

Medicinrådets protokol for vurdering af larotrectinib til behandling af NTRK- fusion-positiv kræft

Om Medicinrådet

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

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

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

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

Om protokollen

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

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

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	19. februar 2020
Ikrafttrædelsesdato	19. februar 2020
Dokumentnummer	72688
Versionsnummer	1.0

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

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

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

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 19. februar 2020

Indhold

1	Lægemiddelinformationer	3
2	Forkortelser	4
3	Formål	5
4	Baggrund	5
4.1	Nuværende og fremtidige behandling	6
4.2	Larotrectinib	6
5	Kliniske spørgsmål	7
5.1	Klinisk spørgsmål 1	7
5.2	Klinisk spørgsmål 2	8
5.3	Valg af effektmål	8
6	Litteratursøgning	12
7	Databehandling og analyse	13
8	Andre overvejelser	13
9	Referencer	15
10	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	17
11	Versionslog	19
12	Bilag 1	20
13	Bilag 2	22

1 Lægemedelinformationer

Lægemedlets oplysninger	
Handelsnavn	Vittrakvi
Generisk navn	Larotrectinib
Firma	Bayer A/S
ATC-kode	L01XE53
Virkningsmekanisme	Larotrectinib er en tropomyosinreceptorkinase (Trk)-hæmmer, som hindrer neurotrophin-Trk-interaktion og dermed Trk-aktivering. Dette inducerer celledød og hæmning af celledeling i tumorer, som overudtrykker Trk.
Administration/dosis	Kapsel 100 mg to gange dagligt (voksne) eller 100 mg/m ² to gange dagligt (børn). Se afsnit 4.2.
EMA-indikation	<p>“Vittrakvi as monotherapy is indicated for the treatment of adult and paediatric patients with solid tumours that display a Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase (NTRK) gene fusion,</p> <ul style="list-style-type: none"> - who have a disease that is locally advanced, metastatic or where surgical resection is likely to result in severe morbidity, and - who have no satisfactory treatment options”. <p>Godkendelsen er betinget (‘conditional approval’).</p>

2 Forkortelser

AE:	Uønsket hændelse (<i>adverse event</i>)
ARR:	Absolut risikoreduktion
BSC:	<i>Best supportive care</i>
CHMP:	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CI:	Konfidensinterval
CR:	<i>Complete response</i>
CTCAE:	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EORTC	
QLQ-C30:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30</i>
EPAR:	<i>European public assessment report</i>
ESMO:	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FISH:	<i>Flourescence in situ hybridization</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
HR:	<i>Hazard ratio</i>
IHC:	<i>Immunohistochemistry</i>
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
MCBS:	<i>Magnitude of Clinical Benefit Scale</i>
MKRF:	Mindste klinisk relevante forskel
NGS:	<i>Next Generation Sequencing</i>
OR:	Odds ratio (<i>odds ratio</i>)
ORR:	<i>Objective response rate</i> (objektiv responsrate)
OS:	Overlevelse (<i>overall survival</i>)
pCR:	patologisk komplet respons
PFS:	Progressionsfri overlevelse (<i>progression-free survival</i>)
PR	<i>Partiel respons</i>
R0:	komplet resektion
RR:	Relativ risiko
RECIST:	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>

3 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af larotrectinib som mulig standardbehandling af patienter med lokalt avancerede eller metastaserende solide tumorer, som uanset tumortype har fået påvist en genfusion af neurotrofisk tyrosinreceptorkinase (NTRK), og som ikke har andre acceptable behandlingsmuligheder. I protokollen angives en definition af population(er), komparator(er) og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning, samt de metoder der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende larotrectinib modtaget den 22. november 2019.

Protokollen danner grundlag for den endelige ansøgning for vurdering af larotrectinib sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse mellem larotrectinib og placebo eller *best supportive care* (BSC) af både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder (se tabel 1). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen.

4 Baggrund

En solid tumor er en unormal vævsmasse (svulst), som normalt ikke indeholder cyster eller flydende materiale. Faste tumorer kan være benigne (ikke kræft) eller maligne (kræft), hvor sidstnævnte per definition evner at gennemtrænge eller sprede sig til andre dele af kroppen. Kræft inddeles i forskellige typer, afhængig af hvilken celletype kræften udgår fra. Solidt voksende kræfttyper kan overordnet underinddeles i sarkomer (bløddels- og knoglekræft), karcinomer (epitel derivede kræftformer), melanomer (modermærkekræft) og lymfomer (lymfekræft). Leukæmier (blodkræft) danner generelt ikke solide tumorer. For hver af disse overordnede typer af kræft findes yderligere talrige undertyper, baseret på hvilket organ eller væv de udgår fra, og hvilke histopatologiske og eventuelle molekylærbiologiske forandringer der kendetegner kræften. De forskellige kræftformer rammer forskelligt i befolknings- og aldersgrupper og kræver forskellige former for diagnostik og behandling.

Forekomsten af kræft er stigende, og ca. 1/3 af alle danskere vil få kræft i løbet af deres liv. Antallet af nye tilfælde pr. år er ca. 40.000 med en lille overvægt af mænd. Den ældre del af befolkningen står for den største andel af nye kræfttilfælde, således står mænd og kvinder over 60 år for mere end 2/3 af alle nye kræfttilfælde. Lidt over 280.000 nulevende danskere har på et tidspunkt fået konstateret kræft, og 6 ud af 10 kræftpatienter overlever deres sygdom i mindst 5 år [1].

Kræft er sjældent hos børn (under 15 år), men det er den næsthøypigste dødsårsag efter 1-årsalderen. Mindre end 1 % af alle kræfttilfælde forekommer hos børn, og ca. 170 børn får årligt konstateret kræft. Den 5-årige overlevelseshastighed for børn med kræft er på ca. 80 %. Fordelingen af kræfttyperne hos børn er helt anderledes end hos voksne [1]. Voksne får således typisk karcinomer, mens børn høypigst får blodkræft [2].

