

Medicinrådets protokol for vurdering vedrørende selpercatinib til behandling af RET-forandret kræft i skjoldbruskkirtlen eller ikke-småcellet lungekræft



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

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

Om protokollen

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

Protokollen er udarbejdet med udgangspunkt i *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder, og den ansøgende virksomheds foreløbige ansøgning, der fortæller, hvilke data der findes for lægemidlet.

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

Dokumentoplysninger

| | |
|-------------------------|-----------------|
| Godkendelsesdato | 3. februar 2021 |
|-------------------------|-----------------|

| | |
|-----------------------|--------|
| Dokumentnummer | 105531 |
|-----------------------|--------|

| | |
|-----------------------|-----|
| Versionsnummer | 1.0 |
|-----------------------|-----|



Indholdsfortegnelse

| | | |
|------------|---|-----------|
| 1. | Begreber og forkortelser..... | 4 |
| 2. | Introduktion | 6 |
| 2.1 | RET-mutation og -fusioner samt kræft i skjoldbruskkirtlen og ikke-småcellet lungekræft..... | 6 |
| 2.2 | Selpercatinib | 7 |
| 2.3 | Nuværende behandling | 8 |
| 3. | Kliniske spørgsmål | 10 |
| 3.1 | Klinisk spørgsmål 1..... | 10 |
| 3.2 | Klinisk spørgsmål 2..... | 11 |
| 3.3 | Klinisk spørgsmål 3..... | 11 |
| 3.4 | Klinisk spørgsmål 4..... | 11 |
| 3.5 | Effektmaal | 12 |
| 3.5.1 | Kritiske effektmaal | 13 |
| 3.5.2 | Vigtige effektmaal | 14 |
| 4. | Litteratursøgning | 16 |
| 5. | Den endelige ansøgning..... | 18 |
| 6. | Evidensens kvalitet | 21 |
| 7. | Andre overvejelser | 21 |
| 8. | Relation til behandlingsvejledning..... | 21 |
| 9. | Referencer | 22 |
| 10. | Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet | 24 |
| 11. | Versionslog | 26 |
| 12. | Bilag..... | 27 |
| | Bilag 1: Søgestrengene | 27 |



© Medicinrådet, 2021
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 3. februar 2021



1. Begreber og forkortelser

| | |
|-----------------------|---|
| ALK: | Anaplastisk lymfomkinase |
| CNS: | Centralnervesystemet |
| CR: | Komplet respons (<i>Complete response</i>) |
| EMA: | Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>) |
| EPAR: | <i>European Public Assessment Report</i> |
| EGFR: | <i>Epidermal growth factor receptor</i> |
| EORTC-QLQ C30: | <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30</i> |
| EUnetHTA: | <i>European Network for Health Technology Assessment</i> |
| FDA: | <i>The Food and Drug Administration</i> |
| FINOSE: | Finland, Norge og Sveriges samarbejde om medicinske teknologivurderinger |
| GRADE: | System til at vurdere evidens (<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>) |
| HTA: | Medicinsk teknologivurdering (<i>Health Technology Assessment</i>) |
| IQWiG: | <i>The Institute for Quality and Efficiency in Healthcare</i> |
| ITT: | <i>Intention to treat</i> |
| MKRF: | Mindste klinisk relevante forskel |
| NICE: | <i>The National Institute for Health and Care Excellence</i> |
| NSCLC: | Ikke-småcellet lungekræft (<i>Non-small-cell lung cancer</i>) |
| ORR: | Objektiv responsrate |
| OS: | Samlet overlevelse (<i>Overall survival</i>) |
| PR: | Partielt respons (<i>Partial response</i>) |
| PD-L1: | <i>Programmed death-ligand 1</i> |
| PFS: | Progressionsfri overlevelse |
| PICO: | Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparison and Outcome</i>) |
| PP: | <i>Per Protocol</i> |
| RECIST: | <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> |



- RET:** *Rearranged during transfection*
- ROS1:** *ROS proto-onkogene 1 receptor tyrosinkinase*
- RR:** Relativ risiko
- SMD:** *Standardized Mean Difference*



2. Introduktion

Protokollen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en foreløbig ansøgning fra Eli Lilly, som ønsker, at Medicinrådet vurderer selpercatinib (Retsevmo) til avanceret RET-muteret medullær kræft i skjoldbruskkirtlen, avanceret RET-fusion-positiv kræft i skjoldbruskkirtlen og uheldelig RET-fusion-positiv ikke-småcellet lungekræft (NSCLC). Medicinrådet modtog den foreløbige ansøgning den 16. november 2020. Eli Lilly fik forhåndsgodkendelse (positive opinion) i EMA den 11. december 2020.

2.1 RET-mutation og -fusioner samt kræft i skjoldbruskkirtlen og ikke-småcellet lungekræft

RET-mutationer og -fusioner

Forandringer i genet *Rearranged during transfection* (RET) ses i forskellige kræftformer bl.a. i skjoldbruskkirtel og lunger. RET-genet koder for en tyrosinkinaserceptor, som har en vigtig rolle i udviklingen i flere væv [1]. RET-mutationer og RET-fusioner repræsenterer to forskellige mekanismer for forandringer i og medfølgende overaktivering af RET-proteinet. Begge kan medføre en overekspression af RET-onkoproteiner, der kan virke som onkogen driver [1].

RET-mutationer er hyppigst i medullær kræft i skjoldbruskkirtlen, mens RET-fusioner er hyppigst ved papillær kræft i skjoldbruskkirtlen og forskellige former for lungekræft [2]. Samlet set ses RET-forandringer i ca. 0,5-2 % af tumorvæv på tværs af kræftformer [2-4], og i disse tumorer repræsenterer det overaktive RET-protein en genetisk forandring, man kan målrette behandling imod.

