere grunnlaget for å anbefale bruk av trastuzumab på et så tidlig stadium.

Dette nye bruksområdet for trastuzumab kommer i tillegg til dagens eksisterende standard adjuvant behandling. Bruksområdet er ikke godkjent i Norge men en søknad om indikasjonsutvidelse er sendt inn til de europeiske myndigheter 1. kvartal 2006. En eventuell godkjenning er ventet i løpet av året, men er avhengig av hvor lang tid de europeiske legemiddelmyndighetene bruker på utredningen.

Det er i dag ca. 300 kvinner i Norge per år som vil være aktuell for adjuvant behandling med trastuzumab. Legemiddelkostnadene til behandling med trastuzumab per pasient er på ca. kr. 370 000.

Formål

I denne rapporten er tilgjengelig dokumentasjon på området systematisk gjennomgått for å belyse hvilken effekt, sikkerhet dette nye bruksområdet har ifølge dagens kunnskapsgrunnlag. En helseøkonomisk analyse basert på denne kunnskapsoppsummeringen er igangsatt.

Metode

Kunnskapsoppsummeringen er utført som en metodevurdering. En tverrfaglig utredningsgruppe har gransket den foreliggende vitenskapelige litteratur om effekter av trastuzumab ved adjuvant behandling av kvinner med HER2 positiv brystkreft.

Resultater

Omfang av dokumentasjonsgrunnlaget

5 studier oppfylte inklusjonskriteriene. Omfanget av dokumentasjonen er begrenset til publikasjoner som presenterer hendelsesstyrte interimanalyser av det sammensatte endepunktet sykdomsfri overlevelse. Standard adjuvant kjemoterapi i USA og Europa skiller seg ved i hvilken grad man benytter seg av taxaner. I USA benyttes først antracyklinbasert kjemoterapi og deretter taxaner, mens det i Europa benyttes mer varierende regimer. Doseringsregimet på trastuzumab varierer i studiene fra dosering én gang i uken til hver tredje uke.

Retningen på effekten

Trastuzumab viste en høysignifikant effekt på det sammensatte endepunktet sykdomsfri overlevelse og fjernspredning versus standard kjemoterapi i de inkluderte studiene. Alle studiene viser overbevisende færre tilfeller av tilbakefall i favor av trastuzumab. Hazard ratio for en sykdomsfri hendelse er halvert i gruppen som får trastuzumab sammenliknet med kontrollgruppen.

En sammenligning av sykdomsfri overlevelse versus oppfølgingstid viser en forskjell i antall hendelser på 348 i trastuzumab i løpet av 7384 pasientår, mens det var 654 hendelser i kontrollgruppen i løpet av 7402 pasientår.

Den absolutte forskjell i sykdomsfri overlevelse varierer fra henholdsvis, 7.5 % til 8.4 % etter 2 år og fra 11.0 % til 19.0 % etter 4 år.

Det er for lite data tilgjengelig til å trekke sikre konklusjoner om forskjell i total overlevelse.

Bivirkninger

Trastuzumab var assosiert med en økt risiko for kardiotoksisitet til tross for at studiene hadde klare eksklusjonskriterier for kardiovaskulær sykdom og krav til normal hjertefunksjon før inklusjon². Forekomsten av alvorlige kardiovaskulære hendelser var 0.5 % til 4.1 % i trastuzumabgruppen versus 0 % til 1.0 % i kontrollgruppen.

Nedgang i hjertefunksjonen varierer fra 7.1 % til 17.3 %. Andelen av pasienter som avbrøt behandling med trastuzumab før tiden varierte fra 8.5 % - 31.4 %. Dokumentasjonsgrunnlaget er kun basert på studier av kort varighet. Dette kan ha betydning for i hvilken grad man har fanget opp bivirkninger som er sjeldne (under 1/1000) og bivirkninger som kan oppstå over lengre tid. Oppfølging av pasientene med hensyn til denne type bivirkninger er derfor svært viktig.

Andre vurderingselementer

Organisatoriske aspekter: Trastuzumab gis intravenøst, og de fleste studiene behandlet pasientene i 1 år. Med et doseringsregime på hver tredje uke vil totalt 17 behandlinger gjennomføres over 30 – 90 minutter med påfølgende overvåkning. I tillegg vil alle pasientene monitoreres med hensyn til kardiotoksisitet. Dette kan få konsekvenser for organiseringen av den polikliniske behandlingen.

² Eksklusjonskriteriene er detaljert beskrevet i vedlegg 4 - 8

2. Introduksjon

Oppsummering

Brystkreft er den hyppigste formen for kreft hos kvinner. Behandlingen har som mål å fjerne svulsten og eventuelt lokal og regional spredning, hindre tilbakefall og dermed øke overlevelse.

Det eksisterer flere behandlingsregimer i tidlig fase av brystkreft. Likevel er dette den kreftformen med numerisk flest tilbakefall og forårsake flest dødsfall blant kvinner med kreft i 2003. Det er en stadig utvikling av nye behandlingsmetoder for å øke overlevelsen av denne kreftformen.

20–30 % av pasienter med brystkreft har svulster med amplifisering av human epidermal vekstfaktor 2 (HER2) genet, det vil si at det dannes unormalt høye nivåer av HER2 proteinet på overflaten av kreftcellene. HER2 positiv brystkreft er en aggressiv form for brystkreft forbundet med kortere overlevelse.

Trastuzumab er et monoklonalt antistoff mot den humane epidermale vekstfaktor-2 reseptoren (HER2). I Norge er trastuzumab godkjent til behandling av pasienter med metastatisk brystkreft, der kreftcellene viser økt forekomst av HER2 reseptorer.

Interimdata fra flere store studier der trastuzumab er blitt benyttet til behandling i tidlig fase av brystkreft, har blitt presentert ved flere kongresser og i vitenskapelige tidsskrifter i løpet av 2005. Dette har fremmet et behov for en vurdering av tilgjengelige data slik at helsemyndighetene kan vurdere hvorvidt man kan anbefale bruk av trastuzumab i tidlig fase av sykdommen.

Dette nye bruksområdet for trastuzumab vil komme i tillegg til dagens eksisterende standard adjuvant behandling.

Det er i dag ca. 300 kvinner i Norge per år som vil være aktuelle for adjuvant behandling med trastuzumab. Legemiddelkostnadene til behandling med trastuzumab per pasient er ca. kr. 370 000¹.

Vi har systematisk gått igjennom tilgjengelig dokumentasjon på området og for å belyse hvilken effekt og sikkerhet dette nye bruksområdet har med det kunnskapsgrunnlaget som eksisterer i dag. En helseøkonomisk analyse vedrørende kostnadseffektiviteten av slik behandling er igangsatt.

Denne kunnskapsoppsummeringen vurderer kun dette nye bruksområdet.

Behandling med trastuzumab hos kvinner som operativt har fjernet HER2 positiv brystkreft i tidlig stadium og fullført adjuvant kjemoterapi.

Dette bruksområdet har ikke godkjent indikasjon i Norge. En søknad om indikasjonsutvidelse ser sendt inn til de Europeiske myndigheter 1. kvartal 2006. En eventuell godkjenning vil kunne komme i løpet av året, men vil avhenge av hvor lang tid legemiddelmyndighetene bruker på utredningen og om de kommer tilbake til produsenten med ønske om spesifikke avklaringer.

³ Kostnaden er basert på en AUP enhetskostnad på kr. 6811,60 (150mg), dosering hver tredje uke med en doseintensitet på 100 %, og en gjennomsnittlig kroppsvekt på 70kg.

2.1 HER2 positiv brystkreft

2.1.2 Forekomst av brystkreft i Norge

Brystkreft er den hyppigste kreftformen blant kvinner i Norge og i den vestlige verden. I 2003 ble det registrert 2694 nye tilfeller av brystkreft hos norske kvinner. Dette utgjorde 24 % av alle krefttilfeller hos kvinner. Litt over 50 % av brystkrefttilfellene forekommer hos kvinner mellom 45 og 64 år, mens kun 10 % forekommer hos kvinner under 45 år. Gjennomsnittsalderen blant kvinner med brystkreft i Norge er 61 år. Man kjenner mange risikofaktorer, som brystkreft i nær familie, barnløshet, sen første fødsel, tidlig menstruasjonsdebut, sent klimakterium og muligens kosthold med høyt fettinnhold. Det er likevel mange kvinner uten disse risikofaktorene som får brystkreft (1).

2.1.3 HER2 positiv brystkreft

Noen brysttumorer har flere kopier av human epidermal vekstfaktor 2 (HER2) genet. Dette kalles genamplifisering. HER2/neu hører til en familie med fire tyrosinkinase reseptorer som er med på å regulere signaler for cellevekst og celledeling. En amplifisering av genet fører til at cellen danner unormalt høye nivåer av HER2-proteinet på celleoverflaten. En slik amplifisering av HER2-genet inntreffer hos 20 % til 30 % av pasientene med brystkreft (2-5), og er assosiert med en mer aggressiv form for brystkreft og dårligere overlevelse. HER2-genet er også en viktig prediktor for respons på kjemoterapi og hormonbehandling (6).

2.1.4 Påvisning av HER2 positiv brystkreft

HER2 positiv brystkreft diagnostiseres ved hjelp av immunhistokjemisk analyse. En verdi av denne på 3+ regnes som sikker overekspresjon, mens en verdi på 2+ er usikker. I disse tilfellene utføres en tilleggsanalyse, en såkalt ”*fluorescens in situ hybridisering*” (FISH) eller ”*kromogen in situ hybridisering*” (CISH) på fikserte vevsprøver fra tumor for sikker påvisning av amplifisering av HER2-genet (2). Tabell 1 viser at estimert antall kvinner med HER2 positiv brystkreft vil være henholdsvis 539 (20 %) og 808 (30 %) på grunnlag av tall fra kreftregisteret fra 2003 (1).

Tabell 1. Brystkreft fordelt på alder i Norge 2003 (1), samt estimert antall med HER2 positiv brystkreft (2-5).

Alder	Brystkrefttilfeller (N)	Brystkrefttilfeller (%)	HER2 positive (20 % estimat)	HER2 positive (30 % estimat)
20-24	3	0,11	1	1
25-29	13	0,48	3	4
30-34	29	1,08	6	9
35-39	72	2,67	14	22
40-44	154	5,72	31	46
45-49	237	8,80	47	71
50-54	337	12,51	67	101
55-59	432	16,04	86	130
60-64	345	12,81	69	104
65-69	301	11,17	60	90
70-74	184	6,83	37	55
75-79	220	8,17	44	66
80-84	201	7,46	40	60
85+	166	6,16	33	50
Totalt	2694	100,00	539	808

2.1.5 Andre viktige faktorer for bestemmelse av adjuvant behandling

Norges Brystcancer Gruppe (NBCG) har utgitt en praktisk og klinisk rettet veileder om behandling av brystkreft (7). Flere faktorer er med på å bestemme hvilken type adjuvant behandling kvinner med brystkreft i tidlig fase mottar.

Stadieinndeling av brystkreft

Hvilket stadium brystkreften befinner seg i ved diagnosetidspunktet er en viktig indikator for sykdomsprognosen. Fem års relativ overlevelse i prosent etter diagnoseperiode (1993-97) er henholdsvis 91,3 %, 74,9 %, 57,0 % og 15,1 % i Stadium I- IV (1). Seksti prosent av kvinnene i Norge i 1995 hadde på diagnosetidspunktet kun påvisbar sykdom i selve brystet. Andelen pasienter med brystkreftsykdom i stadium IV ser ut til å være lite endret over tid. Ca. 80 % av nye tilfeller er i et tidlig stadium.

Hormonreseptorstatus

Dette er viktig informasjon med tanke på behandlingsvalg, både i den tidlige fasen og hvis pasienten senere får tilbakefall (residiv). Brystkjertelvevets vekst og funksjon er avhengig av et komplekst samspill mellom mange hormoner. Denne følsomheten for hormoner vil svulstvevet beholde i varierende grad. Hormonreseptorstatus analyseres i dag med immunhistokjemi (IHC) Adjuvant endokrin behandling gis til pasienter som er operert for hormonreseptor positiv brystkreft (NBCG) og som ellers fyller kriteriene for adjuvant behandling.

Histologisk malignitetsgradering

Dette kan gi viktig prognostisk tillegginformasjon, spesielt for pasientgruppen uten metastaser til aksillære lymfeknuter. Malignitetsgradering er viktig for å fastslå om det er indikasjon for adjuvant systemisk behandling. Brystkreft uten lymfeknutemetastaser, men med tumordiameter >1 cm og med histologisk grad II eller III, har tilstrekkelig høy residiv hyppighet til at disse pasientene bør få adjuvant kjemoterapi- og eller hormonterapi.

Tumorstørrelse

Hvis tumor er større enn 2 cm (pT2) utløses adjuvant behandling uavhengig av lymfeknutestatus og malignitetsgradering.

Alder

For kvinner under 35 år gis adjuvant behandling også svulster 10 mm og mindre hvis svulsten har malignitetsgrad II og III.

Spredning til aksillære lymfeknuter (pN+)

Spredning til aksillære lymfeknuter er den sterkeste prognostiske faktor man har og et vesentlig grunnlag for adjuvant behandling. Mikrometastaser mellom 0.2-2mm skal også føre til adjuvant behandling. Pasienter med lymfeknutepositiv sykdom defineres som høyrisikogruppe for senere utvikling av systemresidiv. Dette tilsier bruk av adjuvant behandling etter angitte retningslinjer.

2.1.6 Fjernspredning av brystkreft

Fjernspredning defineres som spredning utover det lokale og regionale området. Pasienter med fjernspredning betraktes som ikke-kurable. Median overlevelse regnes til ca. to til tre år fra tidspunkt for tilbakefall, men dette vil avhenge av hvor spredningen kommer. Det eksisterer ikke noen randomiserte kliniske studier som sammenligner kjemoterapi med kun observasjon hos kvinner med metastatisk brystkreft, men det er likevel allment akseptert at kvinner med metastatisk brystkreft skal motta systemisk behandling under sykdomsforløpet. Systemisk behandling kan være endokrin behandling, cytostatika behandling eller immunbehandling. Hvis tumor er hormonreseptor positiv og man kan avvente en endokrin respons, vil man velge endokrin behandling. Hvis sykdommen utvikler seg raskt eller sykdommen ansees ufølsom for hormonbehandling, vil man velge cytostatika eventuelt i kombinasjon med immunbehandling (for eksempel trastuzumab ved HER2 positiv sykdom).

2.2 Behandlingsmål

Målsetning ved lokalisert brystkreftsykdom er kurativ, mens ved metastatisk sykdom er den lindrende og livsforlengende. Den primære kirurgiske behandlingen har som mål å fjerne svulsten og eventuell regional spredning. Adjuvant kjemoterapi og endokrin behandling gis for å redusere risikoen for tilbakefall og dermed øke overlevelse. Strålebehandling gis dels for å redusere risiko for lokalt og regionalt residiv men også for å redusere forekomst av fjernresidiv

2.3 Gjeldende behandling ved HER2 positiv brystkreft

Norsk Bryst Cancer Gruppens (NBCG) praktiske og klinisk rettede veileder for standard adjuvant kjemoterapeutisk behandling er blant annet basert på en meta-analyse utført av Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG). Resultatene fra denne analysen kombinerer seks meta-analyser og inkluderer alle brystkreft pasienter uavhengig av HER2 status (8):

- i) *antracyklin basert behandling versus ingen kjemoterapi*
- ii) *CMF⁴ behandling versus ingen kjemoterapi*
- iii) *antracyklin basert behandling versus CMF basert kjemoterapi*
- iv) *5 års tamoksifen behandling versus ingen*
- v) *ca. 1-2 års behandling med tamoksifen versus ingen behandling*
- vi) *ca 5 års behandling med tamoksifen versus 1-2 års behandling*

Resultatene fra denne studien konkluderer med at for middelaldrende kvinner med østrogenreseptor positiv sykdom (den vanligste formen for brystkreft), vil mortalitetsraten for brystkreft de neste 15 årene halveres ved bruk av 6 måneder med antracyklinholdig kjemoterapi (som regel gitt som kombinasjonsregimene FAC⁵ eller FEC⁶) etterfulgt av 5 års behandling med tamoksifen.