Neurotrofisk tyrosinkinase (NTRK) er navnet på en gruppe af tre gener, der koder for tyrosinreceptorkinaser (Trk) A, B og C. Trk er afgørende for normale nervecellers udvikling og overlevelse. Genfusioner, der involverer NTRK1, NTRK2 eller NTRK3, medfører ukontrolleret Trk-signalering og dermed tumorvækst [3,4]. NTRK-genfusioner er sjældne og påvises med yderst varierende høypighed på tværs af tumortyper hos både børn og voksne. Herudover er det uvist, om der er geografiske og epidemiologiske forskelle i forekomst af NTRK-genfusioner. I enkelte sjældne kræfttyper såsom infantil fibrosarkom og sekretorisk karcinom i både spytkirtel og bryst påvises NTRK-genfusioner med en frekvens på næsten 100 %. I andre mere høypige kræfttyper i luftveje, fordøjelseskanal, bryst, modermærker og hjerne påvises NTRK-genfusioner med en frekvens på mindre end 5 % [5,6]. For flere af de allerhøypigste kræftformer, herunder lungekræft, tyk- og

endetarmskræft, modermærkekræft og brystkræft, vurderes frekvensen af NTRK-genfusioner dog til at være mellem 0,1-1 % [7].

4.1 Nuværende og fremtidige behandling

Hovedparten af patienter med kræft modtager standardbehandling, som primært afhænger af kræfttype samt stadie, hvor operation med henblik på helbredelse oftest er førstevalg. Når kirurgisk behandling ikke er mulig eller ikke er tilstrækkelig, tilbydes patienterne enten strålebehandling og/eller medicinsk behandling (kemoterapi, targeteret behandling eller immunterapi). Den valgte medicinske behandling afhænger af mange faktorer, herunder hvilken kræfttype, hvor udbredt sygdommen er, samt om kræfttypen eventuelt udtrykker særlige molekyलगenetiske forandringer, hvortil der er udviklet specifikke (targeterede) lægemidler. Herudover skal patienterne være i tilstrækkelig almen tilstand til at kun tåle yderligere behandling. I studier måles almen tilstand ofte med ECOG-performance status [8].

For en lille andel af patienterne med meget sjældne kræftformer findes der ingen etableret standardbehandling. Derudover er der patienter med hyppigere kræftformer, som i løbet af deres behandlingsforløb udtømmer alle standardbehandlingsmuligheder. Disse patienter kan indgå i forsøg med eksperimentel behandling eller få tilbudt lindrende behandling, fremover benævnt 'best supportive care' (BSC).

I modsætning til den traditionelle fremgangsmåde for kræftbehandling, kendetegnet ved i vid udstrækning at være histologi (vævstype)-afhængig, er larotrectinib (se afsnit 4.2) ikke indiceret til én bestemt kræfttype, men til alle tilfælde af solide tumorer med NTRK-fusion (ofte benævnt som 'vævs-/tumor-agnostisk'). Af denne årsag, og fordi larotrectinib er indiceret, når øvrige acceptable muligheder for behandling er udtømte, findes der ikke standardbehandling for de patienter, som kandiderer til behandling med larotrectinib. Derfor kan der heller ikke fastslås et enkelt eller nogle få medicinske behandlingsalternativer til larotrectinib.

4.2 Larotrectinib

Larotrectinib hæmmer tropomyosinreceptorkinaserne (Trks), som er kodet af generne NTRK1, NTRK2 og NTRK3 [6,9,10]. Fusioner af disse gener med forskellige andre gener kan resultere i aktiverede kimære trk-fusionsproteiner, som kan virke som 'onkogene drivere' til fremme af celledeling og overlevelse af tumorceller.

Patienter kan behandles med larotrectinib, hvis de har en NTRK-genfusion i en tumorprøve. Der testes ikke rutinemæssigt for NTRK-genfusion i tumorprøver, og der er ingen klinisk validerede tests eller 'companion diagnostics' tilgængelige til at udføre testen. Man kan både anvende *next-generation sequencing* (NGS), immunhistokemi (IHC) og *flourescence in situ hybridization* (FISH) for at påvise fusioner (se afsnittet 'andre overvejelser').

De anbefalede doser af larotrectinib for voksne og børn med et kropsareal $\geq 1,0 \text{ m}^2$ er 100 mg oralt to gange dagligt. Til børn med et kropsareal $<1,0 \text{ m}^2$: 100 mg/m² oralt to gange dagligt (maksimalt 100 mg pr. dosis). Behandlingen fortsættes indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Startdosis bør reduceres med 50 % hos patienter med moderat eller svær nedsat leverfunktion. Der kan ved forekomst af bivirkninger foretages op til tre dosisreduktioner af 25 mg pr. reduktion (se tabel 1 i produktresumé).

Antallet af patienter, der årligt er kandidater til behandling med larotrectinib i Danmark, er usikkert. Dels findes der ikke tilstrækkelige data for hyppigheden af NTRK-fusion hos danske kræftpatienter, og derudover er larotrectinib først indiceret, når alle øvrige acceptable muligheder for behandling er udtømte. Derfor skal

et estimat af patientantal tage højde for frafald imellem behandlingslinjer på tværs af mange forskellige kræftformer.

En af forudsætningerne for behandling med larotrectinib er, at alle øvrige behandlingsmuligheder er udtømte. I denne sammenhæng henviser fagudvalget til gældende nationale retningslinjer og Medicinrådets behandlingsvejledninger indenfor de forskellige relevante kræftområder.

Fagudvalget skønner, at der årligt er ca. 10.000 danske patienter, som har uhelbredelig kræft [2], og at ca. 1/3 af disse vil udtømme alle acceptable behandlingsmuligheder men stadig være i tilstrækkelig performancestatus til at modtage yderligere behandling. Dette er baseret på et skøn af det typiske antal behandlingslinjer og frafald herimellem. Det er således i denne population af ca. 3.300 kræftpatienter, at man skal identificere de patienter, som kan være kandidater til behandling med larotrectinib.