Kræft i skjoldbruskkirtlen

Antallet af nye tilfælde af kræft i skjoldbruskkirtlen i Danmark var i 2019 ca. 420. Omkring en tredjedel havde kræft i stadie III-IV [5]. Generelt er prognosen god med 5-årsoverlevelser omkring 80-95 %. Dette er dog meget afhængigt af den histologiske (mikroskopisk anatomi) undertype og stadie på diagnosetidspunktet [6].

Fokus i denne protokol er på papillære og medullære carcinomer, da langt størstedelen af patienter med RET-forandring har en af disse tumorer. Den hyppigst forekommende histologi er papillært karcinom, der udgår fra follikelepitelcellerne og udgør omkring to tredjedele af alle tilfælde. Papillært karcinom udgør, sammen med follikulært karcinom, de differentierede former for kræft i skjoldbruskkirtlen (ca. 85-90 % af alle tilfælde). Derudover udgør udifferentierede og anaplastiske carcinomer omkring 5 % af tilfældene, mens de resterende ca. 7 % udgår fra de parafollikulære celler (C-celler) og betegnes medullært karcinom [6]. RET-forandringer er hyppigt forekommende i sporadisk medullært karcinom (ca. 60 %) og familiært medullært karcinom (100 %) [7], mindre hyppigt i differentieret skjoldbruskkirtel karcinom (10 %) og meget sjældent i andre histologier [1,2]. Det anslås, at der i Danmark vil være omkring 10 – 20 nydiagnosticerede patienter årligt med RET-forandret kræft i skjoldbruskkirtlen.



De generelt gode prognoser for kræft i skjoldbruskkirtlen skyldes til dels, at patienterne kun udvikler fjernmetastaser i 4-15 % af tilfældene [8]. Ved lokalt avanceret eller metastatisk sygdom ses en 5-årsoverlevelse omkring 40 – 80 % afhængig af den underliggende histologi. Prognosen kan dog være påvirket yderligere i negativ retning ved medullært karcinom ved den ikke-arvelige form for RET-forandring [7,9]. Det vides ikke, om udviklingen af fjernmetastaser er mere hyppig ved RET-forandrede tumorer i skjoldbruskkirtlen. Det totale antal patienter om året vil dog, uanset hvad, være lavt. Fagudvalget forventer, at omkring henholdsvis 1 patient (differentieret) og 7 patienter (medullært) om året vil udvikle RET-forandret lokalt avanceret eller metastatisk kræft i skjoldbruskkirtlen.

Ikke-småcellet lungekræft

Omtrent 4.600 danskere diagnosticeres årligt med lungekræft, og dermed er lungekræft en af de hyppigst forekommende kræftsygdomme i Danmark [10,11]. I slutningen af 2016 levede knap 11.151 personer med lungekræft, mens cirka 3.700 personer årligt dør af lungekræft [11]. Af de diagnosticerede har ca. 80 – 85 % ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) [12]. NSCLC inddeles i planocellulære (ca. 25 %) og ikke-planocellulære tumorer (ca. 75 %).

Omkring 55 % af alle patienter har spredning til ikke-regionale lymfeknuder og/eller fjernmetastaser ved diagnositidspunktet, hvilket betegnes uhelbredelig NSCLC [12]. Den seneste årsrapport fra Dansk Lunge Cancer Register viser, at 1-årsoverlevelseshraten for patienter med lungekræft udredt i 2017 uanset stadie var 51,4 %, mens 5-årsoverlevelsen for patienter udredt i 2013 var 15,9 % [12].

NSCLC kan drives af forskellige onkogene mutationer, bl.a. aktiverende *epidermal growth factor receptor* (EGFR)-mutationer samt anaplastisk lymfomkinase (ALK)-translokationer [13]. En tredje mutation, som er fundet hos 0,9-2 % af patienter med lungekræft, er translokationer, som involverer genet ROS proto-onkogene 1 receptor tyrosinkinase (ROS1) [14]. RET-forandringer er hovedsageligt fundet i ikke-planocellulær NSCLC (ca. 1-5 %), men findes også i andre histologier [2,15,16]. Både EGFR- og ALK-ændringer kan co-eksistere med RET-forandringer i NSCLC, dog begge med lav sandsynlighed (1-3 % af RET-forandrede) [2]. Derfor vil hovedparten af patienter med diagnosticeret RET-forandring ikke samtidig have targeterbare EGFR- eller ALK-ændringer. Det er et fællestræk for forandringerne, at de hyppigt er årsag til NSCLC i patienter, der hverken er tidligere eller nuværende rygere [17,18] Fagudvalget forventer, at 20-30 patienter årligt vil udvikle uhelbredelig RET-forandret NSCLC, og langt størstedelen af disse vil have ikke-planocellulær-NSCLC.

2.2 Selpercatinib

Selpercatinib (Retsevmo) er en selektiv hæmmer af RET-proteinet. Selpercatinib hæmmer derved tyrosinkinaseaktiviteten i væv, der udtrykker RET-protein, hvilket forårsager en hæmning af cellevækst i det targeterede væv. Der ansøges aktuelt hos EMA og Medicinrådet om indikationerne:



- Voksne med avanceret RET-fusion-positiv kræft i skjoldbruskkirtlen, der kræver systemisk behandling, og som er progredieret efter behandling med en multikinasehæmmer.
- Voksne og børn ≥ 12 år med avanceret RET-muteret medullær kræft i skjoldbruskkirtlen, som kræver systemisk behandling, og som tidligere er behandlet med cabozantinib og/eller vandetanib.
- Voksne med avanceret RET-fusion-positiv ikke-småcellet lungekræft, som kræver systemisk behandling efter tidligere behandling med immunterapi og/eller platinbaseret kemoterapi.