Reduksjon i mortaliteten hos samtlige brystkreftpasienter på 38 % (<50 år) og 20 % (50-69 år) ved en slik kjemoterapi etterfølges av en videre reduksjon på 31 % i den gjenstående risiko ved bruk av tamoksifen hos pasienter med reseptorpositive svulster. Dette betyr at den samlede relative mortalitetsreduksjonen for hormonfølsom brystkreft vil være henholdsvis 57 % og 47 %. Dette gjelder ikke for hormonufølsom brystkreft. De fleste HER2 positive svulster responderer ikke på tamoksifen (9).

Variasjon i adjuvant behandling

Norsk behandling er basert på anbefalinger gitt av Norsk Bryst Cancer Gruppe (7) og er vist i vedlegg 1. I følge denne veiledningen, bestemmes adjuvant behandling av følgende faktorer:

- i) *alder*
- ii) *histologisk gradering,*
- iii) *primær tumorstørrelse*
- iv) *histologisk lymfeknutestatus,*
- v) *hormonreseptor status*
- vi) *HER2 status.*

Basert på denne inndelingen kan man beregne antall kvinner med HER2 positiv brystkreft som vil være egnet for trastuzumab. Disse pasientene tilsvarer i følge disse anbefalingene de som får systemisk behandling med FEC og samtidig er HER2 positive.(tabell 2).

⁴ Cyklofosamid + metotrexat + fluorouracil

⁵ FAC = Fluorouracil + Doxorubicin + Cyclofosamid

⁶ FEC = Fluorouracil + Epirubicin + Cyclofosamid

Tabell 2. Beregning av antall pasienter med brystkreft som mottar adjuvant kjemoterapi og er egnet for behandling med trastuzumab

Alder	Brystkrefttilfeller (N)	Antall som får adjuvant kjemoterapi*	HER2 positive aktuell for behandling med trastuzumab
20-24	3	2	1
25-29	13	10	3
30-34	29	23	7
35-39	72	58	17
40-44	154	123	37
45-49	237	190	57
50-54	337	270	81
55-59*	432	138	41
60-64*	345	110	33
65-69*	301	96	29
70-74	184	0	0
75-79	220	0	0
80-84	201	0	0
85+	166	0	0
Totalt	2694	1021	306

*I alderen 55-70 år avhenger antallet som får adjuvant kjemoterapi av hormonreseptor status (vedlegg 1)

Tabellen kan forklares på følgende måte.

Premenopausale

Det er 845 pasienter mellom 0 og 55 år som ble operert for brystkreft i 2003. Det finnes ingen nasjonal registrering av hvor mange av disse som mottar adjuvant kjemoterapi. Det må derfor bli et anslag. Det er konsensus blant eksperter på at 80 % vil motta adjuvant kjemoterapi (FEC60 og FEC100). Det utgjør 676 pasienter. I den pasientpopulasjonen som får adjuvant kjemoterapi, vil det være en anrikning av pasienter som er HER2-positive sammenlignet med hele brystkreftpopulasjonen. Man anslår dette til 30 %. Dette betyr at 203 premenopausale kvinner vil være kandidater for adjuvant trastuzumab.

Postmenopausale

I 2003 fikk 1078 kvinner mellom 55 og 70 år brystkreft. Man har ingen sentral registrering for hvor mange som er hormonreseptor positive. Det er konsensus blant eksperter på at dette er ca. 75 % (kan være noe høyere), mens 25 % er reseptor negative. 15 % av de som er reseptor positive, regnes som svakt positive, dvs. de er hormonreseptor positive, men under 50 % av cellene vil være det. Man mener at denne gruppen også har behov for kjemoterapi. Totalt vil derfor 40 % av populasjonen være hormonreseptor svake eller negative. Det utgjør 431. 80 % av disse vil være kandidater for adjuvant FEC og 30% av disse igjen vil være kandidater for adjuvant trastuzumab. Det gir 103 pasienter.

Totalantallet basert på forekomsten i Norge i 2003 blir dermed 306. Gjennomsnittsalderen for disse vil være 51 år.

2.5 Beskrivelse av behandlingen som skal vurderes

Trastuzumab (Herceptin) er et monoklonalt antistoff og hører til gruppen legemidler som omfatter immunterapi mot kreft. Trastuzumab binder seg til overflaten på de brystkreftcellene som har en økt forekomst av HER2-reseptoren, noe som gjør at signaler for cellevekst og celledeling ikke lenger kan sendes inn i cellen. Grad av effekt observert med trastuzumab korrelerer med HER2 nivået (10).

Godkjent bruksområde i Norge (2):

*Behandling av pasienter med **metastatisk brystkreft**, der tumorcellene viser økt forekomst av HER2 reseptorer:*

- i) som monoterapi i behandling av pasienter som har fått minst to kjemoterapi-regimer mot metastasert sykdom.
- ii) i kombinasjon med paclitaxel til behandling av pasienter som ikke har fått kjemoterapi mot metastatisk sykdom og når antracyklinbehandling er uegnet.
- iii) i kombinasjon med docetaxel til behandling av pasienter som ikke har fått kjemoterapi mot metastatisk sykdom.

HER2 testen er obligatorisk før Herceptin-behandling startes.

Denne kunnskapsoppsummeringen tar for seg følgende bruksområde:

Behandling med trastuzumab hos kvinner som operativt har fjernet HER2 positiv brystkreft i tidlig stadium og fullført adjuvant kjemoterapi.

Dette bruksområdet har ikke godkjent indikasjon i Norge. En søknad om indikasjonsutvidelse er sendt inn til de Europeiske myndigheter 1. kvartal 2006 (11).

3 Metode

Protokollen for dette arbeidet er publisert på Kunnskapscenterets nettsider (12).

Mandat

Hensikten med denne kunnskapsoppsummeringen er å foreta en systematisk gjennomgang av den foreliggende vitenskapelige dokumentasjonen og adressere følgende forskningsspørsmål:

- Hvilken effekt og sikkerhet eksisterer ved bruk av trastuzumab i tidlig stadium av brystkreft.
- Hvilken kostnadseffektivitet har trastuzumab sammenlignet med standard adjuvant behandling hos kvinner med brystkreft i tidlig stadium⁵?
- Vurdere plan for oppfølging av prosjektet etter at de pågående studiene er fullført, vurdere utfallet av disse og den samtidig pågående godkjeningsprosedyre i EU.

3.1 Valg av studier

Vi inkluderte kun studier som oppfylte følgende kriterier:

- Populasjon**
HER2 positive kvinner med brystkreft i et tidligstadium, (dvs. stadium I, II eller IIIa i henhold til American Joint Committee on Cancer AJCC system).
- Relevante undergrupper**
Alder, lymfeknutestatus, uttrykking av molekylære markører, HER2 positiv eller negativ, Hormonreseptorstatus (østrogen reseptor positiv versus negativ, progesteron reseptor positiv versus negativ), prognostisk status. Disse undergruppene ble vurdert der dokumentasjon er tilgjengelig.
- Endepunkt**
Studier som rapporterte følgende endepunkt ble inkludert: Sykdomsfri overlevelse (DFS), total overlevelse (OS), lokalt tilbakefall, overlevelse uten fjernspredning (DDFS), død, bivirkninger/toksisitet og livskvalitet (HRQL)
- Språk.** Kun engelskspråklige artikler samt artikler med engelsk abstrakt ble vurdert
- Ekklusjonskriterier:** Studier som omhandlet brystkreft hos menn, kvinner med metastatisk og lokal avansert brystkreft.

Det ble søkt etter følgende studiedesign:

- i) Systematiske oversikter (Systematic reviews (SR), Cochrane reviews)
- ii) Randomiserte kontrollerte studier (RCT)
- iii) Helseøkonomiske studier
- iv) Observasjonsstudier angående bivirkninger
- v) Registerdata

3.2 Litteratursøk

Søket hadde som mål å identifisere alle studier relatert til trastuzumab i behandling av tidlig stadium av brystkreft. Følgende databaser ble søkt:

Medline, Embase, CINAHL, the Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), the Cochrane Controlled Trials Register (CCTR), the Science Citation Index og the NHS Centre for Reviews and Dissemination databaser (DARE, NHS EED, HTA), samt OHE HEED.

Søkestrategien er gjengitt i vedlegg 2.

Vi henvendte oss til legemiddelfirmaet som markedsfører det aktuelle preparatene i Norge for tilbakemelding på utkast til studieprotokoll. Selskapet ble bedt om å sende inn aktuell dokumentasjon. I tillegg ble det søkt etter grå litteratur som abstracts, protokoller fra internasjonale databaser for kliniske studier og presentasjoner fra store internasjonale kreft konferanser og symposier.

3.3 Vurdering av relevans og studiekvalitet

Alle artikler identifisert gjennom litteratursøket ble vurdert med hensyn til relevans ved at minst én person gjennomgikk titler og eventuelle abstracts i henhold til protokoll. Medlemmene av utredningsgruppen vurderte uavhengig av hverandre i fulltekst alle studier som var mulige kandidater for inklusjon både med hensyn til relevans og kvalitet.

Vi avklarte uenighet gjennom diskusjon og fylte ut sjekklister for kvalitetsvurderinger av de inkluderte studiene (Kunnskapssenterets metodebok).

3.4 Analysemetoder

Vi vurderte de inkluderte studiene i henhold til aksepterte internasjonale graderinger av evidens, der randomiserte kliniske studier ble gitt høyest grad av evidens, mens ukontrollerte studier fikk lavest evidensgrad. Vi presenterte de forhåndsdefinerte endepunktene i tabellform og diskuterte dem i en beskrivende oppsummering. Vi utførte statistisk syntese og presenterte dette i tabellform sammen med allerede oppsummert statistikk ekstrahert fra de inkluderte studiene.

Metoder for å estimere kostnader og kostnadseffektivitet⁷

Vi utviklet en matematisk modell for å estimere kostnaden per vunnet leveår. Modellen benyttet seg av effektdata fra de primære randomiserte kliniske studiene som vi identifiserte gjennom det systematiske søket. Vi ekstraherte kostnadsdata til den økonomiske modellen fra ulike publiserte kilder. I tillegg vurderte utredningsgruppen tilgjengelig ressursdata.

Vi utførte en sensitivitetsanalyse for å identifisere hvilke hovedparametere som hadde størst betydning for kostnadseffektiviteten til trastuzumab. Hensikten med sensitivitetsanalysen var å vurdere hvor sikkert resultatet i den presenterte økonomiske analysen er, gitt det nåværende tilgjengelige evidensgrunnlaget.

3.5 Måling av effekt i kliniske studier med trastuzumab

De fleste studiene målte effekt av behandling med trastuzumab med følgende endepunkt. Sykdomsfri overlevelse (DFS), total overlevelse (OS), lokalt tilbakefall og overlevelse uten fjernspredning (DDFS). En av studiene rapporterte også patologiske og molekylære markører.

⁷ En sammenstilling av resultatene fra denne delen pågår og vil bli presentert i den andre delen av rapporten

3.6 *Dataauthenting*

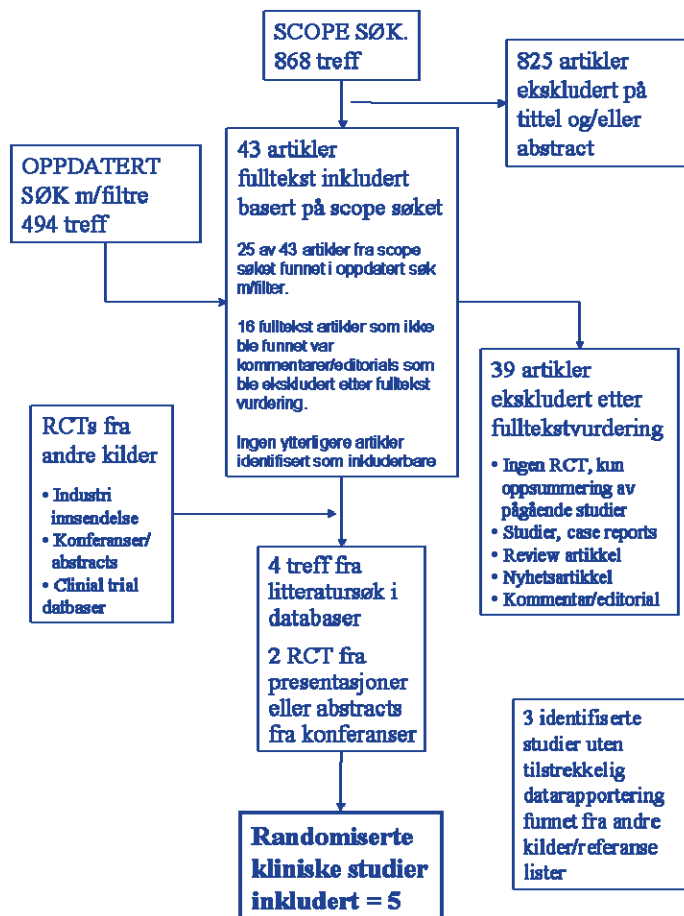
Utredningsgruppen samarbeidet om uttrekk av data fra studiene. Vi førte relevante inn i et regneark og bearbeidet dette videre i Excel og RevMan for meta-analyser.

4 Resultater

4.1 Litteratursøk

Vi utførte et søk i begynnelsen av desember 2005, uten begrensninger i form av filtre bla. på randomiserte kliniske studier, beskrevet i vedlegg 2. Vi fant 868 referanser, der 41 publikasjoner ble vurdert i fulltekst, og fire av disse publikasjonene oppfylte inklusjonskriteriene. Vi gjorde et oppdatert søk med filtre som beskrevet i vedlegg 2 16.02.2006. Dette søket etter randomiserte kontrollerte forsøk systematiske oversikter, meta-analyser og helseøkonomiske evalueringer resulterte i 494 referanser. Dette søket inneholdt 25 av publikasjoner som vi hadde vurdert i fulltekst, og alle fire publikasjoner som oppfylte inklusjonskriteriene (13-16). De 16 artiklene som vi i tillegg hadde vurdert i fulltekst i det første søket, bestod hovedsakelig av kommentarer, ledere fra publikasjoner og nyhetsbrev. Disse ble fjernet ved bruk av et strengere filter i det siste søket. De inkluderte artiklene var alle publikasjoner av tre primærstudier (randomiserte kontrollerte forsøk) hvor trastuzumab ble sammenlignet med en kontrollarm. Dokumentasjonen vi mottok fra legemiddelfirmaene innholdt de samme studiene. Vi har ikke identifisert noen studier utover dem som ble funnet i litteratursøket. I tillegg ble det søkt etter grå litteratur, dvs. abstract og presentasjoner fra kongresser. Fra dette søket identifiserte vi ytterligere to studier (17,18⁸), samt fire aktuelle presentasjoner av interimdata fra de allerede inkluderte studiene. I tillegg ble det identifisert tre studier uten rapportering av resultater. To av disse er ikke kommet langt nok til å ha tilgjengelig data, og den siste mangler rapportering. Resultatet av litteratursøket er vist i figur 1.

Figur.1 Flytdiagram av litteratursøk



⁸ Studien er nylig publisert i NJEM (23 februar. 2006) dvs.etter det oppdaterte litteratursøket ble foretatt, denne referansen benyttes derfor.