Fagudvalget tager i sit skøn højde for, at der vil være ganske få patienter med meget sjældne kræftformer, hvor NTRK-genfusionen er hyppig (f.eks. infantil fibrosarkom) samt mange patienter med hyppigere kræfttyper (f.eks. tyk- og endetarmskræft, lungekræft og modernærkekræft), hvoraf kun ganske få (ca. 0,3 %) vil have en NTRK-fusion. Derudover skønner fagudvalget, at der blandt de 1.400 årlige tilfælde af hjernetumorer i Danmark [2] vil være ca. 10 patienter, som kan have gavn af behandlingen. Fagudvalget skønner således samlet, at mellem 10 og 40 patienter årligt kan blive kandidater til behandlingen i Danmark.

Fagudvalget understreger, at der ikke foreligger tilstrækkelige data til at foretage en valid vurdering af antallet af patienter, hvorfor ovenstående skøn er forbundet med væsentlig usikkerhed. Estimatet afhænger tilmed i vid udstrækning af, hvordan screening efter NTRK-fusion implementeres.

Fase-1-enheden på Rigshospitalet deltager i den kliniske afprøvning af larotrectinib. Fagudvalget oplyser, at der siden forsøgsstart i 2016 kun er inkluderet én dansk patient.

Fagudvalget bemærker, at ansøger i den foreløbige ansøgning har estimeret, at ca. 30 patienter årligt kandiderer til behandling med larotrectinib i Danmark. Dette estimat er heller ikke baseret på konkrete data.

5 Kliniske spørgsmål

De kliniske spørgsmål indeholder en specifikation af patientgruppen, interventionen, alternativet/-erne til interventionen og effektmål. De kliniske spørgsmål er udformet, så der skelnes mellem voksne og børn.

Larotrectinib er ikke indiceret til én bestemt kræfttype men til alle tilfælde af solide tumorer med NTRK-fusion, når øvrige acceptable muligheder for behandling er udtømte. Der findes derfor ikke et standardbehandlingsalternativ, og larotrectinib sammenlignes i stedet med placebo eller BSC (se afsnit 6).

Hvis det ikke er muligt at identificere relevante studier, som kan belyse den komparative prognose, vil den kliniske merværdi være vanskelig at kategorisere i henhold til Medicinrådets metoder. Fagudvalget vil i så fald skele til ESMOs vurderingsværktøj *Magnitude of Clinical Benefit Scale* (MCBS – Form 3) [11] i vurderingen af larotrectinib.

5.1 Klinisk spørgsmål 1

Hvad er den kliniske merværdi af larotrectinib til behandling af voksne med NTRK-genfusion-positiv kræft, hvor øvrige acceptable behandlingsmuligheder er udtømte, sammenlignet med placebo?

Population

Patienter ≥ 18 år med lokalfremskreden eller metastatisk kræft med NTRK-fusion, hvor alle øvrige acceptable behandlingsmuligheder er udtømte.

Intervention

Larotrectinib.

Komparator

Placebo.

Effektmål

Se tabel 1. Resultaterne præsenteres både for den samlede patientgruppe og for hver af de inkluderede kræftdiagnoser.

5.2 Klinisk spørgsmål 2

Hvad er den kliniske merværdi af larotrectinib til behandling af børn med NTRK-genfusion-positiv kræft, hvor øvrige acceptable behandlingsmuligheder er udtømte, sammenlignet med placebo?

Population

Patienter < 18 år med lokalfremskreden eller metastatisk kræft med NTRK-fusion, hvor alle øvrige acceptable behandlingsmuligheder er udtømte.

Intervention

Larotrectinib.

Komparator

Placebo.

Effektmål

Se tabel 1. Resultaterne præsenteres både for den samlede patientgruppe og for hver af de inkluderede kræftdiagnoser.

5.3 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, den retningsgivende mindste klinisk relevante forskel, en evt. justeret mindste klinisk relevant forskel og kategori. I forbindelse med justeringen af Medicinrådets metodehåndbog, som trådte i kraft pr. 1. januar 2019, vil absolutte effektforskelle fremover blive kategoriseret ud fra konfidensintervaller (tabel 3, side 29 i metodehåndbogen). Det er derfor nødvendigt at foretage en justering af den mindste klinisk relevante forskel. Den *retningsgivende* mindste klinisk relevante forskel er fremkommet på samme måde som under den gamle metode og afspejler den mindste forskel, som, fagudvalget vurderer, er klinisk relevant. Når lægemidlets værdi for det enkelte effektmål skal kategoriseres, vil grænsen for konfidensintervallet blive sammenholdt med den *justerede* mindste klinisk relevante forskel. Den justerede værdi vil være det halve af den retningsgivende værdi i de tilfælde, hvor et konfidensinterval forventes at være tilgængeligt. Rationalet for denne tilgang er at sikre, at alle værdier i konfidensintervallet ligger tættere på den *retningsgivende MKRF* end på 'ingen forskel' (absolut effektforskel på 0). Eller sagt på en anden måde – alle de sandsynlige værdier for effekten er tættere på en klinisk relevant effekt end på 'ingen effekt'.

For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jf. ansøgningsskemaet. Der ønskes både punktestimer og konfidensintervaller (for de absolutte værdier ønskes dog ikke konfidensintervaller, hvor

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

Som udgangspunkt vil et onkologisk lægemiddel blive vurderet ud fra, om de resulterer i en forbedring på 10 % for effektmål vedr. effekt og livskvalitet samt en reduktion på 10 % for effektmål vedr. alvorlige bivirkninger for at kunne vurdere, om det giver en klinisk merværdi i forhold til nuværende standardbehandling.

Table 1. Oversigt over valgte effektmål. For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel (retningsgivende og evt. justeret) samt indplacering i de tre kategorier ("dødelighed" "livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger" og "ikkealvorlige symptomer og bivirkninger").