Dosering af selpercatinib forventes at være ens for de tre indikationer og er afhængig af, om patienten vejer over eller under 50 kg. Ved vægt under 50 kg er dosis 120 mg oralt to gange dagligt. Ved vægt over 50 kg er dosis 160 mg oralt to gange dagligt. Selpercatinib er hovedsageligt undersøgt i voksne patienter. Dog er det vist, at den systemiske eksponering i børn over 12 år ikke afviger fra eksponeringen i voksne [19].

2.3 Nuværende behandling

Den nuværende behandling for henholdsvis papillær skjoldbruskkirtelkræft, medullær skjoldbruskkirtelkræft og ikke-småcellet lungekræft er beskrevet i de følgende afsnit.

Papillær skjoldbruskkirtelkræft

Standardbehandlingen for papillær skjoldbruskkirtelkræft er kirurgisk resektion (total thyroidektomi). Dette efterfølges af behandling med radioaktivt jod til patienter med et mere fremskredent stadie (vævsinfiltration, residual tumor efter operation eller bestemte aggressive tumortyper) [6]. Patienterne behandles efterfølgende med skjoldbruskkirtelhormon (T4 og T3) for at erstatte den normale produktion af disse, typisk i en højere dosis for at undertrykke stimulation af eventuelt tilbageværende tumorceller, hvilket kan reducere risikoen for tilbagefald.

En lille del af patienterne udvikler jod-refraktær metastatisk sygdom, som betragtes som uhelbredelig. Hos disse vurderes behovet for systemisk antineoplastisk behandling med tyrosinkinasehæmmere. Ifølge DATHYRCA-gruppens behandlingsvejledning behandles disse med lenvatinib i første linje, og efter progression behandles med sorafenib eller vandetanib [6]. Alle tre lægemidler har vist at kunne forlænge den progressionsfri overlevelse med 5-12 måneder [20-22]. De patienter, der tilbydes dette, har progredierende metastatisk sygdom, som er symptomatisk og/eller med truende metastatiske manifestationer, der ikke kan kontrolleres med lokal behandling.

Medullær skjoldbruskkirtelkræft

Standardbehandlingen for medullær skjoldbruskkirtelkræft afviger fra behandlingen for differentieret skjoldbruskkirtelkræft [6]. Der bliver altid udført komplet thyroidektomi, og ofte fjernes også lymfeknuder, da der er stor risiko for lymfeknudemetastaser. I nogle tilfælde gives postoperativ strålebehandling, afhængig af operationsresultatet.

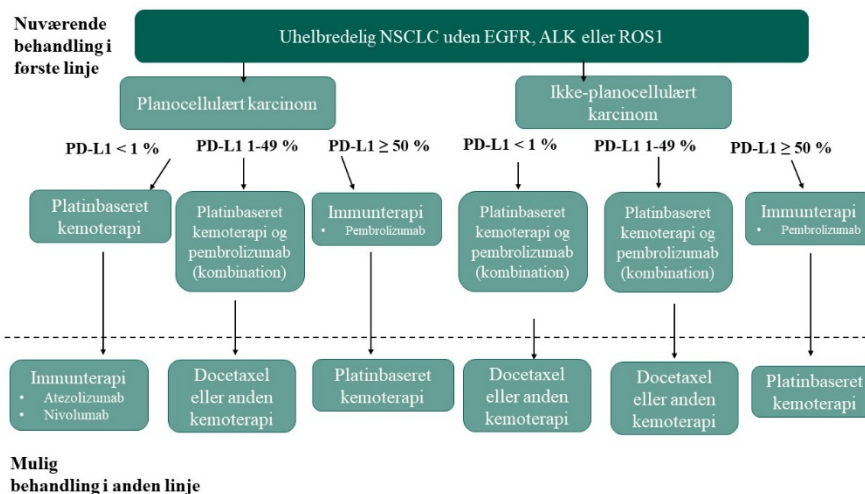
En del af patienterne oplever dog tilbagefald af sygdommen med risiko for at udvikle uhelbredelig metastaserende medullær skjoldbruskkirtelkræft. Behandlingen af disse er



afhængig af patientens symptomer, samt i hvilket væv metastaserne er lokaliseret. De fleste af disse patienter modtager i dansk klinisk praksis systemisk antineoplastisk behandling med tyrosinkinasehæmmere, vandetanib i første linje efterfulgt af cabozantinib i anden linje [6]. Disse har begge vist at kunne forlænge den progressionsfri overlevelse med 7-10 måneder [23,24].

Ikke-småcellet lungekræft

Behandlingsmålet for patienter med uheldredelig NSCLC er symptomlindring og levetidsforlængelse. Patienter med uheldredelig NSCLC kan få forskellige typer behandling afhængig af tumorkarakteristika. Targeteret behandling er første prioritet for patienter med aktiverende EGFR-mutation eller ALK-translokation. Patienter uden en targeterbar mutation behandles i første linje enten med platinbaseret kemoterapi eller pembrolizumab, der hæmmer bindingen mellem *programmed death-ligand 1* (PD-L1) og dets receptor (check-point inhibitor immunterapi) eller med en kombination af de to modaliteter. Valget af behandling er afhængigt af PD-L1-ekspression og histologisk type af tumoren (planocellulær eller ikke-planocellulær). Patienter med PD-L1-ekspression $\geq 50\%$ behandles med pembrolizumab monoterapi, uanset histologi. Patienter med PD-L1-ekspression på 1-49% (uanset histologi) behandles med enten pembrolizumab i kombination med kemoterapi eller platinbaseret kemoterapi, hvis de har for dårlig almen tilstand eller kontraindikationer til kombinationsbehandlingen. Patienter med planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression $< 1\%$ behandles med platinbaseret kemoterapi, mens patienter med ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1 ekspression $< 1\%$ kan behandles med pembrolizumab i kombination med platin-baseret kemoterapi. Behandlingen i anden linje er afhængig af, hvad patienten har modtaget i første linje. De mulige behandlinger for uheldredelig NSCLC er skitseret i figuren nedenfor.