4.2 Effekt

Oppsummering

Vi utførte et omfattende litteratursøk og valgte ut relevante studier. Utredningsgruppen kvalitetsvurderte studiene og trakk ut data i henhold til inklusjonskriteriene.

Fem studier oppfylte inklusjonskriteriene. En av disse studiene tilfredsstilte ikke kvalitetsvurderingen pga. manglende data. Den er likevel tatt med for å få et så fullstendig bilde som mulig av dagens dokumentasjon. De andre studiene var av middels kvalitet.

Studiene sammenlignet trastuzumab med standard adjuvant kjemoterapi. Standard adjuvant kjemoterapi i USA og Europa skiller seg ved i hvilken grad man benytter seg av taxaner. I USA benyttes antracyklinbasert kjemoterapi og deretter taxaner, mens i Europa benyttes mer varierende regimer. Doseringen på trastuzumab varierer i studiene fra dosering en gang i uken til hver tredje uke.

Omfanget av eksisterende dokumentasjon er begrenset til publikasjoner som presenterer hendelsesstyrte interimanalyser av det sammensatte endepunktet sykdomsfri overlevelse.

Trastuzumab viste en høy signifikant effekt på det sammensatte endepunktet sykdomsfri overlevelse versus standard kjemoterapi i alle de inkluderte studiene. Alle studiene viste færre tilfeller av tilbakefall målt som sykdomsfri overlevelse i favør av trastuzumab. Meta-analysen består av til sammen 4555 pasienter i trastuzumab gruppen versus, 4561 i kontrollgruppen. Det kombinerte resultatet for meta-analyse viser en HR = 0.50 (95% CI, 0.44 til 0.57). HR = 0.5, dvs. at hazard for en sykdomsfri hendelse er redusert med 50 % i gruppen som får trastuzumab sammenlignet med kontrollgruppen.

En sammenligning av sykdomsfri overlevelse versus oppfølgingstid er utført. Analysen viser 348 hendelser i trastuzumabgruppen i løpet av 7384 pasientår, mens det var 654 hendelser i kontrollgruppen i løpet av 7402 pasientår. RD = -0.04 (95%, CI - 0.05, - 0.031). HERA studien skiller seg ut fra de andre studiene i denne analysen med høyest antall hendelser per 100 pasientår i både trastuzumab- og kontrollarmen.

Den absolutte forskjell i hendelser varierer fra henholdsvis, 7.5 % til 8.4 % etter 2 år og fra 11.0 % til 19.0 % etter 4 år.

Det er for lite data tilgjengelig til å trekke sikre konklusjoner om forskjell i total overlevelse.

Trastuzumab var assosiert med en økt risiko for kardiotoksisitet. Forekomsten av alvorlige kardiovaskulære hendelser var 0.5% til 4.1% i trastuzumab gruppen versus 0% til 1.0% i kontrollgruppen. Nedgang i målt hjertefunksjon (LVEF) med eller uten symptomer varierer fra 7.1% til 17.3%.

Andelen av pasienter som avbrøt behandling med trastuzumab før tiden varierte fra 8.5% - 31.4%.

4.2.1 Identifiserte studier til vurdering av effekt

De fem randomiserte kontrollerte studiene med resultater som er presentert offentlig, enten i fagfelle-vurderte tidsskrifter, eller som abstracts eller presentasjoner ved internasjonale kongresser, er vist i tabell 3. Disse studiene er benyttet til vurdering av effekt og sikkerhet av adjuvant behandling av brystkreft med trastuzumab.

Tabell 3. Inkluderte randomiserte studier for vurdering av effekt og sikkerhet

Studie	Land; antall pasienter benyttet i publikasjon, abstract	Totalt antall pasienter i studien	Median oppfølgingstid
HERA/BIG01-01 (13,19)	Europa, Asia, Australia; N = 3387	N = 5081	1.0 år
NCCTG – N9831 (14,20)	Nord Amerika N = 1615	N = 2804	1.5 år
NSABP B-31 (14,21)	Nord Amerika N = 1736	N = 1736	2.4 år
BCIRG 006 (17,22)	Global N = 3222	N = 3222	23 måneder
FinHER (18,23)	Finland; N = 1009	N = 1009	3.0 år

4.2.2 Beskrivelse av de individuelle studiene

De fem studiene omfattet totalt 13 852 inkluderte pasienter (13,14,17,18). I resultater er 10 969 av disse pasientene benyttet. To av studiene er slått sammen til en felles analyse og publisert (14). Tabell 4A og 4B viser tilgjengelige baseline data fra de fem studiene, samt den sammenslåtte analysen. Tabell 5 oppsummerer studiekvaliteten basert på de tilgjengelige data.

HERA/BIG01-01 (13,19) er en internasjonal multisenter, randomisert, åpen, fase III studie som omfatter 5081 pasienter med tidlig stadium av brystkreft som har fullført lokoregional behandling. Studien sammenligner trastuzumab (8 mg/kg kroppsvekt) som dose 1, deretter 6 mg/kg kroppsvekt gitt hver tredje uke i ett år, versus samme dosering med trastuzumab gitt hver tredje uke i to år versus en observasjonsarm. Alle de inkluderte pasientene har HER2 positiv tumor målt med FISH gen amplifisering eller IHC 3+, og hadde gjennomgått minst 3 måneder eller 4 sykluser med standard adjuvant eller neoadjuvant kjemoterapi. En hendelsesstyrt, forhåndsdefinert, interimanalyse av to av gruppene (3387 pasienter) etter 1 års medianoppfølging er publisert (13).

Studien har følgende primære utfallsmål planlagt analysert etter fullført studie (19). I) Sammenligne sykdomsfri overlevelse, II) total overlevelse, III) residivfri overlevelse, IV) overlevelse uten fjern spredning, V) forekomst av kardiovaskulær sykdom og VI) sikkerhet og tolerabilitet mellom de ulike studiearmene. Studien inkluderte kun pasienter som hadde normal hjertefunksjon vurdert med en rekke parametere (Se Vedlegg 5).

NCCTG - N9831(14,20) er en nord-amerikansk multicenter, randomisert, åpen, fase III studie som omfatter 2804 pasienter. Studien sammenligner I) *doxorubicin* og *cyklofosfamid* hver tredje uke etterfulgt med ukentlig *paclitaxel* i 12 uker (**AC-T**) versus *doxorubicin* og *cyklofosfamid* hver tredje uke etterfulgt med ukentlig *paclitaxel* i 12 uker og deretter *trastuzumab* i 52 uker (**AC-T-H**) eller *doxorubicin* og *cyklofosfamid* hver tredje uke etterfulgt med ukentlig *paclitaxel* og *trastuzumab* i 12 uker etterfulgt med *trastuzumab* i 40 uker (**AC-TH**). En interimanalyse av to av armene (**AC-T** og **AC-TH** 1615 pasienter) etter 1.5 års medianoppfølging er publisert (14).

Studien har følgende primære utfallsmål i planlagt analysert etter fullført studie (20). I) sykdomsfrioverlevelse og II) kardiotoxiske effekter hos disse pasientene. En sammenligning av total overlevelse er oppgitt som sekundært endepunkt.

Alle de inkluderte pasientene har HER2 positiv tumor målt med FISH gen amplifisering eller IHC 3+. For å kunne bli inkludert i studien måtte pasientene ha normal hjertefunksjon vurdert med en rekke parametere (Se Vedlegg 6).

Tabell 4A. Tilgjengelig baseline data fra de inkluderte studiene.

Studiebeskrivelse	Intervensjoner	Antall pasienter	Dosering av trastuzumab	Trastuzumab behandling (år)	Median alder (%)		Antall positive noder (%)			Hormon reseptor Negativ	Tumor størrelse < 2 cm (%)	Ikke antracykliner, ikke taxaner (%)	Antracykliner og taxaner (%)	Antracykliner, ikke taxaner (%)
					<50	50-59	Neg	1- 3	4 -9					
HERA/BIG01-01 (13, 19) Multisenter, Global (-USA) åpen fase III. Median oppfølging 1 år	Valgfri adjuvant. Ingen trastuzumab	1693	Ingen	0	51,0	32,7	32,9	28,9	27,9	49,9	40,4	6,1	25,6	68,3
	Valgfri adjuvant. Trastuzumab hver 3 uke i 1 år	1694	hver tredje uke	1	51,9	31,8	32,1	28,5	28,3	49,0	39,2	6,0	26,0	67,9
	Valgfri adjuvant. Trastuzumab hver 3 uke i 2 år	1694	hver tredje uke	2	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
NCCTG - N9831 (14,20) Multisenter, Nord-amerikansk, åpen fase III. Median oppfølging 1.5 år	Doxorubicin + cyclofosfamid etterfulgt med paclitaxel IV (Gruppe A)	979	Ingen	0	51,0	34,0	11,0	47,0	27,0	54,0	34,0	0,0	100,0	0,0
	Doxorubicin + cyclofosfamid etterfulgt med paclitaxel etterfulgt med trastuzumab hver uke i et år (Gruppe B)	985	Ukentlig	1	51,0	32,0	11,0	47,0	28,0	55,0	31,0	0,0	100,0	0,0
	Doxorubicin + cyclofosfamid etterfulgt med paclitaxel gitt samtidig med trastuzumab hver uke i et år(Gruppe C)	840	Ukentlig	1	50,0	32,0	12,0	50,0	25,0	55,0	31,0	0,0	100,0	0,0
NSABP B-31 (14, 21) Multisenter, Nord-amerikansk, åpen fase III. Median oppfølging 2.4 år	Doxorubicin + Cyclofosfamid etterfulgt med Paclitaxel IV hver tredje uke i 4 sykluser eller Paclitaxel hver uke i 12 sykluser.(Arm I)	872	Ingen	0	52,0	34,0	0,0	57,0	29,0	47,0	41,0	0,0	100,0	0,0
	Doxorubicin + Cyclofosfamid etterfulgt med Paclitaxel IV hver tredje uke i 4 sykluser eller Paclitaxel hver uke * i 12 sykluser etterfulgt av trastuzumab hver uke i 1 år (Arm II)	864	Ukentlig	1	51,0	32,0	0,0	57,0	29,0	48,0	37,0	0,0	100,0	0,0

* = data er ikke tilgjengelig i interimanalysen

Tabell 4B. Tilgjengelig baseline data fra de inkluderte studiene.

Studiebeskrivelse	Intervensjoner	Antall Pasienter	Dosering av trastuzumab	Trastuzumab behandling (år)	Median alder (%)		Antall positive noder (%)			Hormon reseptor	Tumor størrelse	Ikke Antracykliner, ikke taxaner (%)	Antracykliner og taxaner (%)	Antracykliner, ikke taxaner (%)
					<50	50-59	Neg	1-3	4-9	Negativ	< 2 cm (%)			
BCIRG 006 (17,22) Global multisenter, åpen fase III studie. Median oppfølging 23 måneder	Doxorubicin + cyclofosfamid etterfulgt med docetaxel IV	1073	ingen	0	52,0		29,0	39,0	22,0	46,0	41,0	0,0	100,0	0,0
	Doxorubicin + cyclofosfamid etterfulgt med docetaxel gitt ukentlig samtidig med trastuzumab , deretter trastuzumab hver tredje uke i totalt 1 år	1074	Først ukentlig, deretter hver tredje uke	1	52,0		29,0	38,0	24,0	46,0	38,0	0,0	100,0	0,0
	Trastuzumab + Docetaxel + enten carboplatin eller cisplatin IV , deretter trastuzumab hver tredje uke i totalt 1 år	1075	Først ukentlig, deretter hver tredje uke	1	54,0		29,0	39,0	23,0	46,0	40,0	100,0	0,0	0,0
FinHER (18, 23) Finsk multisenter, åpen fase III studie Median oppfølging 3 år	Arm I : Ukentlig vinorelbine i 8 sykluser etterfulgt med cyclofosfamid, epirubicin og 5-fluorouracil (FEC) hver tredje uke i 3 sykluser	502	Ingen	0	i.r	i.r	i.r	i.r	i.r	i.r	100,0		0,0	50,0
	Arm II: Docetaxel 100mg/m ² hver tredje uke i 3 sykluser etterfulgt med FEC hver tredje uke i 3 sykluser	507	Ingen	0	i.r	i.r	i.r	i.r	i.r	i.r			50,0	0,0
	Arm III: HER2 positive, randomiseres en gang til og mottar trastuzumab 2 mg/kg i 9 uker , samtidig med vinorelbine/docetaxel	115	Ukentlig	9 uker	i.r	i.r	i.r	i.r	i.r	i.r	100,0		0,0	50,0
	Arm IV: HER2 randomiseres en gang til og mottar ikke trastuzumab	116	Ingen	0	i.r	i.r	i.r	i.r	i.r	i.r	100,0		50,0	0,0
JOINT-ANALYSE (14,20,21) Median oppfølging 2 år	Gruppe A 9831 + Arm I B-31 (utgangs populasjon N = 979 + 872 = 1851)	1679	Ingen	0	51,3	33,7	6,1	52,4	27,2	46,8	40,4	0,0	100,0	0,0
	Gruppe C 9831 + Arm II B-31 (utgangs populasjon N = 840+ 864 = 1704) Trastuzumab	1672	Ukentlig	1	50,7	32,4	0,1	53,8	27,3	48,4	37,6	0,0	100,0	0,0

i.r = ikke rapportert

Tabell 5. Studiekvaliteten basert på tilgjengelige data

Studie	Var studiene randomiserte?	Var randomiseringen skjult?	Er utgangskarakteristikken (verdier) lik mellom gruppene?	Er gruppene behandlet likt, bortsett fra intervensjonen som evalueres?	Var deltagerne blindet?	Var utprøverne blindet?	Var statistikerne blindet?	Ble intention to treat analyser benyttet?	Ble alle deltagerne tilfredsstillende fulgt opp i løpet av hele studien?	Ble alle viktige endepunkter målt på en standardisert, valid måte?	Kvalitetsvurdering
HERA/BIG01-01	Ja	Ja*	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei	Ja	Ja	Ja	Middels
NCCTG - N9831	Ja	Ja*	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei	Ja	Ja	Ja	Middels
NSABP B-31	Ja	Ja*	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei	Ja	Ja	Ja	Middels
BCIRG 006	Ja	Ikke beskrevet	Ja	Ja	Nei	Nei	Ikke beskrevet	Ja	Ja	Ja	Middels
JOINT	Ja	Ja*	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei	Ja	Ja	Ja	Middels

* Ikke oppgitt i artikkel, baserer seg på informasjon fra Roche (11)

NSABP B-31 (14,21) er en nord-amerikansk multisenter, randomisert åpen fase III studie som omfatter 1736 pasienter. Studien sammenligner I) *doxorubicin* og *cyklofosfamid* hver tredje uke for 4 kurer etterfulgt med *paclitaxel* hver tredje uke i fire kurer eller *paclitaxel* ukentlig i tolv uker (**AC-T**) versus identisk med arm I, men samtidig med start av *paclitaxel* gis *trastuzumab* ukentlig i 52 uker (**AC-TH**). En interimanalyse 1736 pasienter etter 2.4 års medianoppfølging er publisert (14).

Studien har følgende primære utfallsmål i henhold til planlagt analyse (21). I) kardiotoxiske effekter og II) sykdomsfri overlevelse og total overlevelse.

Alle de inkluderte pasientene har sterk HER2 positiv brystkreft målt ved FISH gen amplifisering eller IHC 3+. For å kunne bli inkludert i studien måtte pasientene ha normal hjertefunksjon vurdert med en rekke parametere (Se Vedlegg 6).