Effektmål*	Vigtighed	Effektmålsgruppe	Måleenhed	Retningsgivende mindste klinisk relevante forskel
Overlevelse (OS)	<i>Kritisk</i>	<i>Dødelighed/ overlevelse</i>	Median OS	3 måneder
			OS-rate ved 24 måneder	10 %-point
			Andel patienter med patologisk komplet respons eller radikalt operationsresultat	5 %-point
Livskvalitet	<i>Kritisk</i>	<i>Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	Forskel i gennemsnitlig ændring i EORTC-QLQ-C30 (voksne) eller PedsQL (børn)	10 point (QLQ-C30) 4,5 point (PedsQL)
Objektiv responsrate (ORR)	<i>Vigtig</i>	<i>Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	Gennemgang af ORR fordelt på inkluderede kræftdiagnoser	Narrativ gennemgang
Progressionsfri overlevelse (PFS)	<i>Vigtig</i>	<i>Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	Median PFS eller andel progressionsfri patienter ved 12 mdr.	3 mdr. eller 10 %-point
Uønskede hændelser	<i>Vigtig</i>	<i>Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	Andel patienter, der får én eller flere grad 3-4 AE's	5 %-point
			Kvalitativ gennemgang af uønskede hændelser	Narrativ vurdering

* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid. Desuden ønskes der opgørelser for alle effektmål nævnt i tabellen, dog med undtagelse af bivirkninger, fordelt på hvert af de i larotrectinib-studierne inkluderede kræftdiagnoser.

Kritiske effektmål

Overlevelse

Helbredelse eller forbedret samlet overlevelse (OS) med bedst mulig livskvalitet og mindst mulig toksicitet er det optimale mål for kræftbehandling. For OS anvendes to mål til at vurdere den absolutte effekt: median OS og OS-rate. De to mål supplerer hinanden. Median OS giver svar på, hvornår halvdelen af patientgruppen er død eller forventes at dø. OS-raten giver et estimat for, hvor mange som er i live ved et bestemt tidspunkt. Prognosen for denne gruppe patienter er yderst variabel, da der er tale om vidt forskellige kræfttyper. Overordnet må man dog betragte gruppen som uheldeligt syge med en relativt kort gennemsnitlig restlevetid. Fagudvalget vurderer, at begge effektmål for OS er informative. Fagudvalget ønsker derfor at se

på median OS, som kan belyse, hvorvidt halvdelen af patienterne får en overlevelsesgevinst ved behandling med larotrectinib. Den mindste klinisk relevante forskel (MKRF) fastsættes til 3 måneder. For at belyse, hvorvidt behandlingen resulterer i øget langtidsoverlevelse, ønsker fagudvalget at se på OS-raten ved 2 år, som forventes at være lav (< 20 %) for denne gruppe patienter. Her fastsættes den mindste klinisk relevante forskel til 10 %.

Fagudvalget ønsker, som supplement til ovenstående mål, en opgørelse, som omfatter patienter, som enten får patologisk komplet respons (pCR) eller patienter, hvis tumorsvind betyder, at de kan få fjernet deres tumor komplet med frie resektionsrande ved operation (komplet resektion (R0)). Patologisk komplet respons indebærer i tillæg til komplet radiologisk respons også komplet tumorsvind vurderet på operationspræparatet. Fagudvalget vurderer, at denne andel af patienter vil repræsentere patienter, som er helbredte for deres sygdom og dermed har en nær normal forventet restlevetid. Den mindste klinisk relevante forskel fastsættes til 5 %.

Livskvalitet

Livskvalitet er et afgørende helbredsrelateret mål for den enkelte patient. Hos kræftpatienter kan livskvalitet måles med en række forskellige instrumenter, som omfatter både sygdomsspecifikke og generiske værktøjer. I dette tilfælde vil vurdering af livskvalitet hos voksne blive baseret på European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) [12,13]. QLQ-C30 er et hyppigt anvendt generisk måleredskab, som består af fem funktionsskalaer, tre symptomskalaer og en 'global' livskvalitetsskala. Der anvendes en scoringsskala fra 0-100. Den mindste klinisk relevante forskel baserer sig på en lille ændring, defineret som 10 point på tværs af domæner [14]. For måling af livskvalitet hos børn og unge findes der ligeledes en række validerede værktøjer. I dette tilfælde vil vurdering af livskvalitet hos børn blive baseret på The Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) [15], som kan anvendes til børn og unge i alderen 2-18 år. Testen kan enten besvares af børnene selv eller deres forældre. PedsQL består af fire funktionsskalaer med i alt 23 domæner, hvorfra der kan udregnes dels en psykosocial livskvalitetsscore og en fysisk livskvalitetsscore samt en samlet score. Data transformeres til en scoringsskala fra 0-100. Fagudvalget har fastsat den mindste klinisk relevante forskel til 4,5 point jf. litteraturen [16].

Vigtige effektmål

Objektiv responsrate

Objektiv responsrate (ORR) anvendes til belysning af behandlingsrespons og afspejler interventionens umiddelbare antineoplastiske potentiale. Ved vurdering af ORR kategoriserer man ændringer af tumors størrelse efter påbegyndt behandling, jævnfør standardiserede guidelines (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) version 1.1 [17]). Fagudvalget vurderer, at et væsentligt tumorsvind ofte vil bevirke en reduktion i patientens sygdomsbyrde, og at patienter, som ikke modtager aktiv behandling for praktiske formål, vil have en objektiv responsrate på 0 %.

ORR underinddeles i følgende kategorier:

- Komplet respons (CR): Radiologisk kræftfri. Alle tumorlæsioner er væk, og ingen nye er fremkommet.
- Partielt respons (PR): Mindst 30 %-reduktion af tumorlæsioner sammenlignet med baseline.

Objektiv respons (OR) opnås for en patient, hvis vedkommende er klassificeret som CR eller PR, og objektiv responsrate defineres som CR + PR delt med det samlede patientantal.

Fagudvalget vil vurdere den samlede andel af patienter, som opnår OR, samt andelen af patienter, som opnår CR eller PR. I studierne af larotrectinib er der inkluderet patienter på tværs af mange kræftdiagnoser, og for flere af disse subgrupper indgår der kun ganske få patienter, hvilket medfører betydelig usikkerhed omkring resultaterne. Fagudvalget finder derfor, at det er mest hensigtsmæssigt at foretage en narrativ vurdering af resultaterne for ORR inden for hver enkelt kræftdiagnose. Fagudvalget ønsker, som angivet i tabel 1, resultater fordelt på hvert af de i larotrectinib-studierne inkluderede kræftdiagnoser.