Figur 2-1- Oversigt over anbefalede førstelinjehandlinger for uheldredelig ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) uden aktiverende EGFR-, ALK- eller ROS1-forandringer samt mulige behandlinger efter progression fra første linje. Figuren er modificeret fra Medicinrådets behandlingsvejledning for uheldredelig ikke-småcellet lungekræft [13]. Behandlingsalgoritmerne er udtryk for Medicinrådets anbefalinger efter Rådsmødet 27. januar 2021 og kan ændres.



3. Kliniske spørgsmål

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

Fagudvalget har formuleret fire kliniske spørgsmål. Dette skyldes, at selpercatinib har tre forskellige indikationer, samt at indikationen vedr. NSCLC opdeles i to spørgsmål. Da langt størstedelen af patienterne med RET-forandret NSCLC vil have ikke-planocellulær histologi, bliver der kun stillet kliniske spørgsmål til disse. Førstelinjebehandlingen af ikke-planocellulær NSCLC er afhængig af PD-L1-ekspression, hvilket har betydning for behandlingsmulighederne i anden linje og dermed valget af relevante komparatorer.

3.1 Klinisk spørgsmål 1

Hvilken værdi har selpercatinib sammenlignet med sorafenib eller vandetanib for voksne med avanceret RET-forandret jodrefraktær kræft i skjoldbruskkirtlen, der tidligere er progredieret efter behandling med en multikinasehæmmer?

Population

Voksne med avanceret RET-forandret jod-refraktær kræft i skjoldbruskkirtlen, som kræver systemisk behandling, og som tidligere er progredieret efter behandling med en multikinasehæmmer.

Intervention

Selpercatinib.

Komparator

Sorafenib og vandetanib.

Fagudvalget ønsker at sammenligne interventionen med både sorafenib og vandetanib. Dette skyldes, at sorafenib er den eneste af de to stoffer, der er indiceret af EMA til sygdommen, men at vandetanib anvendes som standard i dansk klinisk praksis. Vandetanib er, i lighed med sorafenib, en multikinasehæmmer, som i øvrigt er indiceret til behandling af medullær kræft i skjoldbruskkirtlen. Vandetanib udviser sammenlignelig effekt og lavere toksicitet i sammenligning med sorafenib, og derfor anvendes vandetanib som standardbehandling efter progression på lenvatinibbehandling.

Effektmål

De valgte effektmål fremgår af tabel 1.



3.2 Klinisk spørgsmål 2

Hvilken værdi har selpercatinib sammenlignet med cabozantinib for voksne og børn ≥ 12 år med avanceret RET-forandret medullær kræft i skjoldbruskkirtlen, der tidligere er progredieret efter behandling med en multikinasehæmmer?

Population

Voksne og børn ≥ 12 år med avanceret RET-forandret medullær kræft i skjoldbruskkirtlen, som kræver systemisk behandling, og som tidligere er progredieret efter behandling med en multikinasehæmmer.

Intervention

Selpercatinib.

Komparator

Cabozantinib.

Effektmål

De valgte effektmål fremgår af tabel 1.

3.3 Klinisk spørgsmål 3

Hvilken værdi har selpercatinib sammenlignet med platinbaseret kemoterapi for voksne med avanceret RET-forandret NSCLC, der er progredieret efter behandling med check point-inhibitor immunterapi.

Population

Voksne med uhelbredelig RET-forandret ikke-planocellulær, ikke-småcellet lungekræft med PD-L1-ekspression ≥ 50 %, som tidligere er progredieret efter behandling med check point-inhibitor immunterapi.

Intervention

Selpercatinib.

Komparator

Platinbaseret kemoterapi.

Effektmål

De valgte effektmål fremgår af tabel 1.

3.4 Klinisk spørgsmål 4

Hvilken værdi har selpercatinib sammenlignet med docetaxel eller pemetrexed for voksne med avanceret RET-forandret ikke-småcellet lungekræft, der er progredieret efter behandling med check point-inhibitor immunterapi og platinbaseret kemoterapi.



Population

Voksne med uhelbredelig RET-forandret ikke-planocellulær, ikke-småcellet lungekræft med PD-L1-ekspression < 50 %, som tidligere er progredieret efter behandling med check point-inhibitor immunterapi og platinbaseret kemoterapi.

Intervention

Selpercatinib.

Komparator

Docetaxel eller pemetrexed afhængig af tidligere behandling.

Effektmål

De valgte effektmål fremgår af tabel 1.

3.5 Effektmål

Medicinerådet mener, at vurderingen af lægemidlets værdi bliver bedst understøttet af de effektmål, der er nævnt i tabel 1. For hvert effektmål har Medicinerådet fastsat en mindste klinisk relevant forskel (MKRF). I det følgende afsnit argumenterer Medicinerådet for valget af effektmål og MKRF.