BCIRG 006 (17,22) er en global multisenter, randomisert åpen fase III studie som omfatter 3222 pasienter. Studien sammenligner I) *doxorubicin* og *cyklofosfamid* hver tredje uke for fire kurer etterfulgt med *docetaxel* hver tredje uke i fire kurer (**AC-T**), versus enten II) identisk med arm I, men samtidig med start av *docetaxel* gis *trastuzumab* ukentlig, for deretter å gå over til administrering hver tredje uke (**AC-TH**), eller III) *trastuzumab* og *docetaxel* og enten *cisplatin* eller *carboplatin* (**TCH**). Behandlingen gjentas hver tredje uke i totalt seks kurer, deretter fortsetter pasientene med *trastuzumab* hver tredje uke i inntil ett år fra oppstart av *trastuzumab*. En interimanalyse med 3222 pasienter etter 23 måneders medianoppfølging ble presentert på San Antonio Breast Cancer Symposium i desember 2005 (17).

Studien har følgende primære utfallsmål i henhold til planlagt analyse (21). I) sykdomsfri overlevelse, II) total overlevelse, III) toksiske effekter, inkludert de kardiotoxiske effektene, IV) livskvalitet V) patologiske og molekylære markører VI) perifere nivåer av løselig HER2 extracellulært domene med FISH.

Alle de inkluderte pasientene har sterk HER2 positiv brystkreft målt ved FISH gen amplifisering eller IHC 3+. For å kunne bli inkludert i studien måtte pasientene ha normal hjertefunksjon vurdert med en rekke parametere (Se Vedlegg 8).

FinHER (18, 23) er en finsk multisenter, randomisert åpen fase III studie som omfatter 1009 pasienter. Antall HER2 positive pasienter var 231. Studien sammenligner A) I) ukentlig *vinorelbine* 25mg/m² i åtte sykluser, etterfulgt med *cyclofosfamid*, *epirubicin* og *5-fluorouracil* (FEC) hver tredje uke i tre sykluser II) *Docetaxel* 100mg/m² hver tredje uke i tre sykluser etterfulgt av FEC hver tredje uke i tre sykluser. B) HER2 positive pasienter gjennomgår en ekstra randomisering til III) ni uker med *trastuzumab* 2 mg/kg kroppsvekt gitt samtidig med *vinorelbine* eller *docetaxel* versus ingen *trastuzumab*. Pasienter med alvorlig kardiovaskulær sykdom eller hypertensjon ble ikke inkludert (23).

4.2.3 Generelle sammenligninger av de inkluderte studiene

Studiepopulasjonen

Alle studiene inkluderte kun pasienter som var HER2 positive målt ved FISH gen amplifisering eller IHC 3+. I alle studiene bortsett fra HERA (13), og den ene armen av BCIRG006 (17) bestod adjuvant behandling av antracykliner, etterfulgt med taxaner og samtidig oppstart av *trastuzumab*. I HERA-studien derimot var kjemoterapi før oppstart av *trastuzumab* valgfritt til minst tre måneder eller fire sykluser med standard adjuvant eller neoadjuvant kjemoterapi. FinHER studien (18, 23) har et annet design sammenlignet med disse studiene, ved at FEC gis etter *vinorelbine* eller *docetaxel*. Median alderen var ca. 50 år i alle de fem studiene. Andelen pasienter med lymfeknute negativ sykdom varierte fra 0 – 33 % mellom studiene. Andelen hormonreseptor negative var ca. 50 % i alle studiene. Alle studiene hadde klare eksklusjonskriterier for kardiovaskulær sykdom og krav til normal hjertefunksjon før inklusjon (se vedlegg 4 -8).

Doseringsregimer

Det mest benyttede doseringsregimet i disse studiene er ukentlig trastuzumab, bortsett fra HERA (13) som benytter seg av dosering hver tredje uke. BCIRG006 (17) har endret doseringsregimet i henhold til protokoll (22). Først gis trastuzumab ukentlig sammen med taksaner, og deretter hver tredje uke i resten av behandlingsperioden. Alle studiene bortsett fra FinHER rapporterer at trastuzumab ble gitt i 1 år, mens i FinHer er det benyttet ni kurer med ukentlig administrering (18).

Endepunkt

Alle studiene målte sykdomsfri overlevelse og total overlevelse, og de fleste målte også metastatisk tilbakefall samt kardiotoksisitet. Studiene definerte sykdomsfri overlevelse som tid fra randomisering til hvilken som helst av følgende hendelser som beskrevet i tabell 6.

Tabell 6. Definisjon av det sammensatte endepunktet sykdomsfrioverlevelse

Studie	Tilbakefall av brystkreft uavhengig av sted	Mer detaljert spesifisering
HERA BIG01-01 (13)	Inkludert	Ipsilateral eller kontralateral brystkreft, inklusive ductal carcinoma in situ, men ikke lobular carcinoma in situ; annen sekundær cancer bortsett fra basal-celle eller plate-epitel-celle carcinom eller carcinoma in situ i cervix; død fra hvilken som helst årsak uten dokumentasjon på cancer relatert hendelse
NCCTG N9831 (14)	Inkludert	Kontralateral brystkreft, inklusive ductal carcinoma in situ; annen sekundær cancer; død før tilbakefall eller en sekundær primær cancer
NSABP B-31 (14)	Inkludert	Kontralateral brystkreft, inklusive ductal carcinoma in situ; annen sekundær cancer; død før tilbakefall eller en sekundær primær cancer Inkludert
BCIRG006 (17)	Inkludert	i.r
FinHER	i.r.	i.r.

i.r = informasjon ikke rapportert

Metodologisk kvalitet

Vi vurderte studiekvaliteten til å være middels for de fire kvalitetsvurderte studiene (tabell 5). Det var en begrensning med flere av de randomiserte kontrollerte studiene vi har inkludert at de rapporterte resultatene var interimdata. Det er dermed usikkerhet knyttet til i hvilken grad resultatene man har oppnådd vil være de samme ved fullført studie. Median oppfølgingstid varierte fra 1 til 3 år. Alle studiene var randomiserte, men ingen av publikasjonene oppgir om randomiseringen var skjult. Roche har oppgitt at randomiseringen var skjult i HERA, B-31 og N9831. Alle studiene var åpne, slik at både utprøver og pasient vet hvilken behandling som gis. De som utførte analysen og evaluerte resultatene (statistikere) var ikke blindet i B-31, HERA og N9831 (11). HERA-studien oppgir at databasen ble holdt i et system som tilhørte sponsor, men tilgang var begrenset til uavhengige statistikere i Frontier Science (Scotland) samt data ansvarlige som tilhørte *Breast European Adjuvant Study Team*. Siden primært endepunkt var sykdomsfri overlevelse, er det beskjeden risiko for at disse faktorene har hatt betydning for resultatene. Behovet for blindet evaluering er større når primært endepunkt er et surrogat endepunkt, som f.eks. tumorresponsrate.

Sponsor

Alle studiene er direkte eller indirekte sponset av enten Sanofi Aventis, Roche eller Genentech (13,14,17,18,19,23).

4.2.4 Analyse av endepunkter i inkluderte studier

4.2.4.1 Effekt på sykdomsfri overlevelse

I alle studiene var effekten på sykdomsfri overlevelse gjennomgående bedre sammenlignet med kontrollarmen, uavhengig av oppfølgingstid. Studiene hadde ulik oppfølgingstid ved tidspunktet for interimanalyse. En oppsummerende tabell av tilgjengelig data på endepunktet sykdomsfri overlevelse

er vist i tabell 7. Gruppe B i NCCTG-N9831 er ikke vist i tabellen da trastuzumab gis etter paclitaxel. Arm III i BCIRG 006 er også tatt ut fordi man benytter carboplatin eller cisplatin i stedet for doxorubicin + cyklofosamid, som benyttes i de andre armene og i NCCTG-N9831 og B-31.

Tabell 7. Tilgjengelig data vedrørende sykdomsfri overlevelse (* = ikke tilgjengelig data fra interimanalysen, i.r = ikke rapportert)

Studie	Intervensjoner	Antall pasienter	Sykdomsfri overlevelse (DFS)									
			Hendelser (n)	Personår	Rate (Hendelser per 100 pasientår)	Rate ratio	Hendelser (%)	Hazard Ratio	95% CI	2-års overlevelse %	3-års overlevelse %	4-års overlevelse %
HERA/BIG01-01 (13)	Kontroll	1693	220	1693	13,0	0,58	13,0 %			77,4	*	*
	Median oppfølging 1 år	Trastuzumab	1694	127	1694	7,5		7,5 %	0.54	(0.43 - 0.67)	85,8	*
NCCTG - N9831 (14)	Kontroll	807	90	1211	7,4	0,55	11,2 %			86,0	78,0	68,0
	Median oppfølging 1.5 år	Trastuzumab	808	50	1212	4,1		6,2 %	0.54	(0.38 - 0.76)	93,5	87,0
NSABP B-31 (14)	Kontroll	872	171	2093	8,2	0,49	19,6 %			84,4	74,0	66,0
	Median oppfølging 2.4 år	Trastuzumab	864	83	2074	4,0		9,6 %	0,45	(0.35 - 0.58)	92,0	87,0
BCIRG 006 (17)	Kontroll	1073	147	2057	7,2	0,52	13,7 %			86,0	77,0	73,0
	Median oppfølging 23 måneder	Trastuzumab	1074	77	2059	3,7		7,2 %	0,49	(0.37 - 0.65)	93,0	86,0
FinHER (18)	Kontroll	116	26	348	7,5	0,43	22,4 %			i.r	76,0	*
	Median oppfølging 3 år	Trastuzumab	115	11	345	3,2		9,6 %	0,43	(0.21 - 0.83)	i.r	93,0
JOINT-ANALYSE (14)	Kontroll	1679	261	3358	7,8	0,51	15,5 %			84,5	75,4	67,1
	Median oppfølging 2 år	Trastuzumab	1672	133	3344	4,0		8,0 %	0,48	(0.39 - 0.59)	92,0	87,1

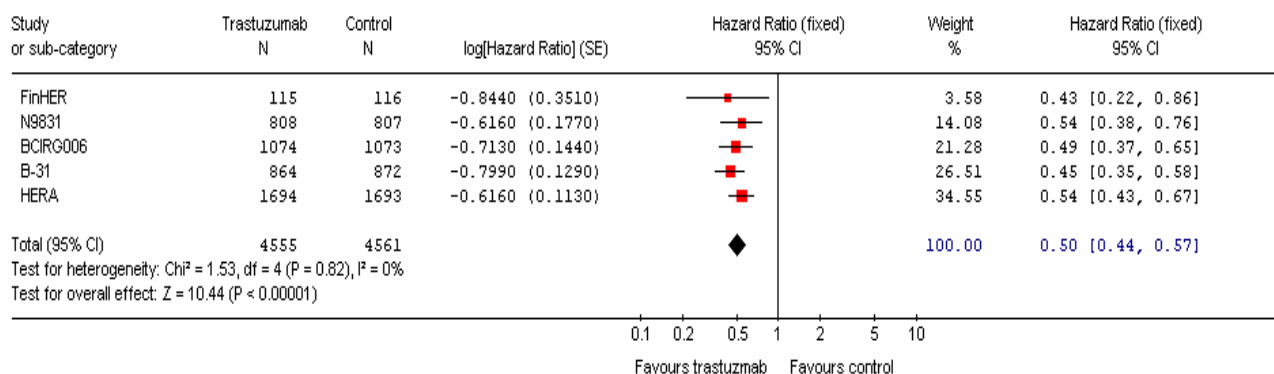
Meta-analyser av sykdomsfri overlevelse basert på presenterte resultater

A. Sammenligning av hazard ratio for sykdomsfri overlevelse hos trastuzumab versus kontrollgruppe

Alle studiene rapporterte hazard ratio med 95% konfidensintervall. Den foretrukne metoden for å oppsummere data med tid-til-en hendelse er å benytte seg av overlevelsesanalyser og uttrykke behandlingseffekten som en hazard ratio. Hazard har lik notasjon som risiko, men er litt ulik, fordi den måler risiko i et øyeblikk (moment), og kan derfor endre seg kontinuerlig (for eksempel vil hazard for død endre seg i det man krysser en trafikkert vei). En hazard ratio tolkes på samme måte som en risiko ratio, da den beskriver hvor mange ganger mer eller mindre en deltakers sannsynlighet er for å bli utsatt for en hendelse ved ett gitt tidspunkt hvis de mottar behandling sammenlignet med kontrollgruppen. Når man sammenligner behandlinger i en studie eller i en meta-analyse, gjør man ofte den forenkende forutsetning, at hazard ratio er konstant i hele oppfølgingsperioden, selv om hazards i seg selv kan variere kontinuerlig. Dette er kjent som den proporsjonale hazards forutsetning. Ved hjelp av konfidensintervallet kan man beregne standardfeil (SE). Inverse variance metoden benyttes da i meta-analyser av studiene. En fixed effects model, ble benyttet da studiene ikke viste seg å være statistisk heterogene, $X^2 = 1.52$ $df = 4$. Et Forrest plot av denne analysen er vist i Figur 3.

Figur 3. Forrest plot for meta- analyse av HR

Review: Ny medikamentell behandling av brystkreft. Adjuvant behandling med trastuzumab ved tidlig stadium av brystkreft
Comparison: 01 Std. therapy + Observation vs Std.therapy + Trastuzumab
Outcome: 04 DFS



Alle studiene viser en overbevisende hazard ratio i favør av trastuzumab. Meta-analysen består av til sammen 4555 pasienter i trastuzumabgruppen versus, 4561 i kontrollgruppen. Det kombinerte resultatet for meta-analysen viser en hazard ratio = 0.50 (95% CI, 0.44 til 0.57). Hazard ratio = 0.5, dvs. at hazard for en hendelse er redusert med 50 % i gruppen som får trastuzumab sammenlignet med kontrollgruppen.