Progressionsfri overlevelse

PFS bliver anvendt til at vurdere, hvor lang tid der går, inden sygdommen udvikler sig. PFS er defineret som tiden fra randomisering til første dokumentation af sygdomsprogression i henhold til Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1 [18] eller dødsfald.

Fagudvalget vurderer, at det er vigtigt for patienterne ikke at have sygdomsprogression i længst mulig tid. Patienter med sygdomsprogression kan have meget generende symptomer, og den aktuelle patientgruppe har ingen efterfølgende behandlingsalternativer. Fagudvalget betragter PFS som et vigtigt effektmål. PFS er i dette tilfælde ikke et surrogat for overlevelse men er derimod et udtryk for fravær eller reduktion af symptomer og for varighed af respons.

Der er væsentlige forskelle i prognose på tværs af forskellige kræfttyper med NTRK-genfusion. Larotrectinib er indiceret til lokalavanceret eller metastatisk kræft, når øvrige acceptable behandlingsmuligheder er udtømte. Derfor vurderer fagudvalget, at patientgruppen generelt vil have en relativt kort tid til sygdomsprogression. På den baggrund fastsættes den mindste klinisk relevante forskel som 3 måneder (vedr. median PFS) eller 10 %-point (vedr. PFS-rate ved 12 måneder). Fagudvalget vil i sin vurdering prioritere effektmålet opgjort som forskel i median PFS over andel patienter, der er progressionsfri efter 12 måneder.

Uønskede hændelser

Forekomst af uønskede hændelser grad 3-4 er et udtryk for alvorlig toksicitet af lægemidlet [19], og disse kan have væsentlig indvirkning på patienternes velbefindende. Da larotrectinib skal anvendes til behandling af uhelbredeligt syge patienter, som forventes at dø af deres sygdom, vurderes det, at uønskede hændelser er et vigtigt effektmål. Fagudvalget ønsker data på nedenstående måleenheder.

Uønskede hændelser grad 3-4

Fagudvalget finder, at forskellen i andelen af patienter, som i løbet af opfølgningstiden oplever en eller flere bivirkninger af grad 3 eller 4, er relevant for vurderingen. Bivirkninger af grad 3-4 er defineret i henhold til National Cancer Institute CTCAE version 4.03 [19].

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

Kvalitativ gennemgang af uønskede hændelser

Ansøger skal indsende en opgørelse for frekvensen af alle uønskede hændelser. Fagudvalget ønsker at foretage en gennemgang af alle uønskede hændelser, der opstår ved behandling med larotrectinib versus komparator med henblik på at vurdere hændelsernes type, håndterbarhed og reversibilitet.

6 Litteratursøgning

Vurderingen af klinisk merværdi baseres som udgangspunkt på data fra peer-reviewede publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs EPAR – public assessment report(s). Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser.

Sekretariatet har på baggrund af den foreløbige ansøgning undersøgt, om der findes et eller flere peer-reviewede publicerede fuldtekstartikler, hvor larotrectinib er sammenlignet direkte med komparator (placebo eller BSC).

Sekretariatet har ikke fundet artikler, som kan anvendes til direkte sammenligning af larotrectinib og placebo eller BSC.

Virksomheden skal derfor søge efter studier, der kan anvendes til en indirekte sammenligning af larotrectinib og placebo eller BSC. Det betyder, at der både skal søges efter primærstudier af larotrectinibs effekt og efter primærstudier af effekten af placebo eller BSC. Til det formål har sekretariatet udarbejdet søgestrengene, som skal anvendes i MEDLINE (via PubMed) og CENTRAL (via Cochrane Library). Søgestrengene kan findes i Bilag 1. Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

Kriterier for udvælgelse af litteratur

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

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

Søgestrategi og studiedesigns: der skal foretages en trinvis søgning efter data vedr. effekten af komparator, som kan tillade en naiv sammenstilling. Der skal først søges efter et eller flere RCTs med en studiepopulation, som i tilstrækkeligt omfang afspejler de patienter, som indgår i udviklingsprogrammet for larotrectinib. Herunder studier, hvor én eller flere af kræftdiagnoserne, som indgår, også er repræsenteret i studierne af larotrectinib. Hvis der ikke findes relevant data fra RCTs søges dernæst efter observationelle studier.

Prioritet søgestrategi

1. RCT-data for patienter med NTRK-fusion (se søgestrengene i Bilag 1)
2. Observationelt data for patienter med NTRK-fusion (se søgestrengene i Bilag 1)
3. RCT-data for patienter uden kendt NTRK-status (se søgestrengene i Bilag 2)

For ovenstående gælder det, at populationen i videst muligt omfang skal svare til studiepopulationen, der indgik i larotrectinibs udviklingsprogram. Findes der ikke relevante RCT-data ved søgning med søgestreng i Bilag 1, gennemgås derpå de observationelle søgeresultater og dernæst anvendes søgestrengene i Bilag 2. Data fra en evt. placebogruppe prioriteres over data for BSC.

7 Databehandling og analyse

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

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

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

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

For effektmål (ORR, SAE, behandlingsstop pga. bivirkninger og ikkealvorlige bivirkninger), hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, vil den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel vil derefter blive beregnet, baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (hvis relativ risiko (RR) = 0,5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risikoreduktion (ARR) = $30 - 30 \times 0,5 = 15$ %-point).

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

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

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

Valget af syntesemåde (meta-analyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

8 Andre overvejelser

Fagudvalget skønner, at datagrundlaget for vurderingen kan være begrænset grundet den vævsagnostiske indikation og designet af de studier, der ligger til grund for EMAs vurdering af larotrectinib [10].

Fagudvalget ønsker en opgørelse, som sammenligner PFS og ORR-data for den behandling, patienterne modtog i behandlingslinjen umiddelbart inden behandling med larotrectinib versus tilsvarende data for behandling med larotrectinib (også kaldet '*Growth modulation index*').