Tabel 1 Oversigt over valgte effektmål

| Effektmål* | Vigtighed | Effektmålsgruppe** | Måleenhed | Mindste klinisk relevante forskel | |
|-----------------------------------|-----------|---|---|-----------------------------------|----------------|
| | | | | Skjoldbruskkirtel | NCSLC |
| Samlet overlevelse (OS) | Kritisk | Dødelighed | Median OS | 3 måneder | 3 måneder |
| | | | OS-rate ved 24 måneder | 5 procentpoint | 5 procentpoint |
| Livskvalitet | Kritisk | Livskvalitet og alvorlige symptomer og bivirkninger | EORTC-QLQ-C30. Gennemsnitlig ændring i post-basislinje relativt til basislinjen | 10 point | 10 point |
| Objektiv responsrate | Vigtig | Livskvalitet og alvorlige symptomer og bivirkninger | Andel, der opnår komplet eller partielt respons | 15 % | 15 % |
| Progressionsfri overlevelse (PFS) | Vigtig | Livskvalitet og alvorlige symptomer og bivirkninger | Median PFS | 3 måneder | 3 måneder |



| Effektmål* | Vigtighed | Effektmålsgruppe** | Måleenhed | Mindste klinisk relevante forskel | |
|--------------------|-----------|---|--|-----------------------------------|-----------------------|
| | | | | Skjoldbruskkirtel | NCSLC |
| Uønskede hændelser | Vigtig | Livskvalitet og alvorlige symptomer og bivirkninger | Andel af patienter, der oplever en grad 3-4 uønsket hændelse | 5 procentpoint | 5 procentpoint |
| | | | Gennemgang af uønskede hændelser | Kvalitativ gennemgang | Kvalitativ gennemgang |
| CNS-progression | Vigtig | Livskvalitet og alvorlige symptomer og bivirkninger | Median tid til CNS-progression | Ikke relevant | 3 måneder |

*For alle effektmål ønsker Medicinrådet data med længst mulig opfølgningstid, medmindre andet er angivet.

** Effektmålsgruppe refererer til de væsentlighedskriterier, som Medicinrådet lægger til grund for kategoriseringen af de relative forskelle i effekt, bivirkninger eller livskvalitet.

3.5.1 Kritiske effektmål

Samlet overlevelse (OS)

Der er tale om uhelbredelig sygdom ved både avanceret NSCLC og avanceret kræft i skjoldbruskkirtlen. Derfor er forbedret samlet overlevelse (OS) med mindst mulig toksicitet kritisk. For patienter med uhelbredelig RET-forandret NSCLC forventes en median OS omkring 20-24 måneder fra start af førstelinjebehandling [18,25,26]. For avanceret skjoldbruskkirtelkræft (uden kendskab til RET-status) er prognoserne for OS typisk bedre, og studier af førstelinjebehandlinger viser 24 måneders OS-rater mellem 60 % og 85 % (median OS ikke nået) [21,24]. Det er dog ofte vanskeligt at opnå modne OS-data for behandling af skjoldbruskkirtelkræft grundet den generelt gode prognose. Selv for metastatisk sygdom. Derudover vil mange patienter i de randomiserede, placebokontrollerede kliniske studier krydses over til den aktive behandling efter progression på kontrolbehandlingen, hvorved den samlede OS-effekt af den aktive behandling overfor kontrolbehandlingen vil mindskes.

I denne protokol vurderes selpercatinib som andenlinjebehandling, og der må forventes kortere overlevelser end anført ovenfor. Derfor vurderer fagudvalget, at en forskel på 3 måneder for median OS og 5 procentpoint for 24 måneders OS-rate er klinisk relevant. Hvis der findes data for median OS, vil denne blive vægtet højere end OS-raten.



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) [27,28]. EORTC QLQ-C30 er et hyppigt anvendt generisk måleredskab, som består af fem funktionskalaer, 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 [29]. Ved opgørelsen ønsker fagudvalget at se, hvorledes livskvaliteten ændres igennem behandlingsforløbet, og den endelige værdi skal opgives som gennemsnittet af alle post-basislinje-målinger fratrukket den gennemsnitlige basislinje-måling.

3.5.2 Vigtige effektmål

Objektiv responsrate (ORR)

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 [30]). Fagudvalget vurderer, at et væsentligt tumorsvind ofte vil medføre en reduktion i patientens sygdomsbyrde.

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 opnås for en patient, hvis vedkommende er klassificeret som CR eller PR, og ORR defineres som CR + PR delt med det samlede patientantal.

Fagudvalget vil vurdere den samlede andel af patienter, som opnår objektivt respons, samt andelen af patienter, som opnår CR eller PR. Ved RET-forandret NSCLC er der rapporteret ORR omkring 50 % ved kemoterapi [18]. ORR med tyrosinkinasehæmmerbehandling for kræft i skjoldbruskkirtlen varierer meget, hvor de fleste studier har vist ORR fra 8-30 % [20,21,23], mens et studie har vist ORR på 45 % for vandetanib til lokalt avanceret eller metastatisk medullær skjoldbruskkirtelkræft [24]. Fagudvalget vurderer, at en forskel fra komparator på 15 procentpoint er klinisk relevant. Den høje grænse afspejler, at det er svært at overføre ORR til et direkte patientrelevant effektmål.



Progressionsfri overlevelse (PFS)

Progressionsfri overlevelse (PFS) bliver anvendt til at vurdere, hvor lang tid der går, inden sygdommen udvikler sig under den aktuelle behandling. PFS er defineret som tiden fra randomisering til første dokumentation af progression i henhold til Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1 [30] eller dødsfald.

PFS påvirkes ikke af akkumulerede effekter af efterfølgende behandlinger på samme måde som OS, hvilket medfører sikrere estimater. Dette er især relevant ved skjoldbruskkirtelkræft, hvor OS er relativt lang, og patienterne i studierne ofte krydses over til den aktive behandling efter progression. Fagudvalget er dog opmærksomme på, at der ikke er demonstreret sammenhæng mellem OS og PFS ved behandling af skjoldbruskkirtelkræft.