B. Absolutt forskjell i sykdomsfri overlevelse

En reduksjon i hazard for en hendelse på 50 % må sees i sammenheng med utgangsrisiko for tilbakefall hos kontrollgruppen, dvs. hvilken absolutt forskjell det er i sykdomsfri overlevelse hos pasienten i kontrollgruppen og trastuzumabgruppen. Alle studiene rapporterer sykdomsfri overlevelse målt ved Kaplan Meier analyse. En meta - analyse av disse overlevelseskurvene krever at man kjenner til data på individnivå. Man kan lese av 2 år, 3 år og 4 års resultater fra de tilgjengelige figurene. To års overlevelse i trastuzumab gruppen er på henholdsvis 85,8 %, 93.5 %, 92 % og 93 %, versus 77,4 %, 86 %, 84,5 % og 86 % (den absolutte forskjellen variere fra 7.5 % til 8,4 %). Kun tre av studiene rapporterer 3 og 4 års overlevelse. 4 års overlevelse i trastuzumabgruppen er på henholdsvis 93,5 %,

86.0 %, 84.0 % og 85.3 %, versus 86,0 %, 68.0 %, 73,0 % og 67.1 % (den absolutte forskjellen varierer fra 11.0 % til 19,0 %). Disse resultatene er presentert i tabell 8:

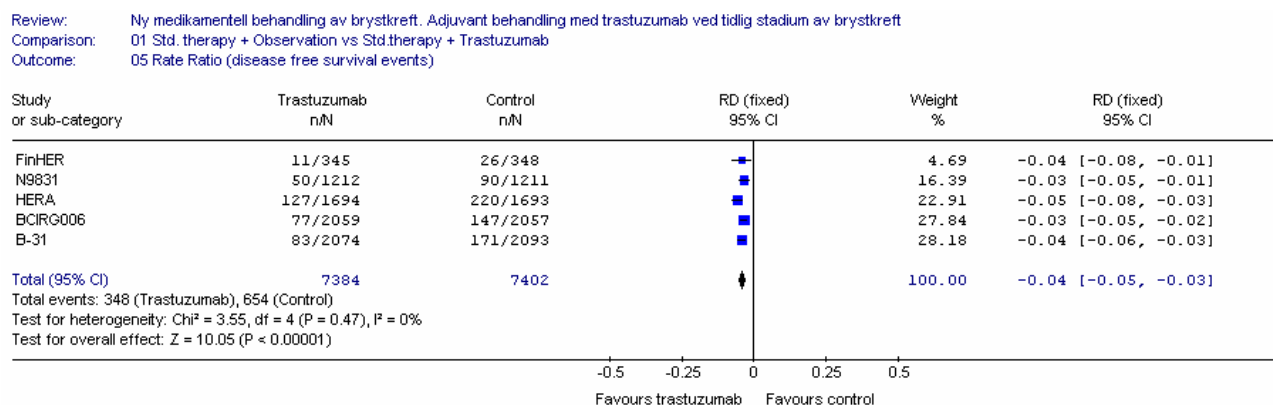
Tabell 8. 2, 3 og 4 års sykdomsfri overlevelse. Trastuzumab versus kontroll (absolutt forskjell, %)

Studie	2 års DFS	3 års DFS	4 DFS
HERA/BIG01-01(13)	85.8 vs 77.4% (8.4%)	Ikke rapportert	Ikke rapportert
NCCTG – N9831 (14)	93.5 vs 86.0% (7.5%)	87.0 vs 78.0% (9.0%)	86.0 vs 68.0% (18.0%)
NSABP B-31 (14)	92.0 vs 84.5% (7.6%)	87.0 vs 74.0% (13.0%)	85.0 vs 66.0% (19.0%)
BCIRG 006 (17)	93.0 vs 86. % (7.0%)	86.0 vs 77.0% (9.0%)	84.0 vs 73.0% (11.0%)
FinHER (18)	92.0 vs 84.5% (7.5%)	87.1 vs 75.4% (11.7%)	85.3 vs 67.1% (18.2%)

C. Sammenligning av sykdomsfri overlevelse versus oppfølgingstid

Denne analysen ser på en sykdomsfri overlevelse som et binært utfall, korrigert for ulik oppfølgingstid. Den eneste studien som skiller seg ut i denne analysen er HERA med høyest antall hendelser per 100 personår i både trastuzumab og kontrollarmen, sammenlignet med de andre. HERA har også kortest oppfølgingstid (median 1 år) og tillater variabel bruk av adjuvant eller neoadjuvant kjemoterapi sammenlignet med de andre studiene. I HERA-studien rapporteres det også at 60 % av alle hendelsene inntraff hos hormonreseptor negative pasienter. Resultatet for denne analysen presenteres som risk difference (RD). Forrest plot er vist i Figur 2. Analysen viser en forskjell i antall hendelser på 348 i trastuzumab i løpet av 7384 pasientår mens det var 654 hendelser i kontrollgruppen i løpet av 7402 pasientår. RD = -0.04 (95%, CI - 0.05, - 0.031). En svakhet med denne metoden er at man tillegger alle årene lik risiko for tilbakefall.

Figur 2. Forrest plot for meta- analyse av Rate Ratio



4.2.4.2 Effekt på total overlevelse, OS

Alle studiene rapporterer antall hendelser ved medianoppfølgingstiden. Kaplan Meier kurver for total overlevelse presenteres i HERA og i JOINT analysen, men ikke i FinHER og BCIRG006. Total overlevelse på enkeltstudiene NSABP-B31 og N9831 rapporteres ikke. Alle de tre rapporterte hazard ratio er i favør av trastuzumab, men kun JOINT analysen er statistisk signifikant. Tilgjengelige resultater for total overlevelse er vist i Tabell 9 og Tabell 10.

Tabell 9. Antall hendelser og hazard ratio (HR) for total overlevelse (OS)

Studie	Median oppfølgingstid (år)	Trastuzumab event (n)/total antall	Kontroll event (n)/total antall	HR inkl. (95% CI)
HERA/BIG01-01 (13)	1.0	29	37	0.76 (0.47 - 1.23)
NCCTG – N9831(14)	1.5	Ikke rapportert	Ikke rapportert	Ikke rapportert
NSABP B-31 (14)	2.4	Ikke rapportert	Ikke rapportert	Ikke rapportert
BCIRG006(17)	1.9	20	36	Ikke rapportert
FinHER (18)	3.0	6	11	0.43 P = 0.08
JOINT(14)	2.0	62	92	0.67 (0.48 - 0.93)

Tabell 10. 2, 3 og 4 års total overlevelse (OS) fra Kaplan Meier Kurver

Studie	2 års OS*	3 års OS*	4 OS*
HERA/BIG01-01(13)	96.0 vs 95.1 % (0.9 %)	Ikke rapportert	Ikke rapportert
NCCTG– N9831(14)	Ikke rapportert	Ikke rapportert	Ikke rapportert
NSABP B-31(14)	Ikke rapportert	Ikke rapportert	Ikke rapportert
JOINT (14)	96.0 vs 95.0 % (1.0 %)**	94.3 vs 91.7 % (2.6 %)	91.4 vs 86.6 % (4.8 %)
FinHER	Ikke rapportert	Ikke rapportert	Ikke rapportert

*For trastuzumab versus kontroll

** estimert fra figur

4.2.4.3 Effekt på fjernspredning

HERA, JOINT og BCIRG006 analysen rapporterer antall hendelser som klassifiserer som metastatiske ved medianoppfølgingstiden. Antallet er ikke rapportert enkeltvis for B-31 og N9831 og ikke i FinHER. Andelen av sykdomsfri overlevelse klassifisert som fjernspredning varierte fra 66 % til 77 %.

Tabell 11. Antall hendelser og HR for overlevelse uten fjernspredning, DDFS

Studie	Median oppfølgingstid (år)	Trastuzumab Event (n)	Kontroll Event (n)	HR inkl. (95% CI)
HERA/BIG01-01(13)	1.0	85	154	0.49 (0.38 - 0.63)
NCCTG N9831(14)	1.5	Ikke rapportert	Ikke rapportert	Ikke rapportert
NSABP B-31(14)	2.4	Ikke rapportert	Ikke rapportert	Ikke rapportert
BCIRG006(17)	1.9	52	113	Ikke rapportert
FinHER(18)	3.0	Ikke rapportert	Ikke rapportert	Ikke rapportert
JOINT(14)	2.0	96	193	0.47 (0.37 - 0.61)

4.2.4.4 Kardiovaskulære hendelser

Alle studiene hadde klare eksklusjonskriterier for kardiovaskulær sykdom, og krav til normal hjertefunksjon før inklusjon (se vedlegg 4 -8). Man vet at fire av de fem studiene fulgte LVEF og kardiovaskulære hendelser svært nøye. Årsaken til dette er at man har sett økt forekomst av kardiovaskulære hendelser ved bruk av trastuzumab i behandling av metastatisk brystkreft og særlig i kombinasjon med doksorubicin/cyklofosamid (24). Hjertefunksjonen ble fulgt med følgende endepunkter i studiene:

- i) *Kardiomyopati definert ved reduksjon i LVEF*
- ii) *Tegn og symptomer på kardiovaskulær hjertesvikt (CHF)*
- iii) *Kardiovaskulære hendelser i henhold til NYHA (New York Heart Assosiation) III eller IV.*
- iv) *Kardiovaskulær død*

Tabell 12. Rapporterte kardiovaskulære hendelser (trastuzumab versus kontroll)

Studie	NYHA III or IV (%) + inkl kardiovaskulær død n (%)	Hjertesvikt (inkl. symptomatisk) (%)	n Nedgang i LVEF (%)	Kardiovaskulær død (n)
HERA/BIG01-01 (13)	9 vs 1 (0.5% vs 0.1%)	29 vs 1 (1.7% vs 0.1%)	113 vs 34 (7.1% vs 2.2%)	0 vs 1
NCCTG N9831(14)	20 vs 0 (2.38% vs 0%)	Ikke rapportert	Ikke rapportert	1 vs 0
NSABP B-31(14)	31 vs 4 (4.1% vs 0.8%)	Ikke rapportert	Ikke rapportert	0 vs 1
BCIRG 006(17)	25 vs 10 (2.3% vs 1.0%)	17 vs 3	17.3% vs 9.0%	0 vs 0
FinHER(18)	0 vs 1 (0% vs 1%)	Ikke rapportert	4 (3%) vs 7 (6%)	Ikke rapportert

Den kumulative forekomsten av kardiovaskulære hendelser i JOINT analysen, definert som NYHA III eller IV eller kardiovaskulær død, var 4.1 % etter tre år. 14 % av pasientene som begynte behandling med trastuzumab diskontinuerte pga. asymptomatisk fall i LVEF.

B-31 er den eneste av studiene som har publisert detaljerte kardiotoxiske data (15). Denne analysen baserer seg på alle inkluderte pasienter og alle oppfølgingsdata mottatt før 21.04.2005. Totalt utgjør dette 1664 (81 %) av 2043 pasienter. Av disse møtte ikke 148 (7.2 %) pasienter de kardiotoxiske kriteriene for å fortsette med videre behandling etter fullført antracyklinbehandling. Den kumulative forekomsten av kardiovaskulære hendelser etter tre år var 4.1 % hos trastuzumab gruppen (95 % CI; 2.9 %,5.8 %) og 0.8 % hos kontrollgruppen (95 % CI;0.3 %,1.9 %). RR = 5.9 hos trastuzumab behandlede pasienter versus kontroll (95% CI, 2.3 to 15.3). Den absolutte forskjell er 3.3 % (95 % CI = 1.7 % – 4.9 %). 3 av 31 hendelser med hjertesvikt inntraff mer enn 1 år etter oppstart av trastuzumab behandling. Hjertesvikt ble observert mer frekvent hos eldre pasienter og pasienter med marginal post-AC LVEF etter antracyklinbehandling. Den kumulative "intention to treat" forekomsten av kardiovaskulære hendelser var 3.9 % i trastuzumab gruppen (95 % CI; 2.8 %,5.5 %) og 1.1 % i kontrollgruppen (95 % CI;0.6 %,2.3 %). Avbrutt behandling på grunn av asymptomatisk eller symptomatisk redusert hjertefunksjon per kvartal i B-31 var 1^{ste} Q (2 %), 2^{dre} Q (8 %), 3^{dje} Q (7 %), 4^{rde} Q (3 %).

Oppfølging av hjertefunksjon etter hjertesvikt

Kun B-31 rapporterer oppfølging av pasientene etter en hjertesvikt hendelse. Av de 31 pasientene som fikk hjertesvikt var det kun observert dødsfall på grunn av fjernspredning. 27 av 31 pasienter har blitt fulgt i >_6 måneder etter diagnosen, hvorav 26 har vært symptomfrie for minst 6 måneder. 18 pasienter har fortsatt med legemiddelbehandling av hjertesvikt. 24 av de 27 pasientene har målt LVEF > 6 måneder etter diagnosen. 24 av disse pasientene hadde nedsatt LVEF i forhold til baseline ved siste måling. De siste LVEF målingene var mellom 40 % – 69 %, med unntak av en pasient der LVEF var 25 %.

Avbrutt behandling for fullført trastuzumab behandling

Avbrutt behandling for fullført trastuzumab behandling er rapportert i noen av studiene og resultatet er vist i Tabell 14. BCIRG006 rapporterer ikke data, men oppgir at mer enn 90 % av syklusene er administrert.

Tabell 13. Rapportert avbrutt behandling for fullført trastuzumab behandling

Studie	Totalt N (%)	Bivirkninger	Andre årsaker	Pasient initiert
HERA/BIG01-01 (13)	143 (8.5%)	5.5%	-	2.5%
NCCTG – N9831 (14)	Ikke rapportert	Ikke rapportert	Ikke rapportert	Ikke rapportert
NSABP B-31 (14)	197 (22.8%)	17.0%	3%	4%
BCIRG 006 (17)	Ikke rapportert	Ikke rapportert	Ikke rapportert	Ikke rapportert
FinHER (18)	Ikke rapportert	Ikke rapportert	Ikke rapportert	Ikke rapportert
JOINT (14)	364 (31.4%)	21.2%	4.2%	6%

4.3 Diskusjon av resultatene

4.3.1 Generell diskusjon av dokumentasjonsgrunnlaget med hensyn til effekt

Omfang og kvalitet på dokumentasjonsgrunnlaget

Et omfattende litteratursøk etter studier ble utført. Aktuelle studier ble valgt ut, kvalitetsvurdert, og uttrekk av data ble foretatt i samarbeid med ekspertgruppen. Det er kun fem studier som har rapportert resultater innenfor det aktuelle bruksområdet for trastuzumab, og som oppfylte våre inklusjonskriterier. Det eksisterer to studier til som ikke har rapportert noen resultater ennå, samt en pilotstudie som ikke er publisert. De inkluderte studiene ble vurdert til å være av middels kvalitet hovedsakelig fordi de er av kort varighet i henhold til vedlegg 3. Alle studiene som er inkludert i denne kunnskapsoppsummeringen er rapportering av hendelsesdrevne interim data, der interim analysen drives av endepunkter med hensyn til effekt og ikke endepunkter angående sikkerhet.

Retning på effekten

Trastuzumab viser en klar effekt på sykdomsfri overlevelse og overlevelse uten fjernspredning versus standard kjemoterapi i de inkluderte studiene. Alle studiene viser en høy signifikant hazard ratio i favør av trastuzumab ved tidspunkt for interim-analysen. Meta-analysen består av til sammen 4555 pasienter i trastuzumabgruppen versus, 4561 i kontrollgruppen. Det kombinerte resultatet for meta-analyse viser en hazard ratio på 0.50 (95% CI, 0.44 til 0.57). Dette tilsier en reduksjon i sykdomsfrihendelser på 50 % i trastuzumabgruppen sammenlignet med kontrollgruppen.

En sammenligning av sykdomsfri overlevelse versus oppfølgingstid viser en forskjell i antall hendelser på 348 i trastuzumab i løpet av 7384 pasientår, mens det var 654 hendelser i kontrollgruppen i løpet av 7402 pasientår. RD = -0.04 (95%, CI - 0.05, - 0.031). HERA-studien skiller seg ut fra de andre studiene i denne analysen med høyest antall hendelser per 100 personår i både trastuzumab og kontrollarmen. Årsaken til dette er usikkert og er heller ikke diskutert i publikasjonen (13)

Den absolutte forskjell i sykdomsfri overlevelse varierer fra henholdsvis, 7.5 % til 8.4 % etter 2 år og fra 11.0 % til 19.0 % etter 4 år.

Den sammenslåtte analysen av to av de fem studiene viser en signifikant forskjell i total overlevelse med en hazard ratio på 0.67 (95% CI, 0.48 – 0.93) (14). To andre studier rapporter ikke signifikante forskjeller (13, 18). Det er for lite data tilgjengelig til å trekke konklusjoner om forskjell i total overlevelse over tid, noe som er naturlig da interim-analysen er drevet frem av et kombinert endepunkt som inkluderer mange hendelser som inntreffer før et brystkreftrelatert dødsfall.

To av studiene viser en signifikant forskjell i endepunktet overlevelse uten fjernspredning med hazard ratio på henholdsvis 0.49 (95% CI, 0.38 – 0.63) (13) og 0.47 (95% CI, 0.37 – 0.61) (14). Dette endepunktet er per i dag det beste surrogat endepunktet for total overlevelse.