Fagudvalget vurderer, at der er væsentlige udfordringer i relation til hensigtsmæssig screening for NTRK-fusion. Derfor bedes ansøger redegøre for, hvor mange patienter, som det estimeres, skal screenes for at identificere ca. 30 patienter (ansøgers eget skøn for antallet af patienter, der årligt vil kunne behandles med larotrectinib i Danmark), samt et bud på hvilke kræftdiagnoser som bør screenes. Fagudvalget beder også virksomheden oplyse hvilke(n) konkret(e) metode(r) til screening af NTRK-fusion, der vurderes at være bedst, og hvorvidt der evt. skal præ-screenes f.eks. med IHC forud for mere avancerede metoder med højere sensitivitet såsom NGS. Endeligt bør ansøger komme med et bud på, hvornår i udrednings- og/eller behandlingsforløb screening for NTRK-fusion bør foregå.

Ansøger bedes indsende evt. litteratur, som belyser den prognostiske betydning af NTRK-fusion.

9 Referencer

1. Sundhedsdatastyrelsen. Nye kræfttilfælde i Danmark. Cancerregisteret 2017 [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <https://sundhedsdatastyrelsen.dk/da/tal-og-analyser/analyser-og-rapporter/sygdomme/cancerregisteret>
2. Sundhedsstyrelsen. Nye kræfttilfælde i Danmark. 2018;1–84.
3. Chetty R. Neurotrophic tropomyosin or tyrosine receptor kinase (NTRK) genes. *J Clin Pathol*. 2019;72(3):187–90.
4. Martin-Zanca D, Hughes SH, Barbacid M. A human oncogene formed by the fusion of truncated tropomyosin and protein tyrosine kinase sequences. *Nature*. 1986;319(6056):743–8.
5. Drilon A, Nagasubramanian R, Blake JF, Ku N, Tuch BB, Ebata K, et al. A Next-Generation TRK Kinase Inhibitor Overcomes Acquired Resistance to Prior TRK Kinase Inhibition in Patients with TRK Fusion-Positive Solid Tumors. *Cancer Discov*. 2017;7(9):963–72.
6. Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(12):731–47.
7. Okamura R, Boichard A, Kato S, Sicklick JK, Bazhenova L, Kurzrock R. Analysis of NTRK Alterations in Pan-Cancer Adult and Pediatric Malignancies: Implications for NTRK-Targeted Therapeutics. *JCO Precis Oncol*. 2018;(2):1–20.
8. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). ECOG performance status [internet]. ECOG Performance Status. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG); 2018. Tilgængelig fra: <http://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status>
9. Hong DS, Bauer TM, Lee JJ, Dowlati A, Brose MS, Farago AF, et al. Larotrectinib in adult patients with solid tumours: a multi-centre, open-label, phase I dose-escalation study. *Ann Oncol*. 2019;30(2):325–31.
10. CHMP (EMA). Assessment report - Viktrakvi (larotrectinib). 2019.
11. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard J-Y, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2017;28(10):2340–66.
12. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(5):365–76.
13. Polanski J, Jankowska-Polanska B, Rosinczuk J, Chabowski M, Szymanska-Chabowska A. Quality of life of patients with lung cancer. *Onco Targets Ther*. 2016;9:1023–8.
14. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol*. 1998;16(1):139–44.
15. Varni JW, Seid M, Rode CA. The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory. *Med Care*. 1999;37(2):126–39.
16. Varni JW, Limbers C, Burwinkle TM. Literature Review: Health-related Quality of Life Measurement in Pediatric Oncology: Hearing the Voices of the Children. *J Pediatr Psychol*. 2007;32(9):1151–63.
17. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*.

2009;45(2):228–47.

18. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228–47.
19. U.S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE) [internet]. National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program; 2010. s. 1–194. Tilgængelig fra: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf

10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende tværgående kræftlægemidler

Formand	Indstillet af
Lars Henrik Jensen Overlæge	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
Morten Ladekarl Professor, overlæge, dr.med.	Region Nordjylland
Ruta Tuckuviene Overlæge, speciallæge i børneonkologi	Region Nordjylland
Anni Ravnsbæk Jensen Ledende overlæge	Region Midtjylland
Pernille Wendtland Overlæge	Region Midtjylland
Karin Holmskov Hansen Overlæge	Region Syddanmark
Eckhard Schomerus Overlæge (pædiatri)	Region Syddanmark
Karen Julie Gehl Professor, Overlæge, dr.med.	Region Sjælland
Martin Højgaard Afdelingslæge, ph.d.	Region Hovedstaden
Lisa Sengeløv Ledende overlæge, dr.med.	Region Hovedstaden
Troels K. Bergman Overlæge, klinisk lektor (speciallæge i klinisk farmakologi)	DSKF
Torben Steiniche Professor, overlæge, dr.med.	Dansk Patologiselskab
Karsten Nielsen Overlæge, lektor, dr.med.	Dansk Patologiselskab
Simone Møller Hede Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Diana Kristensen Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

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

Sekretariatets arbejdsgruppe:
Hjalte Holm Andersen (projekt- og metodeansvarlig)
Tina Klitmøller Sørensen Agander (projektdeltager)
Ilse Linde (fagudvalgs koordinator)
Kirsten Holdt Henningsen (teamleder)

11 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	19. februar 2020	Godkendt af Medicinrådet.

12 Bilag 1

Søgestreng for identifikation af RCTs og observationelle studier i PubMed. Patienter med NTRK-fusion.