Fagudvalget vurderer, at PFS er et vigtigt effektmål, som afspejler symptombyrde, og som giver et direkte indblik i behandlingens antineoplastiske effekt uden påvirkninger af senere behandlingslinjer eller overkrydsning til aktiv behandling i kliniske studier. Derudover bemærker fagudvalget, at patienter generelt tåler behandling med en tyrosinkinasehæmmer godt i sammenligning med kemoterapi, og at det derfor har stor betydning for patienterne med skjoldbruskkirtelkræft at forblive i behandling med en tyrosinkinasehæmmer længst muligt.

For patienter med RET-forandret NSCLC er PFS for førstelinjebehandling omkring 6-8 måneder med platinbaseret kemoterapi [18]. For patienter med papillær eller medullær kræft i skjoldbruskkirtlen findes der meget varierende PFS-medianer i litteraturen, men generelt er der rapporteret om forlængelse af median PFS på omkring 10 måneder med cabozantinib eller vandetanib overfor placebo for medullær skjoldbruskkirtelkræft [31] og 5-15 måneder med sorafenib, lenvatinib eller vandetanib for jod-refraktær papillær kræft i skjoldbruskkirtlen [20–22]. De ovennævnte studier rapporterer dog hovedsageligt PFS fra førstelinjebehandlinger. Det er fagudvalgets erfaring, at andenlinjebehandling medfører kortere PFS. Derfor vurderer fagudvalget, at en mindste klinisk relevant forskel på median PFS er 3 måneder.

Uønskede hændelser

Forekomst af uønskede hændelser af grad 3-4 er et udtryk for alvorlig toksicitet af lægemidlet [32]. På den baggrund vurderer fagudvalget, at uønskede hændelser er et vigtigt effektmål. Fagudvalget ønsker data for:

- Andelen af patienter, der oplever minimum 1 uønsket hændelse af grad 3 eller 4.

Uønskede hændelser af grad 3-4 er defineret i henhold til National Cancer Institute CTCAE version 4.03 [32]. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 5 procentpoint er klinisk relevant.

- Kvalitativ gennemgang af de 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 selpercatinib versus komparator med henblik på at vurdere



hændelsernes type, håndterbarhed og reversibilitet, samt i hvor høj grad uønskede hændelser medfører behandlingsstop.

CNS-progression

Patienter med RET-forandret NSCLC har ofte spredning til hjernen [33], hvilket medfører betydelig morbiditet og kortere overlevelse [34]. Derfor anser fagudvalget udvikling af sygdom i centralnervesystemet (CNS-progression) som et vigtigt effektmål. Effektmålet omfatter både CNS-progression hos patienter med hjernemetastaser på inklusionstidspunktet, samt patienter der får hjernemetastaser under behandlingen. Fagudvalget vurderer, at 3 måneder er den mindste klinisk relevante forskel, når CNS-progression opgøres som et time-to-event effektmål, hvilket foretrakkes. Dette svarer til den mindste klinisk relevante forskel defineret i tidligere vurderinger af targeteret behandling til uhelbredelig NSCLC. Patienter med kræft i skjoldbruskkirtlen oplever sjældent CNS-metastaser [6]. Derfor er effektmålet ikke relevant for klinisk spørgsmål 1 og 2.

4. Litteratursøgning

Medicinerådets vurdering af lægemidlets værdi vil i udgangspunktet være baseret på data fra fuldtekstartikler publiceret i videnskabelige, fagfællebedømte (peer-reviewed) tidsskrifter og data fra Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMAs) European Public Assessment Reports (EPAR). Herudover kan data fra Food and Drug Administration (FDA) og internationalt anerkendte HTA-agenturer (fx NICE, EUnetHTA, FINOSE og IQWiG) indgå i vurderingen. Hvis disse data er tilstrækkelige til at kunne vurdere lægemidlet, vil Medicinerådet som hovedregel ikke anvende andre data¹. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. Hvis ansøger har kendskab til upublicerede data, der kan belyse eventuelle angivne mangler, kan de indgå/indsendes, jf. Medicinerådets kriteriepapir.

Ansøger har oplyst, at der ikke foreligger data fra randomiserede eller kontrollerede studier, hvor selpercatinib er sammenlignet med andre lægemidler. Der er igangværende randomiserede kliniske studier, der sammenligner selpercatinib med hhv. platinbaseret kemoterapi og/eller pembrolizumab i patienter med NSCLC (LIBRETTO-431, NCT04194944) og med cabozantinib og vandetanib i patienter med medullær skjoldbruskkirtelkræft (LIBRETTO-531, NCT04211337). Resultater herfra foreligger tidligst i 2023-24. Derfor skal ansøger søge efter studier til en indirekte sammenligning.

Fagudvalget har kendskab til, at der findes kohortestudier for patienter med RET-forandret NSCLC, som er behandlet med kemoterapi, og efterspørger derfor en naiv sammenstilling af data for selpercatinib med data herfra. Derudover kan det være relevant at foretage en naiv sammenstilling med data fra patienter uden påvist RET-forandring, da dette vil give et større datagrundlag at vurdere komparatorerne ud fra.