Metodespørsmål

Studiene skiller seg fra hverandre i bruk av taxaner samt hvilket doseringsregime av trastuzumab man benytter seg av. Studiene benytter seg av dosering en gang i uken eller hver tredje uke. Varigheten av behandlingen med trastuzumab er hovedsakelig ett år, mens en studie benytter 9 kurer administrert ukentlig. Standard adjuvant behandling i USA benytter doxorubicin og cyklofosamid, deretter taxaner, mens i Europa benyttes mer varierende regimer. I HERA-studien hadde kun 26 % av pasientene fått taxaner. I HERA-studien er hazard ratio for undergruppen som fikk taxaner på 0.77 (95% CI, 0.53 til 1.13). Resultatet for alle pasientene var 0.54 (95% CI, 0.43 til 0.67), mens gruppen som ikke fikk taxaner har en hazard ratio på 0.43 (95% CI, 0.32 til 0.57) (13). Hvilke konsekvenser disse parametrene har over tid er ikke mulig å vurdere med tilgjengelig data.

4.3.3 Kan den vitenskapelige litteraturen si noe om langtidsbivirkninger?

Omfang på dokumentasjonsgrunnlaget

Som nevnt er alle de inkludert studiene i denne kunnskapsoppsummeringen rapportering av hendelsesstyrte interim data. Interimanalysen drives av endepunkter som gjelder på effekt og ikke endepunkter angående sikkerhet. Dette vil kunne ha betydning for i hvilken grad man har klart å fange opp bivirkninger som er sjeldne (under 1/1000) og bivirkninger som kan oppstå over lengre tid. Oppfølging av pasientene med hensyn til denne type bivirkninger vil derfor være svært viktig.

Bivirkningsprofil

Behandling med trastuzumab innebærer en risiko for kardiovaskulære bivirkninger. Alvorlige bivirkninger som hjertesvikt, ventrikulær dysfunksjon er observert i de inkluderte studiene. Hvordan effekten av en nedsatt LVEF vil påvirke hjertefunksjonen senere i livet er usikkert. Alvorlige pulmonære hendelser er rapportert. Disse er sjeldne. De alvorlige kardiovaskulære bivirkningene som ble observert, ble behandlet ved å avbryte behandling med trastuzumab og gi støttende hjertebehandling. En forekomst av alvorlige kardiovaskulære hendelser som varierer mellom 0.5 % til 4.1 % hos de pasienter, samt den mer frekvente nedgangen i hjertefunksjonen tilsier at en tett oppfølging av pasienter med tanke på dette vil være nødvendig.

Metodespørsmål

Alle studiene hadde klare eksklusjonskriterier for kardiovaskulær sykdom og krav til normal hjertefunksjon før inklusjon (se vedlegg 4 -8). Dvs. at pasientene som ble inkludert ikke viste tegn på denne type sykdom før de ble behandlet med trastuzumab. Dette tilsier at man ved vurdering av hvilke pasienter som kan være egnet for trastuzumab, i tillegg til de allerede diskuterte faktorer som påvirker valg av adjuvant behandling under introduksjonsdelen, også må ta hensyn til pasientens hjertefunksjon. Dette kan bety at det er færre enn 306 pasienter som vil være egnet for behandling per år. Samtidig vet man også at av 8.5 % - 31.4 % av pasientene trakk seg før behandling med trastuzumab var fullført.

4.3.4 Er resultatene valide for norske forhold?

Kun HERA-studien gjenspeiler den praksis som benyttes i adjuvant behandling av pasienter i Norge i dag, da taxaner ikke er en del av standard behandling i Norge per i dag. HERA-studien er den studien som har kortest oppfølgingstid, slik at det er vanskelig å si noe om opprettholdelse av effekten over lang tid. Roche har informert om at alle pasientene i observasjonsgruppen er blitt tilbudt behandling med trastuzumab (11). Dette ble også kunngjort 16.mai 2005, av hovedforfatter i HERA-publikasjonen, da dataene ble presentert. Dermed vil man ikke ha en relevant sammenligningsarm når studien er ferdig i 2008. Dette er også tilfelle i B-31 og NCCTG - N9831 studien. Alle studiene viser kardiovaskulære bivirkninger, men HERA er den studien som rapporterer lavest antall. Hva årsaken til dette er, kan man ikke si med sikkerhet. Risiko for kardiovaskulære bivirkninger og oppfølgingene av disse må diskuteres med pasienten.

5. Konklusjon

Vi har foretatt en omfattende systematisk gjennomgang av det eksisterende dokumentasjonsgrunnlaget for det nye bruksområdet adjuvant behandling av brystkreft med trastuzumab. Dette bruksområdet er ikke godkjent i Norge av norske legemiddelmyndigheter. Behandlingen vil kunne være aktuell for ca. 300 pasienter i Norge per år.

- Trastuzumab viser en klar høy signifikant effekt på sykdomsfri overlevelse og overlevelse uten fjernspredning versus standard kjemoterapi i de inkluderte studiene. Trastuzumab halverer risiko for tidlig tilbakefall av brystkreft.
- Det er for lite data tilgjengelig til å trekke sikre konklusjoner om forskjell i total overlevelse. Årsaken til dette er den korte oppfølgingstiden.
- Behandling med trastuzumab innebærer en risiko for kardiovaskulære bivirkninger. Vanligst observert er nedgang i hjertefunksjon. Alvorlige kardiovaskulære hendelser i en størrelsesorden 0.5 % til 4 % er observert selv om pasientene ikke hadde tegn til sykdom før behandling. Alvorlige kardiovaskulære hendelser har blitt behandlet ved å avbryte behandlingen og gi støttende hjertebehandling.
- Oppfølging av pasientene med hensyn til langtidsbivirkninger vil være viktig.

6. Referanser

- 1) Kreft i Norge 2003. Krefregisteret 2003. <http://www.krefregisteret.no>
- 2) SPC Herceptin, Statens Legemiddelverk 2005.
- 3) Slamon DJ, Clark GM, Wang SG, et al. Human breast cancer; correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/*neu* oncogene. *Science* 1987; 235: 177-182.
- 4) Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, et al. Studies of the HER2/*neu* proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989; 244: 707-712.
- 5) King CR, Kraus MH, Aaronson SA. Amplification of a novel c-erbB-related gene in a human mammary carcinoma. *Science* 1985; 229: 974 - 976.
- 6) Piccart MJ, Di Leo A, Hamilton A. Her2: a predictive factor ready to use in the daily management of breast cancer patient? *Eur J Cancer* 2002; 36: 1755-1761.
- 7) <http://www.nbcg.net>
- 8) Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG), Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials, *Lancet* 2005; 365: 1687 -1717.
- 9) Ellis MJ et al. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1- and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2001; 18: 3795 – 3797.
- 10) Cobleigh MA et al. Tumor gene expression and prognosis in breast cancer patients with 10 or more positive lymph nodes. 1999; 15: 8623-8631
- 11) Personlige meddelelse Roche via medisinsk direktør i Norge, Einar Wibe, januar. 2006.
- 12) <http://www.kunnskapscenteret.no/index.php?back=2&artikkelid=353>
- 13) Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *NEJM* 2005; 353; 1659-1672.
- 14) Romond RH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Davidson NE et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *NEJM* 2005; 353: 1673-1684.
- 15) Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, Charles EG et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B31. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7811 – 7819.
- 16) Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, Kaufman PA et al. Effect of doxorubicin plus cyclophosphamide on left ventricular ejection fraction in patients with breast cancer in the north central cancer treatment group N9831 Intergroup adjuvant trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3700 – 3704.
- 17) Slamon D, Eiermann W, Robert N, Plenkowski T, Martin M, Pawlicki M et al. Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC→T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC→TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2 positive early breast cancer patients. BCIRG 006 study. *San Antonio Breast Cancer*
- 18) Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, Alanko T, Kataja V, Asola R et al. Adjuvant Docetaxel or Vinorelbine with or without Trastuzumab for breast cancer. *NEJM* 2006; 354: 809-820

- 19) Protokoll HERA, http://www.cancer.gov/clinicaltrials/AlternateTitle_CDR0000256320
- 20) Protokoll NCCTG-9831,
http://www.cancer.gov/clinicaltrials/view_clinicaltrials.aspx?cdrid=67953&version=healthprofessional
- 21) Protokoll NSABP-B31,
<http://www.cancer.gov/search/ViewClinicalTrials.aspx?cdrid=67269&version=HealthProfessional&protocolsearchid=2002327>
- 22) Protokoll BCIRG006,
<http://www.cancer.gov/search/ViewClinicalTrials.aspx?cdrid=68763&version=HealthProfessional&protocolsearchid=2002350>
- 23) Protokoll FinHER, <http://www.controlled-trials.com/isrctn/printfriendly/76560285>
- 24) European Public Assessment Report.
<http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/herceptin/herceptin.htm>

Vedlegg 1 Norsk standard adjuvant behandling basert på anbefalinger fra NBCG

A.) (pT1- 2pN0)

Alder	Primærtumor (T)	Tumor størrelse	Histologisk grad	Adjuvant behandling
< 35	pT1 a-b	≥ 1 mm ≤ 10 med mer	II eller III	Alle
< 55	pT1c + pT2	≥ 11 med mer	II eller III	Alle
55-69	pT1 + pT2	≥ 11 med mer	II eller III	ER og PR negativ tumor, eller svakt reseptor positiv sykdom (ER og PR 10 - 49 %)

B) (pT1 – 2pN1-2)

- i) Adjuvant kjemoterapi gis til alle < 55. Kjemoterapi gis uavhengig av om det er indikasjon for hormonbehandling
- ii) Adjuvant kjemoterapi gis til de kvinner som er ER og PR negativ tumor, eller svakt reseptor positiv sykdom (ER og PR 10 - 49 %) i alderen 55 -69

Histologisk lymfeknute status (pN)	Primær tumor (T)	Alder (år)	ER/PR status	Histologisk grad (G)	Systemisk adjuvant behandling
pN+	pT1 – 2	< 70 < 55 > 55 55 -70	ER/PR negativ (< 10%) ER og/eller PR positiv (≥ 10%) ER og/eller PR sterk positiv < 50% ER og PR svakt positiv (10 – 50%)	I-III	FEC FEC deretter TAM TAM/AI FEC deretter TAM/AI
pN0	pT1c – T2	< 70 < 55 > 55 55 -70	ER/PR negativ (< 10%) ER og/eller PR positiv (≥ 10%) ER og/eller PR sterk positiv < 50% ER og PR svakt positiv (10 – 50%)	II – III	FEC FEC deretter TAM TAM/AI FEC deretter TAM/AI
pN0	pT1 a – b	< 35 < 35 > 35	ER/PR negativ (< 10%) ER og/eller PR positiv (≥ 10%) Uavhengig av ER/PR status	II – III	FEC FEC deretter TAM Ingen
pN0	pT1 – 2	Alle aldre	Uavhengig av ER/PR status	I	Ingen

FEC kur = 6 kurer med tre ukers mellomrom. = 5 fluorouracil 600 mg/m², Epirubicin HER2 negativ, 60 mg/m²; HER2 positiv 100 mg/m² samt cyklofosamid 600 mg/m²)

ER = Østrogen reseptor

PgR = Progesteron reseptor

Vedlegg 2: Søkestrategier ved databasesøk

Herceptin: søkestrategi Cochrane Library

Prosjektleder: Karianne Johansen

Søk: Lena Nordheim

Database: Cochrane Library 2006 Issue 1

Dato: 16.02.2006

Antall treff:

CDSR=0, DARE=0, CENTRAL=14, HTA=2, EED=0

Kommentarer:

Søkestrategi:

1. Breast Neoplasms, this term only in MeSH
2. Carcinoma, Ductal, Breast, this term only in MeSH
3. Phylloides Tumor explode in MeSH
4. breast near/3 (cancer* or tumo*r* or carcino* or neoplasm* or sarcoma or adenocarcino*) in Title or breast near/3 (cancer* or tumo*r* or carcino* or neoplasm* or sarcoma or adenocarcino*) in Abstract
5. "human mammary" near/3 (cancer* or tumo*r* or carcinom* or neoplasm* or sarcoma or adenocarcino*) in Title or "human mammary" near/3 (cancer* or tumo*r* or carcinom* or neoplasm* or sarcoma or adenocarcino*) in Abstract
6. phyllo*d* next tum*or in Title or phyllo*d* next tum*or in Abstract
7. cystosarcoma next phyllo*des in Title or cystosarcoma next phyllo*des in Abstract
8. intraductal next carcino* in Title or intraductal next carcino* in Abstract
9. (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 or #8)
10. Chemotherapy, Adjuvant, this term only in MeSH
11. *adjuvant or early in Title or *adjuvant or early in Abstract
12. (#10 OR #11)
13. herceptin or trastuzumab in Title or herceptin or trastuzumab in Abstract
14. (#9 AND #12 AND #13)

Herceptin: søkestrategi OVID Embase

Prosjektleder: Karianne Johansen

Søk: Lena Nordheim

Database: OVID Embase 1980 to 2006 Week 06

Dato: 16.02.2006

Antall treff: 415

Kommentarer:

Søkestrategi:

1. Breast Tumor/
2. exp Breast Cancer/
3. (breast adj3 (cancer or tumo?r\$ or carcino\$ or neoplasm\$ or sarcoma or adenocarcino\$)).tw.
4. (human mammary adj3 (cancer or tumo?r\$ or carcino\$ or neoplasm\$ or sarcoma or adenocarcino\$)).tw.
5. intraductal carcino\$.tw.
6. (phyllo?d\$ adj tum?or).tw.
7. cystosarcoma phyllo?des.tw.
8. or/1-7
9. Trastuzumab/
10. (herceptin\$ or trastuzumab).tw.
11. 9 or 10
12. exp Adjuvant Therapy/
13. (adjuvant or neoadjuvant or early).tw.
14. 12 or 13
15. 8 and 11 and 14
16. Clinical Trial/
17. Randomized Controlled Trial/
18. Randomization/
19. Double Blind Procedure/
20. Single Blind Procedure/
21. Crossover Procedure/
22. PLACEBO/
23. placebo\$.tw.
24. randomi?ed controlled trial\$.tw.
25. rct.tw.
26. random allocation.tw.
27. randomly allocated.tw.
28. allocated randomly.tw.
29. (allocated adj2 random).tw.
30. single blind\$.tw.
31. double blind\$.tw.
32. ((treble or triple) adj blind\$).tw.
33. Prospective study/
34. or/16-33
35. Case study/
36. case report.tw.
37. Abstract report/
38. Letter/
39. Editorial/
40. Note/
41. Human/
42. Nonhuman/
43. ANIMAL/
44. Animal Experiment/
45. 42 or 43 or 44
46. 45 not (41 and 45)
47. or/35-40,46
48. 34 not 47
49. 15 and 48

Herceptin: søkestrategi OVID Medline

Prosjektleder: Karianne Johansen

Søk: Lena Nordheim

Database: OVID Medline 1966 to February Week 2 2006

Dato: 16.02.2006

Antall treff: 94

Kommentarer:

Søkestrategi:

1. breast neoplasms/ or carcinoma, ductal, breast/ or phyllodes tumor/
2. (breast adj3 (cancer or tumo?r\$ or carcino\$ or neoplasm\$ or sarcoma or adenocarcino\$)).tw.
3. (human mammary adj3 (cancer or tumo?r\$ or carcino\$ or neoplasm\$ or sarcoma or adenocarcino\$)).tw.
4. intraductal carcino\$.tw.
5. (phyllo?d\$ adj tum?or).tw.
6. cystosarcoma phyllo?des.tw.
7. or/1-6
8. Chemotherapy, Adjuvant/
9. (neoadjuvant or adjuvant or early).tw.
10. or/8-9
11. (herceptin or trastuzumab).tw.
12. 7 and 10 and 11
13. case report.tw.
14. letter.pt.
15. historical article.pt.
16. review of reported cases.pt.
17. review, multicase.pt. or review.sh. or review.pt.
18. animal/
19. human/
20. 18 not (18 and 19)
21. or/13-17,20
22. 12 not 21

Herceptin: søkestrategi Cochrane Library

Prosjektleder: Karianne Johansen

Søk: Lena Nordheim

Database: OHE Health Economic Evaluations Database

Dato: 16.02.2006

Antall treff:

6

Kommentarer:

Søkestrategi:

”herceptin” [All Data] or ”trastuzumab” [All Data] or ” 'HERCEPTIN' Or 'TRASTUZUMAB' [Drug names]

Vedlegg 3. Skjema for kvalitetsvurderinger

Kritisk vurdering av randomiserte, kontrollerte studier⁹

		JA	UKLART	NEI
1	Er utvalget tilfeldig fordelt (randomisert) til tiltaks- og kontrollgruppe?			
2	Er denne randomiseringen skjult (skjult allokeringsprosedyre)?			
3	Er gruppene like ved oppstart av studien (lik fordeling av prognostiske faktorer)?			
4	Er gruppene behandlet likt bortsett fra for tiltaket som evalueres?			
5	Er deltakere/ pasienter uvitende (blindet) om hvilken gruppe de er i?			
6	Er behandlere uvitende om hvem som er i hvilken gruppe?			
7	Er den som vurderte resultatene og evt analyserte dataene uvitende om hvilken behandling deltakerne fikk?			
8	Er deltakerne analysert ut fra sin opprinnelige gruppe? (intention –to treat)?			
9	Er det gjort rede for alle deltakerne ved slutten av studien?			
10	Er alle relevante utfall/ endepunkter målt standardisert, gyldig og pålitelig?			
11	Hvor presise er resultatene? (Hva er konfidensintervallet eller p-verdiene?)			