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

#	Søgetermer	Kommentar
1	larotrectinib[nm]	Søgetermer for intervention
2	larotrectinib[tiab] OR Vitrakvi*[tiab] OR ARRY-470[tiab] OR LOXO-101[tiab]	
3	(NTRK[tiab] OR NTRK1[tiab] OR NTRK2[tiab] OR NTRK3[tiab]) AND (fusion[tiab] OR fusions[tiab])	Søgetermer for patienter med NTRK fusion
4	neurotrophin*[tiab] AND (TRK[tiab] OR TRKA[tiab] OR TRKB[tiab] OR TRKC[tiab]) AND (fusion[tiab] OR fusions[tiab])	
5	neurotrophin*[tiab] AND tropomyosin receptor kinase*[tiab] AND (fusion[tiab] OR fusions[tiab])	
6	TRK[tiab] AND (fusion[tiab] OR fusions[tiab]) AND positive[tiab]	
7	TRK[tiab] AND (fusion[tiab] OR fusions[tiab]) AND proteins[tiab]	
8	TRK[tiab] AND (fusion[tiab] OR fusions[tiab]) AND (cancer[tiab] OR cancers[tiab])	
9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	
10	Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR Letter[pt] OR Guideline[pt] OR Review[pt] OR Systematic Review[pt] OR case report[ti] OR review[ti]	Eksklusion af ikke relevante publikationstyper
11	#9 NOT #10	
12	(Randomized Controlled Trial[pt] OR Controlled Clinical Trial[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR Clinical Trials as Topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]) NOT (Animals[mh] NOT Humans [mh])	RCT filter
13	#11 AND #12	Endelig søgning RCT
14	Observational Study[pt] OR Epidemiologic Studies[mh:noexp] OR Case Control Studies[mh] OR Cohort Studies[mh] OR Cross-Sectional Studies[mh]	Søgefilter til identifikation af observationelle studier
15	observational[tiab] OR case control[tiab] OR cohort[tiab] OR cohorts[tiab] OR follow-up[tiab] OR longitudinal[tiab] OR prospective[tiab] OR retrospective[tiab] OR cross sectional[tiab]	
16	#14 OR #15	
17	#11 AND #16	Endelig søgning på observationelle studier inkl. eksklusion af tidligere screenede RCTs
18	#17 NOT #13	

Søgestreng for identifikation af RCTs og observationelle studier i CENTRAL (Cochrane Library). Patienter med NTRK-fusion.

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

#	Søgetermer	Kommentar
1	larotrectinib:kw	Søgetermer for intervention
2	(larotrectinib OR "ARRY 470" OR "LOXO 101"):ti,ab	
3	((NTRK OR NTRK1 OR NTRK2 OR NTRK3) NEAR/5 (fusion OR fusions)):ti,ab	
4	neurotrophi*:ti,ab AND (TRK OR TRKA OR TRKB OR TRKC):ti,ab AND (fusion OR fusions):ti,ab	
5	neurotrophi*:ti,ab AND (tropomyosin NEXT receptor NEXT kinase*):ti,ab AND (fusion OR fusions):ti,ab	
6	TRK:ti,ab AND (fusion OR fusions):ti,ab AND positive:ti,ab	
7	TRK:ti,ab AND (fusion OR fusions):ti,ab AND proteins:ti,ab	
8	TRK:ti,ab AND (fusion OR fusions):ti,ab AND (cancer OR cancers):ti,ab	
9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	
10	("conference abstract" OR review):pt	Eksklusion af ikke relevante publikationstyper
11	NCT*:au	
12	("clinicaltrials.gov" OR trialsearch):so	
13	#10 OR #11 OR #12	
14	#9 NOT #13	Endelig søgning

13 Bilag 2

Søgestreng for identifikation af RCTs i PubMed. Patienter med ukendt NTRK-status.

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

#	Søgetermer	Kommentar
1	solid[ti] AND (tumor[ti] OR tumors[ti] OR tumour[ti] OR tumours[ti])	Søgetermer for tumortyper
2	(soft tissue[ti] OR soft-part[ti] OR connective tissue[ti]) AND (sarcoma[ti] OR sarcomas[ti] OR cancer[ti] OR cancers[ti])	
3	angiosarcoma[ti] OR hemangiosarcoma[ti] OR chondrosarcoma[ti] OR fibromyxosarcoma[ti] OR fibrosarcoma[ti] OR infantile fibrosarcoma[ti] OR myxofibrosarcoma[ti] OR leiomyosarcoma[ti] OR liposarcoma[ti] OR malignant mesenchymoma[ti] OR malignant mesenchymal tumor[ti] OR neurofibrosarcoma[ti] OR rhabdomyosarcoma[ti] OR synovial sarcoma[ti] OR spindle cell sarcoma[ti]	
4	bone cancer[ti] OR bone sarcoma[ti] OR Ewing sarcoma[ti] OR osteosarcoma[ti]	
5	MASC[ti] OR mammary analogue secretory carcinoma[ti]	
6	(salivary[ti] OR parotid[ti] OR submandibular[ti] OR sublingual[ti]) AND (gland[ti] OR glands[ti]) AND (masc[ti] OR cancer[ti] OR carcinoma[ti] OR adenocarcinoma[ti])	
7	(bowel[ti] OR colon[ti] OR colonic[ti] OR colorectal[ti] OR rectal[ti] OR rectum[ti] OR sigmoid[ti] OR intestinal[ti]) AND (cancer[ti] OR carcinoma[ti] OR adenocarcinoma[ti])	
8	(thyroid[ti] OR parathyroid[ti]) AND (cancer[ti] OR carcinoma[ti] OR adenocarcinoma[ti])	
9	gastrointestinal stromal[ti] AND (tumor[ti] OR tumour[ti] OR tumors[ti] OR tumours[ti])	
10	GIST[ti]	
11	lung[ti] AND (adenocarcinoma[ti] OR carcinoma[ti])	
12	NSCLC[ti] OR non-small cell lung cancer[ti] OR nonsmall cell lung cancer[ti]	
13	melanoma[ti]	
14	cholangiocarcinoma[ti]	
15	(bile duct*[ti] OR biliary duct*[ti]) AND (carcinoma[ti] OR cancer[ti])	
16	(appendiceal[ti] OR appendix[ti]) AND (cancer[ti] OR carcinoma[ti])	
17	breast[ti] AND secretory[ti] AND (carcinoma[ti] OR carcinomas[ti])	
18	congenital mesoblastic nephroma[ti]	
19	(pancreatic[ti] OR pancreas[ti]) AND (cancer[ti] OR carcinoma[ti] OR adenocarcinoma[ti])	
20	primary[ti] AND (CNS[ti] OR central nervous system[ti] OR brain[ti]) AND (cancer[ti] OR tumour[ti] OR tumor[ti] OR lymphoma[ti])	
21	glioblastoma[ti] OR glioma[ti] OR astrocytoma[ti] OR oligodendroglioma[ti] OR primary cerebral lymphoma[ti]	