¹ For yderligere detaljer se [Medicinerådets kriteriepapir om anvendelse af upublicerede data](#)



Ved søgninger vedrørende patienter uden RET-forandring, skal der så vidt muligt fokuseres på randomiserede kliniske studier. For komparatoren, platin-baseret kemoterapi, vil dette dog hovedsageligt vise data fra førstelinjebehandlinger. Derfor bør søgningen til dette deles op, så der dels søges efter randomiserede kliniske studier, der undersøger effekten af platin-baseret kemoterapi i førstelinje, og dels søges efter studier, der undersøger effekten af platin-baseret kemoterapi i patienter, der tidligere er behandlet med immunterapi. Dette er specificeret i de vedlagte søgestrengene.

Søgestrengene fremgår af bilag 1. Derudover skal ansøger konsultere EMAs EPAR for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

Baselinekarakteristika skal så vidt muligt fremgå, herunder særligt patienternes rygehistorik i de studier, der vedrører patienter med NSCLC, da RET-forandret NSCLC ofte opstår i patienter, der ikke tidligere har røget [18].

Ansøger skal ekskludere artikler med andre populationer end de, der er specificeret i protokollen, og artikler, der ikke rapporterer mindst ét af de kritiske eller vigtige effektmål.

Kriterier for litteratursøgning

Ansøger skal søge relevant litteratur i databaserne PubMed og CENTRAL (via Cochrane Library). Ansøger skal dokumentere søgningen for hver af de to databaser, fx i form af et skærmbillede eller en downloadet søgestrategi. Eventuelle ændringer/tilføjelser til søgestrategien skal fremgå af dokumentationen.

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Ansøger skal screene de artikler, der identificeres ved databasesøgningerne, for overensstemmelse med det/de i protokollen definerede kliniske spørgsmål samt kriterier for studie- og publikationstype(r). Det vil sige, at ansøger skal ekskludere artikler med andre populationer end de i protokollen specificerede. Dette gælder ligeledes for artikler, som ikke rapporterer mindst ét af de kritiske eller vigtige effektmål.

Den ansøgende virksomhed skal ved screening af artikler først ekskludere på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå af en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et flowdiagram som beskrevet i [PRISMA-Statement](#).

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



5. Den endelige ansøgning

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

Studier og resultater

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

Statistiske analyser

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



Metaanalyser

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

Narrative analyser

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

Særlige forhold i denne protokol

- Fagudvalget efterspørger, at oversigter over basislinjekarakteristika for alle studier, der bruges til naive sammenstillinger, indeholder en opgørelse over andelen af patienter med RET-forandring og patienternes rygehistorik (ved NSCLC).
- Fagudvalget ønsker at vurdere data for komparatorer fra patienter uden påvist RET-forandring i de tilfælde, hvor der ikke forefindes data fra randomiserede kliniske studier, hvor patienternes RET-status er kendt.
- Fagudvalget er bekendt med, at de fleste randomiserede kliniske studier omhandlende komparatorerne for skjoldbruskkirtelkræft er udført som første behandlingslinje. Derfor ønsker fagudvalget, at data fra førstelinjestudier bliver inkluderet i datagrundlagene til at besvare klinisk spørgsmål 1 og 2.



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

Sundhedsøkonomiske analyser

En sundhedsøkonomisk ansøgning består af en sammenhængende, dynamisk sundhedsøkonomisk model og et teknisk dokument, hvor modellen og de antagelser, der er bygget ind i modellen, beskrives, og hvor ansøgers sundhedsøkonomiske analyse fremgår. Ved dynamisk forstås, at en variabel kun skal ændres ét sted for at være gennemgående for hele modellen. Anvend eventuelt Medicinrådets metodevejledning og tjekliste til sundhedsøkonomiske modeller til at teste modellens dynamik, og at modellen overholder formelle krav.

En sundhedsøkonomisk analyse er ikke et resultat, men er en bred analyse af modellens dynamik, hvilke parametre der har indflydelse på resultaterne, samt hvorfor og hvordan disse parametre indgår. Derfor skal det tekniske dokument som minimum indeholde følgende:

- Beskriv den valgte modelstruktur grundigt.
- Beskriv, hvis der er anvendt en indirekte analyse, hvordan den vil blive håndteret i den sundhedsøkonomiske analyse.
- Begrund og beskriv samtlige antagelser i modellen, og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Beskriv alle de inkluderede studier, argumentér for deres relevans, og beskriv, hvor og hvordan data anvendes i modellen.
- Begrund både de inkluderede og ekskluderede omkostninger.
- Beskriv, hvad der driver modellen, fx behandlingens længde eller lægemiddelomkostninger.
- Ekstrapoleret data skal beskrives.
- Udfør følsomhedsanalyser, som belyser, hvilke parametre i modellen der har størst indflydelse på resultatet.
- Argumentér for eventuelle afvigelser fra protokollen og den kliniske ansøgning.
- Budgetkonsekvensanalysen skal være dynamisk med omkostningsanalysen, uden diskontering og patientomkostninger.
- Inddrag omkostninger for diagnostik af RET-forandringer, da der ikke undersøges for disse i dansk klinisk praksis, bortset fra ved familiær medullær kræft i skjoldbruskkirtlen.



6. Evidensens kvalitet

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

7. Andre overvejelser

Fagudvalget ønsker informationer, der kan belyse en vurdering af, hvorvidt og hvordan indførelsen af entrectinib i dansk klinisk praksis vil påvirke efterfølgende behandlinger, hvad angår type, varighed og forventet effekt.

Fagudvalget er bekendt med, at RET-forandringer også kan forekomme ved planocellulær NSCLC. Disse indgår ikke i protokollens kliniske spørgsmål, da datagrundlaget vil være for småt til at kunne vurdere effekten. Fagudvalget vil i stedet, under andre overvejelser, lave en klinisk vurdering af, om effekterne ved ikke-planocellulær NSCLC også kan dække patienter med planocellulær NSCLC.

8. Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning.