Samlet kvalitetsvurdering av studien (intern validitet)

Høy kvalitet (Ingen begrensninger)	Brukes hvis alle eller de fleste kriteriene fra sjekklisten er oppfylt. Dersom noen av kriteriene ikke er oppfylt, må det være veldig lite sannsynlig at studiens konklusjon påvirkes
Middels kvalitet (Noen begrensninger)	Brukes hvis noen av kriteriene fra sjekklisten ikke er oppfylt og/eller der kriteriene ikke er tilfredsstillende beskrevet. Samlet vurdering tilsier at det er lite sannsynlig at studiens konklusjon påvirkes
Lav kvalitet (Alvorlige begrensninger)	Brukes hvis få eller ingen kriterier fra sjekklisten er oppfylt og/eller ikke er tilfredsstillende beskrevet. Samlet vurdering tilsier at det er sannsynlig at studiens konklusjon kan forandres

⁹ Basert på Users' guides to the medical literature. Choosing Evidence Worksheet 1B1 Therapy www.usersguides.org

Vedlegg 4 Evidenstabell HERA

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country Piccart-Gebhart 2005, International, not US</p> <p>Journal NJEM; 353;16;1659-1672</p> <p>ID-number: EORTC-10011 HERA/BIG01-01</p> <p>Title: Phase III Randomised study of trastuzumab in women with HER2 positive primary Breast Cancer</p> <p>Aims: Primary: I) Compare the DFS of women with HER2 positive primary breast cancer treated with Herceptin for 1 year vs. trastuzumab for 2 years vs. standard supportive care.</p>	<p>Study design: International, Intergroup, open-label, randomized phase III study. Patient stratified according to region of the world, age, nodal-status, type of prior chemotherapy, and hormone receptor status together with intention to use endocrine therapy.</p> <p>Intervention: Arm I) Trastuzumab 8 mg/kgbw IV over 90 min on day 1. Courses repeated (6 mg/kgbw) every 3 weeks for up to 1 year in the absence of disease progression or unacceptable toxicity. N= 1693 Arm II) Patients receive trastuzumab as in arm I. Courses repeat every 3 weeks for up to 2 years in the absence of disease progression or unacceptable toxicity. N= 1694 Arm III) Patients receive no trastuzumab. Patients may later receive trastuzumab as in arm I or II. N= 1694</p> <p>Concurrent adjuvant hormonal therapy for ER positive patients allowed. Concurrent tamoxifen allowed</p> <p>Median follow-up: 1 year</p> <p>Inclusion criteria: Females + 18 with one of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 3+ over expression by immunohistochemistry (IHC) ▪ HER2 2+ over expression by IHC and fluorescence in situ 	<p>Results: Interim analysis Arm II vs Arm I:</p> <p>I) DFS: 127 events in trastuzumab group vs. 220 in the observation group, HR 0.54 (95% CI;0.43, 0.67, P < 0.0001)</p> <p>II) OS: 29 deaths in trastuzumab group vs. 37 in the observation group, HR 0.76 (95% CI;0.47,1.23, P = 0.26)</p> <p>IV) Distant recurrence: 89 events in trastuzumab group vs. 171 in the observation group, HR 0.49 (95% CI;0.38, 0.63, P < 0.0001)</p> <p>V) Cardiac events: 1 yr trastuzumab vs. observation: Death: 0 events vs. 1 Severe CHF: 9 (0.54%) events vs.0 Symptomatic CHF, incl. severe CHF: 29 events vs. 1 Decrease in LVEF: 113 events vs. 34</p> <p>VI) Adverse events: 1 yr trastuzumab vs. observation: Patients with grade 3 or 4 event: 132 vs. 75. Patients with at least one serious adverse event: 117 vs. 81. Fatal adverse events: 6 vs. 3 Treatment withdrawals: 143 vs. ---</p> <p>Discontinuation of trastuzumab: Trastuzumab was stopped before the planned one-year treatment among 143 patients (8.5%) for other reasons than relapse:</p>	<p>Comments:</p> <p>Quality of the study: Medium</p>

<p>II) Compare the OS of patients treated with these regimens.</p> <p>III) Compare the relapse free survival of patients treated with these regimens.</p> <p>IV) Compare the distant relapse free survival of patients treated with these regimens.</p> <p>V) Compare the incidence of cardiac dysfunction in patients treated with these regimens.</p> <p>VI) Evaluate safety and tolerability of these regimens in these patients.</p>	<p>hybridization (FISH) with c-erb2 gene</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ c-erb2 gene amplification by FISH <p>Axillary nodes positive or negative</p> <p>Previously treated with at least 3 months or 4 courses of approved neoadjuvant or adjuvant chemotherapy.</p> <p>No prior cumulative dose of doxorubicin more than 160 mg/m² or epirubicin more than 720mg/m²</p> <p>LVEF at least 55% by echocardiography or MUGA</p> <p>No serious cardiac illness</p> <p>No documented CHF</p> <p>No high-risk uncontrolled arrhythmias</p> <p>No angina pectoris requiring antianginal medication</p> <p>No clinically significant valvular disease</p> <p>No evidence of transmural infarction on EKG</p> <p>No poorly controlled hypertension (i.e. systolic higher than 180 or diastolic greater than 100 mm Hg)</p> <p>Observation time: Every 3 months for 2 years, every 6 months for 3 years and then annually thereafter.</p> <p>Outcome:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Disease free survival 2) Overall survival 3) Relapse free survival 4) Distant free survival 5) Cardiac dysfunction 6) Safety and tolerability 	<p>Reasons for discontinuation were: Adverse events: 5.5% Patients refusal: 2.5% Other reasons: 0.5%.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: One year of treatment with trastuzumab after adjuvant chemotherapy significantly improves disease free survival among women with HER-2 positive breast cancer.</p>	
--	---	--	--

Vedlegg 5. Evidenstabell NCCTG-N9831 and NSABP - B31

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country Romond E H et al, 2005, US</p> <p>Journal NJEM.353;16;1673 - 1684</p> <p>ID-number: NCCTG-N9831 and NSABP - B31</p> <p>Title: Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Operable HER-Positive Breast Cancer</p> <p>Aims: Combined results of two trials that compared adjuvant chemotherapy with or without concurrent trastuzumab in women with surgically removed HER-2 positive breast cancer</p> <p>Primary: I) Compare DFS of</p>	<p>Study design: Randomized, multicenter study. Patient stratified according to nodal status, number of positive nodes, and administration of hormonal therapy.</p> <p>Intervention: B-31 Group 1) Doxorubicin (60mg/m²) and cyclophosphamide (600mg/m²) on day 1, repeats every 3 weeks for 4 courses. Followed by 175 mg/m² paclitaxel IV every 3 weeks for four cycles. N = 872 Group 2) The same chemotherapy regimen plus trastuzumab beginning with a loading dose of 4 mg/kgbw given with the first dose of paclitaxel and followed by weekly doses of 2 mg/kg for 51 weeks. (Beginning on May 16, 2003 paclitaxel could also be given weekly for 12 weeks at a dose of 80mg/kg) N = 864</p> <p>N9831 Group A) used the same regimen of doxorubicin and cyclophosphamide as in trial B-31 followed by 12 weekly doses of paclitaxel at a dose of 80mg/m². N =807 Group B) received the same chemotherapy regimen followed by trastuzumab beginning with a loading dose of 4 mg per kg/bw and followed by weekly doses of 2 mg/kg for 51 weeks. N = 981 Group C) received the same chemotherapy regimen plus trastuzumab beginning with a loading dose of 4 mg per kg/bw given with</p>	<p>Results: Interim analysis: Trastuzumab vs. Control.</p> <p>I) DFS: 133 events in trastuzumab group vs. 261 events in control group, HR 0.48 (95% CI; 0.39, 0.59, p < 0.0001)</p> <p>Percentage alive and disease-free: <i>at 3 years:</i> 75.4 in the trastuzumab group and 87.1 in the control group. Absolute difference; 11.8% (95% CI; 8.1%,15.4%) <i>at 4 years:</i> 67.1% in the trastuzumab group and 87.1% in the control group. Absolute difference; 18.2% (95% CI;12.2%,23.7%)</p> <p>II) OS: 62 deaths in trastuzumab vs. 92 in control group HR: 0.67 (95% CI; 0.48, 0.93, P = 0.015)</p> <p>Absolute survival rate: <i>at 3 years :</i> 94.3 in the trastuzumab group and 91.7 in the control group. Absolute difference; 2.5% (95% CI;0.1%,5.0 %) <i>at 4 years :</i> 91.4 % in the trastuzumab group and 86.1% in the control group. Absolute difference; 4.8% (95% CI;0.6%, 9.0 %)</p> <p>III) Distant recurrence: 96 in the trastuzumab group vs. 193 patients in the control group HR: 0. 47 (95% CI; 0.37, 0.61, P < 0.0001)</p> <p>Absolute difference in distant recurrence: <i>at 3 years :</i> 90.4 in the trastuzumab group and 81.5 in the control group.</p>	<p>Comments: The results are based on published results, not presentations on congresses or abstracts</p> <p>Quality of the study: Medium</p>

<p>women with HER2 over expressing node positive or high risk node negative breast cancer treated with these regimens</p>	<p>the first dose of paclitaxel and followed by weekly doses of 2 mg/kg for 51 weeks. N = 808</p> <p>Data from group 1 and group A were combined for comparison with Group 2 and Group C. N = 3351 This joint analysis plan has been developed by NSABP and NCCTG and approved by FDA.</p> <p>Group B was excluded.</p> <p>Median follow-up: 2.0 years (2.4 years in trial B-31 and 1.5 years in N9831)</p> <p>All patients with ER/PR receptor positive tumour were to receive 20 mg tamoxifen per day for five years:</p> <p>N9831: Hormonal therapy after chemotherapy Amended July 19, 2002: any aromatase inhibitor in postmenopausal patients with ER/PR positive tumour.</p> <p>B-31: Tamoxifen initiated on day 1 of first cycle of doxorubicin and cyclophosphamide, until amendment Jan. 14, 2003. Hormonal therapy after chemotherapy and anastrozole treatment permitted</p> <p>Inclusion criteria: Females Initially both trials required patients to have histological proven node-positive disease; N9831, May 2003, patients with high risk node-negative disease were eligible for</p>	<p>Absolute difference; 8.8% (95% CI;5.5%,12.1 %)</p> <p><i>at 4 years</i> : 89.7 % in the trastuzumab group and 73.7% in the control group. Absolute difference;15.9% (95% CI;11.1%,20.8 %)</p> <p>Cardiac events: Trastuzumab vs. control: B-31: Death or severe CHF: 31 (4.1%) vs. 5 (0.8%) N9831 Death or severe CHF: 20 (2.9%) vs. 0 (0.0%)</p> <p>Discontinuation of trastuzumab: Of 1159 patients with an adequate LVEF after doxorubicin and cyclophosphamide treatment with trastuzumab and have completed therapy 364 (31.4%) discontinued before 52 weeks.</p> <p><i>Reasons for discontinuation:</i> Recurrence 22 (1.9%) Asymptomatic decline in LVEF 164 (14.2%) Symptoms of CHF or other cardiac effects 54 (4.7%) Non cardiac adverse events or death 27 (2.3%) Patients initiated discontinuations 70 (6.0%) Other reasons 27 (2.3%)</p> <p>Conclusions as stated by the authors: Trastuzumab combined with paclitaxel after doxorubicin and cyclophosphamide improves outcome among women with surgically removed HER-2 positive breast cancer.</p>	
---	--	--	--

	<p>trial.</p> <p>HER 2 protein of 3+ intensity or gene amplification on FISH normal LVEF No prior MI or CHF or cardiomyopathy No prior arrhythmia or requiring medication No severe conduction abnormality or clinically significant valvular disease No cardiomegaly on chest radiography, left ventricular hypertrophy on echocardiography (B-31 only) No angina pectoris requiring medication No uncontrolled hypertension No clinically significant pericardial effusion (N-9831)</p> <p>Observation time: Every 3 months for 1 year, every 6 months for 4 years and then annually for 15 years or until disease progression.</p> <p>Outcome:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Disease free survival. 2) Overall Survival 3) Time to distant recurrence 4) Death from breast cancer, contralateral breast cancer and other second primary cancers 		
--	---	--	--

Vedlegg 6. Evidenstabell NSABP - B31(Cardiotoxicity)

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country Tan-Chiu E, 2005</p> <p>Journal J Clin Oncol. 23;31; 7811-7819</p> <p>ID-number: NSABP-B-31/ NCT00004067</p> <p>Title: Assessment of Cardiac Dysfunction in a Randomized Trial Comparing Doxorubicin and Cyclophosphamide followed by Paclitaxel with or without trastuzumab as adjuvant therapy in Node-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Overexpressing Breast Cancer: NSABP B-31</p> <p>Aims: I) Compare the cardio toxicity of doxorubicin and cyclophosphamide</p>	<p>Study design: Randomized, multicenter study. Patient stratified according to number of positive nodes, administration of hormonal therapy, surgery/radiotherapy, paclitaxel schedule and participating centre</p> <p>Intervention: <i>Arm I</i>) Doxorubicin (60mg/m²) and Cyclophosphamide (600mg/m²) on day 1, Repeats every 21 days for 4 cycles. Appr. 3 weeks after last course, patient receive paclitaxel (175mg/m²) every 3 weeks for 4 cycles. N = 1024 <i>Arm II</i>) As in <i>Arm I</i> plus weekly trastuzumab starting with the first dose of paclitaxel at a loading dose of 4 mg/kgbw followed by 2 mg/kg for 51 weeks. N = 1019</p> <p>Subsequent to May 16, 2003, paclitaxel could be administered weekly at 80mg/m² for 12 weeks.</p> <p>All patients with hormone receptor positive tumours were to receive tamoxifen for 5 years</p> <p>Inclusion criteria: Female Histologically node-positive HER 2 strongly positive 3+ breast cancer without evidence of metastatic disease LVEF on MUGA \geq lower limit of normal (LLN) No cardiovascular disease that would</p>	<p>Results: Analysis based on all patients accrued as of February 15, 2005 and all cardiac follow-up data received by April 21, 2005</p> <p>Cardio toxicity</p> <p><u>Eligibility and accrual:</u> 1664 (81%) of 2043 enrolled patients are included in the evaluable cohort. 148 (7.2%) patients did not meet post AC cardiac criteria 49 (2.4%) AC treatment info pending 36 (1.7%) pending post AC-MUGA scan 124 (6.1%) did not begin post-AC therapy or no post AC follow-up as of this report</p> <p><u>Cumulative Incidence of Cardiovascular Events (CE)</u> (defined as confirmed class II or IV CHF or possible/probable death) <i>3 years after day 1 of cycle 5:</i> 4.1% in trastuzumab group (95% CI; 2.9%,5.8%) 0.8 % in control group (95% CI;0.3%,1.9%). RR = 5.9 in trastuzumab treated patients versus control (95% CI, 2.3 to 15.3)</p> <p><i>Absolute difference:</i> 3.3% (95% CI = 1.7% – 4.9%)</p> <p>3 of the 31 cases of CHF in arm II occurred more than 1 year after initiation of trastuzumab</p> <p>CHFs were more frequent in older patients and patients with marginal post-AC LVEF.</p> <p><i>Intent to treat 3 year cumulative incidence of CE</i> 3.9% in trastuzumab group (95% CI; 2.8 %, 5.5 %) 1.1 % in control group (95% CI; 0.6 %, 2.3 %).</p>	<p>Comments:</p> <p>Quality of the study: Medium</p>