22	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	
23	metastatic[ti] OR metastasis[ti] OR metastases[ti] OR advanced[ti] OR recurrent[ti] OR refractory[ti]	Søgetermer for avanceret/metastatisk sygdom
24	treatment resistant[tiab] OR treatment resistance[tiab] OR chemotherapy resistant[tiab]	Søgetermer for patientstadiet
25	incurable[tiab] OR "no cure"[tiab] OR untreatable[tiab]	
26	late stage[tiab]	
27	Terminally Ill[mh] OR Terminal Care[mh] OR (terminal[tiab] NOT terminal half-life[tiab]) OR terminally[tiab]	
28	best supportive care[tiab] OR active supportive care[tiab] OR optimal supportive care[tiab] OR supportive care alone[tiab] OR supportive care only[tiab]	
29	symptomatic treatment[tiab] OR symptomatic therapy[tiab] OR experimental treatment[tiab] OR late-line[tiab]	
30	Palliative Care[mh] OR palliation[tiab] OR palliative[tiab] OR palliatively[tiab]	
31	eol care[tiab] OR end of life[tiab]	
32	#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31	
33	#22 AND #23 AND #32	
34	(Randomized Controlled Trial[pt] OR Controlled Clinical Trial[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR randomly[tiab] OR trial[ti]) NOT (Animals[mh] NOT Humans [mh])	RCT filter
35	English[la]	Sproglig afgrænsning
36	#33 AND #34 AND #35	
37	Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR Guideline[pt] OR Letter[pt] OR Meta-Analysis[pt] OR News[pt] OR Observational Study[pt] OR Review[pt] OR Systematic Review[pt] OR case report[ti] OR meta-analysis[tiab] OR review[ti] OR Retrospective Studies[mh] OR retrospective[ti] OR systematic review[tiab]	Eksklusion af irrelevante publikationstyper
38	#36 NOT #37	Endelig søgning

Søgestreng for identifikation af RCTs i CENTRAL (referencer fra Embase). Patienter med ukendt NTRK-status.

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

#	Søgetermer	Kommentar
1	solid:ti AND (tumor OR tumors OR tumour OR tumours):ti	Søgetermer for tumortyper
2	(soft tissue OR soft-part OR connective tissue):ti AND (sarcoma OR sarcomas OR cancer OR cancers):ti	
3	(angiosarcoma OR hemangiosarcoma OR chondrosarcoma OR fibromyxosarcoma OR fibrosarcoma OR infantile fibrosarcoma OR myxofibrosarcoma OR leiomyosarcoma OR liposarcoma OR "malignant mesenchymoma" OR "malignant mesenchymal tumor" OR	

	neurofibrosarcoma OR rhabdomyosarcoma OR synovial next sarcoma OR spindle next cell next sarcoma):ti	
4	(bone next cancer OR bone next sarcoma OR "Ewing sarcoma" OR osteosarcoma):ti	
5	(MASC OR "mammary analogue secretory carcinoma"):ti	
6	(salivary OR parotid OR submandibular OR sublingual):ti AND (gland OR glands):ti AND (masc OR cancer OR carcinoma OR adenocarcinoma):ti	
7	(bowel OR colon OR colonic OR colorectal OR rectal OR rectum OR sigmoid OR intestinal):ti AND (cancer OR carcinoma OR adenocarcinoma):ti	
8	(thyroid OR parathyroid):ti AND (cancer OR carcinoma OR adenocarcinoma):ti	
9	"gastrointestinal stromal":ti AND (tumor OR tumour OR tumors OR tumours):ti	
10	GIST:ti	
11	lung:ti AND (adenocarcinoma OR carcinoma):ti	
12	(NSCLC OR "non-small cell lung cancer" OR "nonsmall cell lung cancer"):ti	
13	melanoma:ti	
14	cholangiocarcinoma:ti	
15	(bile next duct* OR biliary next duct*):ti AND (carcinoma OR cancer):ti	
16	(appendiceal OR appendix):ti AND (cancer OR carcinoma):ti	
17	breast:ti AND secretory:ti AND (carcinoma OR carcinomas):ti	
18	congenital next mesoblastic next nephroma:ti	
19	(pancreatic OR pancreas):ti AND (cancer OR carcinoma OR adenocarcinoma):ti	
20	primary:ti AND (CNS OR "central nervous system" OR brain):ti AND (cancer OR tumour OR tumor OR lymphoma):ti	
21	(glioblastoma OR glioma OR astrocytoma OR oligodendroglioma OR "primary cerebral lymphoma"):ti	
22	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	
23	(metastatic OR metastasis OR metastases OR advanced OR recurrent OR refractory):ti	Søgetermer for avanceret/metastatisk sygdom
24	((treatment OR chemotherapy) next (resistant OR resistance)):ti,ab	Søgetermer for patientstadie
25	(incurable OR "no cure" OR untreatable):ti,ab	
26	late-stage:ti,ab	
27	("Terminally Ill" OR "Terminal Care" OR "terminal disease"):kw OR (terminal OR terminally):ti,ab	
28	("best supportive care" OR "active supportive care" OR "optimal supportive care" OR "supportive care alone" OR "supportive care only"):ti,ab	
29	((symptomatic OR experimental) next (treatment OR therapy)):ti,ab OR "late-line":ti,ab	
30	(palliation OR palliative OR palliatively):ti,ab,kw	
31	("eol care" OR "end of life"):ti,ab	
32	#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31	
33	#22 AND #23 AND #32	

34	("conference abstract" OR review OR meta-analysis):pt	Eksklusion af irrelevante publikationstyper
35	NCT*:au	
36	("clinicaltrials.gov" or trialsearch):so	
37	(abstract OR review):ti	
38	#34 OR #35 OR #36 OR #37	
39	#33 NOT #38	Afgrensning til poster fra Embase
40	Embase:an NOT Pubmed:an	
41	#39 AND #40	Endelig søgning