<p>followed by paclitaxel with or without trastuzumab in women with operable, node – positive breast cancer that over expresses HER2</p>	<p>preclude study participation :</p> <ul style="list-style-type: none"> No angina pectoris or cardiac arrhythmia requiring medication. No severe conduction abnormality or clinical significant valvular disease No cardiomegaly No ventricular hypertrophy No prior myocardial infarction by clinical diagnosis or by EKG or other test No prior CHF No prior cardiomyopathy No poorly controlled hypertension (diastolic greater than 100mm Hg, unless adequately controlled with medication No ventricular hypertrophy on EKG <p>Cardiac Observation: Cardiac history forms were submitted: At trial entry Every 6 months for the first 5 years Yearly thereafter.</p> <p>Outcome:</p> <ul style="list-style-type: none"> 7) Cardio toxicity measured as difference in cardiac events (CE) between arms defined as confirmed class III or IV CHF or possible/probable cardiac death 	<p>Discontinuation of trastuzumab prior to 52 weeks: 102 (14%) asymptomatic decreases in LVEF 31 (4%) symptomatic cardiotoxicity. 14 (2%) toxicity/adverse events 19 (3%) other reasons 31 (4%) patient initiated withdrawals.</p> <p>Discontinuations due to asymptomatic or symptomatic cardiac dysfunction by Quarter in B-31. 1st Q (2%), 2nd Q (8%), 3rd Q (7%), 1st Q (3%),</p> <p>Conclusions as stated by the authors: Administering trastuzumab with paclitaxel after AC increases incidence of congestive heart failure (CHF) and lesser cardiac dysfunction (CD). Potential cardiotoxicity should be carefully considered when discussing benefits and risks of this therapy.</p>	
--	---	--	--

Vedlegg 7. Evidenstabell NCCTG-N9831 (Cardiotoxicity)

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country Perez, 2005, US</p> <p>Journal J Clin Oncol. 22;31; 3700 - 3704</p> <p>ID-number: NCCTG-N9831</p> <p>Title: Effect of Doxorubicin plus cyclophosphamide on Left Ventricular Ejection Fraction in Patients with Breast Cancer in the North Central cancer Treatment Group N9831 Intergroup Adjuvant Trial</p> <p>Aims: To evaluate changes in LVEF after four cycles of adjuvant doxorubicin plus cyclophosphamide (AC) in women with human epidermal growth factor receptor 2-positive (node-positive or node-negative) breast</p>	<p>Study design: Randomized, multicenter study.</p> <p>Intervention: Group A) Doxorubicin (60mg/m²) and cyclophosphamide (600mg/m²) on day 1, repeats every 3 weeks for 4 courses, followed by 12 weekly doses of paclitaxel at a dose of 80mg/m².</p> <p>Group B) received the same chemotherapy regimen followed by trastuzumab beginning with a loading dose of 4 mg per kg/bw and followed by weekly doses of 2 mg/kg for 51 weeks.</p> <p>Group C) received the same chemotherapy regimen plus trastuzumab beginning with a loading dose of 4 mg per kg/bw given with the first dose of paclitaxel and followed by weekly doses of 2 mg/kg for 51 weeks.</p> <p>N = 1766</p> <p>All patients with ER/PR receptor positive tumour receive hormonal therapy.</p> <p>Inclusion criteria: Female Histological confirmed operable adenocarcinoma; Node-positive and High risk node-negative disease. HER 2 defined as HER2 3+ by IHC or FISH LVEF within institutional normal range No prior MI or CHF No clinically significant arrhythmia or</p>	<p>Results: Interim analysis of patients enrolled from May 19, 2001 to July 31, 2003</p> <p>Cardiotoxicity: <i>Eligibility:</i> 1572 (89%) of 1766 enrolled completed AC treatment. 34 patients of these failed to have a LVEF determination after their post AC treatment</p> <p><i>Discontinuation of AC:</i> Reasons for discontinuation of AC: 168 (86.6%) ineligible 26 (13.4%) refusal, adverse events, desire for other treatments</p> <p><i>Changes in LVEF points and LVEF related to LLN:</i> 1458 patients who had their pre-and post AC LVEF measured using the same methodology</p> <p>42 (2.9%) decreased post – AC LVEF> 15% 37 (2.5%) had a decrease of ≤ 15% below the LLN</p> <p>80 patients had their pre-and post AC LVEF measured using different methodology</p> <p>3 (3.8%) had a decrease of ≤ 15% below the LLN</p> <p><i>Grade I or Grade II LVEF Cardiac toxicity:</i> 359 (23.4%) of 1538 patients had either grade I (16.8%) or grade II (6.6%) LVEF cardiac toxicity.</p>	<p>Comments:</p> <p>Quality of the study: Medium</p>

<p>cancer</p>	<p>valvular heart disease requiring medication Patient with uncontrolled hypertension (diastolic greater than 100mm Hg and systolic greater than 200 mm Hg) and clinically significant pericardial effusion were also ineligible</p> <p>Measurements of LVEF: LVEF was measured by echocardiogram or multiple gated acquisition: At trial entry 3 weeks after AC therapy was completed 6 months after registration 9 months after registration 3 months after study completion</p> <p>Observation in main trial: Every 3 months for 1 year, every 6 months for 4 years and then annually for 15 years or until disease progression.</p> <p>Outcome:</p> <p>8) Cardio toxicity: evaluate changes in LVEF after four cycles of adjuvant doxorubicin plus cyclophosphamide (AC) in women with human epidermal growth factor receptor 2-positive (node-positive or node-negative) breast cancer enrolled onto the North Central Treatment Group N9831 Intergroup Adjuvant Trial</p>	<p>Conclusions as stated by the authors: Standard adjuvant AC chemotherapy is associated with frequent decreases in LVEF, which are noted when measured 3 weeks after completion of the fourth cycle. Patients are being observed to determine long term significance of this and the potential impact on subsequent treatment options.</p>	
---------------	--	---	--

Vedlegg 8. Evidenstabell BCIRG006

<i>Study</i>	<i>Study characteristics</i>	<i>Results and conclusions</i>	<i>Comments from the group</i>
<p>Author, year of publication and country Slamon D et al, 2005,</p> <p>Journal Presentation, San Antonio 2005</p> <p>ID-number: UCLA-0102006/BCIRG 006</p> <p>Title: Phase III trial comparing AC-T with AC-TH and with TCH in the adjuvant treatment of HER2 positive early breast cancer patients: First Interim Efficacy Analysis. BCIRG 006 study</p> <p>Aims: I) Compare the disease free survival in the treatment arms II) Compare the overall survival of patients treated with</p>	<p>Study design: Randomized, multicenter study. Patients are stratified according to nodal status and hormonal receptor status.</p> <p>Intervention: Arm I) Doxorubicin (60mg/m²) and cyclophosphamide (600mg/m²) every 3 weeks for 4 courses. Followed by docetaxel (100mg/m²) every 3 weeks for 4 courses. (AC-T) N = 1073</p> <p>Arm II) The same chemotherapy regimen plus trastuzumab and docetaxel (100mg/m²) every 3 weeks for 4 courses. After completion of the last course, patients continue to receive trastuzumab once weekly until 1 year from start of trastuzumab (AC-TH) N = 1074</p> <p>Arm III) Trastuzumab and docetaxel 75mg/m² and either carboplatin or cisplatin. Treatment repeats every 3 weeks for a total of 6 courses. Patients continue to receive trastuzumab once weekly until 1 year from start of trastuzumab (TCH) N = 1075</p> <p>Median follow-up time = 23 months</p> <p>Inclusion criteria: Female Stage T1-3, N0-1, M0 HER 2 –neu gene amplification by FISH No documented myocardial infarction No angina pectoris requiring antianginal treatment No history of CHF</p>	<p>Results: First Interim Efficacy Analysis</p> <p>I) DFS AC-T vs. AC-TH: 77 events in trastuzumab vs. 147 events in control group. HR 0.49, (95% CI;0.37, 0.65, P < 0.0001)</p> <p>AC-T vs. TCH: 98 events in trastuzumab vs. 147 events in control group. HR = 0.61, (95%;CI 0.47, 0.79 P = 0.0002)</p> <p>Percentage alive and disease-free: <i>at 3 years:</i> 77% AC-T group, 86% in AC-TH group and 80% in TCH group. Absolute difference; AC-TH vs AC-T 9% and TCH vs AC-T 3%</p> <p><i>at 4 years:</i> 73% AC-T group, 84% in AC-TH group and 80% in TCH group. Absolute difference; AC-TH vs AC-T 11% and TCH vs AC-T 7%</p> <p>II) OS AC-T vs. AC-TH: 20 events in trastuzumab vs. 36 events in control group. AC-T vs. TCH: 28 events in trastuzumab vs. 36 events in control group.</p> <p>III) Distant recurrence: AC-T vs. AC-TH: 52 events in trastuzumab vs. 113 events in control group. AC-T vs. TCH: 67 events in trastuzumab vs. 113 events in control group.</p>	<p>Comments: Results are based on a presentation Given at San Antonio 2005, not peer reviewed journal</p> <p>Quality of the study: Medium</p>

<p>these regimens. III) Compare the toxic effects (including cardiac) of these regimens. IV) Compare quality of life of patients treated with these regimens V) Compare pathological and molecular markers for predicting efficacy of these regimens in these patients VI) Compare peripheral levels of shed HER2-neu extra cellular domain with fluorescence in situ hybridization in predicting outcome in patients treated with these regimens.</p>	<p>No grade 3 or 4 cardiac arrhythmia No clinical significant valvular heart disease No poorly controlled hypertension (diastolic greater than 100mm Hg) LVEF and EKG normal Cardiomegaly on chest x-ray or ventricular hypertrophy on EKG allowed provided LVEF is at lower limit of normal by MUGA scan or echocardiography within the past 3 months.</p> <p>Observation time: Patients are followed at 1 month, every 3 months for 2 years, every 6 months for 3 years then annually for 5 years.</p> <p>Outcome:</p> <ul style="list-style-type: none"> I)Disease free survival II)Overall survival III)Distant recurrence IV)Toxicity V)Pathological and Molecular Markers 	<p>Haematological Toxicity: No statistically significant higher incidence of haematological toxicities in any of the treatment arms.</p> <p>IV) Cardiac Toxicity:</p> <p>Clinically significant cardiac events AC-T: 10 events=0.95% (95% CI;0.46%,1.74%) AC-TH:25events=2.34% (95% CI;1.52%,3.44%) TCH: 14 events=1.33% (95% CI;0.73% ,2.21%)</p> <p>Decline in LVEF > 10% AC-T: 91 patients = 9% AC-TH:180 patients = 17.3 % TCH: 82 patients = 8%</p> <p>V) Pathologic & Molecular markers Co-amplification of the topoisomerase II alpha gene = 35% of HER2 positive patients.</p> <p>DFS events; AC-T 23/227 (10.1%) AC-TH 13/265 (4.9%) TCH 21/252 (8.3%)</p> <p>Non co-amplified HER2 positive patients = 65%</p> <p>DFS events; AC-T 92/458 (20.1%) AC-TH 45/472 (9.5%) TCH 54/446 (12.1%)</p> <p>Conclusions as stated by the authors: <i>Efficacy:</i> Both AC-TH and TCH, including trastuzumab, statistically improve disease free survival in comparison to AC-T.</p> <p>At this time there is no statistically significant difference between AC-TH and TCH</p>	
--	---	---	--

		<p>At this time there is insufficient information to evaluate the secondary endpoint of the study (overall survival)</p> <p><i>Cardiac Safety:</i> There is a statistically higher incidence of cardiac events in AC-TH (2.62%) versus AC-T(0.86%), but not in TCH (1.04%) vs. AC-T</p> <p>There is also a statistically significant higher incidence of asymptomatic and persistent LVEF declines in AC-TH compared to AC-T and Arm TCH</p> <p>LVEF declines are more sustained with AC regimen (AC-T, and AC-TH) than was previously thought</p> <p><i>Pathologic & Molecular markers</i> Co-amplification of the topoisomerase II alpha gene occurs in 35% of HER2 positive patients and may confer a therapeutic advantage to antracycline based trastuzumab combination regimens</p> <p>HER2 positive patients that are not co-amplified 65% do not appear to have this same benefit, and may be ideal candidates for non antracycline based regimens, thus avoiding potential cardiac toxicity.</p>	
--	--	---	--

Vedlegg 9. Habilitetserklæringer fra utredningsgruppen

Habilitetserklæring fra utredningsgruppen			Redegjørelse for forhold (økonomiske interesser, faglig tilknytning, oppgaver eller verv) som har relevans i henhold prosjektet				
Navn	Arbeidssted	Kommersielle interesser eller bindinger som kan stå i konflikt med en objektiv vurdering av kunnskapsgrunnlaget i prosjektet	Konsulentoppdrag	Aksjer	Honorarer	Forskningsfond	Annet
Professor dr.med. Per Eystein Lønning	Institutt for indremedisin, Universitetet i Bergen, Haukeland Universitetssykehus 5021 Bergen		Har hatt 1 Undervisningsoppdrag for Roche i 2005		10 000,-		
Overlege dr.med. Bjørn Naume	Det norske radiumhospital HF Onkologisk Avdeling, 0310 Oslo	Ingen					Har mottatt støtte til reise/opphold i forbindelse med deltagelse på brystkreft konferanser, gjelder kun SABCS i 2005 fra Roche. Tidligere har Radiumhospitalet betalt alle slike reiser, selv om vi har reist med industrien likevel. Denne praksis er nå endret til at slik reisestøtte aksepteres. Har gjennom den gamle ordningen reist med alle relevante onkologiske firmaer.
Professor dr. med. Jan Norum	Kreftavdelingen, Universitetssykehuset Nord Norge HF 9038 Tromsø	Ingen					
Professor dr.philos. Jan Abel Olsen	Det Medisinske Fakultet, Institutt for Samfunnsmedisin, 9037 Tromsø	Ingen					
Professor dr. med. Erik Wist	Onkologisk avdeling, Ullevål Universitetssykehus 0407 Oslo	Ingen					Var principal investigator for HERA-studien i Norge. Det ble der ytt finansiell støtte til de involverte avdelinger ved UUS. Alt dette er administrert av FUS ved UUS. Det har ikke vært noen direkte økonomisk støtte til undertegnede. Som leder av Norsk Bryst Cancer Gruppe ledet jeg diskusjonen i arbeidsutvalg og styringsgruppemøte som ledet til en enstemmig anbefaling av bruk av trastuzumab i den adjuvante situasjonen