9. Referencer

1. Li AY, McCusker MG, Russo A, Scilla KA, Gittens A, Arensmeyer K, et al. RET fusions in solid tumors. *Cancer Treat Rev.* 2019;81(October 2019):101911.
2. Kato S, Subbiah V, Marchlik E, Elkin SK, Carter JL, Kurzrock R. RET aberrations in diverse cancers: Next-generation sequencing of 4,871 patients. *Clin Cancer Res.* 2017;23(8):1988–97.
3. Rich TA, Reckamp KL, Chae YK, Doebele RC, Iams WT, Oh M, et al. Analysis of cell-free DNA from 32,989 advanced cancers reveals novel co-occurring activating RET alterations and oncogenic signaling pathway aberrations. *Clin Cancer Res.* 2019;25(19):5832–42.
4. Zehir A, Benayed R, Shah RH, Syed A, Middha S, Kim HR, et al. Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. *Nat Med.* 2017;23(6):703–13.
5. The Danish Head and Neck Cancer Group. Årsrapport 2019 for den kliniske kvalitetsdatabase DAHANCA. 2019;
6. Dahanca D. National vejledning for behandling af thyroideacancer i Danmark. 2015;2015(september).
7. Ciampi R, Romei C, Ramone T, Prete A, Tacito A, Cappagli V, et al. Genetic Landscape of Somatic Mutations in a Large Cohort of Sporadic Medullary Thyroid Carcinomas Studied by Next-Generation Targeted Sequencing. *iScience.* 2019;20:324–36.
8. Simões-Pereira J, Macedo D, Bugalho MJ. Clinical outcomes of a cohort of patients with central nervous system metastases from thyroid cancer. *Endocr Connect.* 2016;5(6):82–8.
9. Elisei R, Cosci B, Romei C, Bottici V, Renzini G, Molinaro E, et al. Prognostic significance of somatic RET oncogene mutations in sporadic medullary thyroid cancer: A 10-year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(3):682–7.
10. Kræftens Bekæmpelse. De hyppigste kræftformer [internet]. 2020 [citeret 30. november 2020]. Tilgængelig fra: <https://www.cancer.dk/hjaelp-viden/fakta-om-kræft/kraeft-i-tal/de-hyppigste-kræftformer/>
11. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer Registries. Kræftstatistik: Nøgletal og figurer. Danmark - Lunge (inkl. luftrør). 2019.
12. Dansk Lunge Cancer Gruppe & Dansk Lunge Cancer Register. Dansk Lunge Cancer Register Indikatorrapport til National årsrapport 2018. 2019.
13. Medicinrådet. Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke- småcellet lungekræft. 2020.
14. Lin JJ, Shaw AT. Recent Advances in Targeting ROS1 in Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2017;12(11):1611–25.
15. Tsuta K, Kohno T, Yoshida A, Shimada Y, Asamura H, Furuta K, et al. RET-rearranged non-small-cell lung carcinoma: A clinicopathological and molecular analysis. *Br J Cancer.* 2014;110(6):1571–8.
16. Wang R, Hu H, Pan Y, Li Y, Ye T, Li C, et al. RET fusions define a unique molecular and clinicopathologic subtype of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30(35):4352–9.
17. O’Leary C, Xu W, Pavlakis N, Richard D, O’Byrne K. Rearranged During Transfection Fusions in Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancers (Basel).* 2019;11(5):2–7.
18. Gautschi O, Milia J, Filleron T, Wolf J, Carbone DP, Owen D, et al. Targeting RET in patients with RET-rearranged lung cancers: Results from the global, multicenter RET registry. *J Clin Oncol.* 2017;35(13):1403–10.
19. Ortiz M V., Gerdemann U, Raju SG, Henry D, Smith S, Rothenberg SM, et al. Activity of the Highly Specific RET Inhibitor Selpercatinib (LOXO-292) in Pediatric



- Patients With Tumors Harboring RET Gene Alterations. *JCO Precis Oncol*. 2020;4(4):341–7.
20. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2014;384(9940):319–28.
 21. Leboulleux S, Bastholt L, Krause T, de la Fouchardiere C, Tennvall J, Awada A, et al. Vandetanib in locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: A randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(9):897–905.
 22. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, et al. Lenvatinib versus Placebo in Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(7):621–30.
 23. Elisei R, Schlumberger MJ, Müller SP, Schöffski P, Brose MS, Shah MH, et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(29):3639–46.
 24. Wells SA, Robinson BG, Gagel RF, Dralle H, Fagin JA, Santoro M, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: A randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(2):134–41.
 25. Lu C, Dong XR, Zhao J, Zhang XC, Chen HJ, Zhou Q, et al. Association of genetic and immuno-characteristics with clinical outcomes in patients with RET-rearranged non-small cell lung cancer: A retrospective multicenter study. *J Hematol Oncol*. 2020;13(1):1–12.
 26. Mazieres J, Drlon A, Lusque A, Mhanna L, Cortot AB, Mezquita L, et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: Results from the IMMUNOTARGET registry. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1321–8.
 27. 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.
 28. 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.
 29. 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.
 30. 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.
 31. Tappenden P, Carroll C, Hamilton J, Kaltenthaler E, Wong R, Wadsley J, et al. Cabozantinib and vandetanib for unresectable locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a systematic review and economic model. *Health Technol Assess*. 2019;23(8):1–144.
 32. National Institute of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03. 2010.
 33. Drlon A, Lin JJ, Filleron T, Ni A, Milia J, Bergagnini I, et al. Frequency of Brain Metastases and Multikinase Inhibitor Outcomes in Patients With RET-Rearranged Lung Cancers. *J Thorac Oncol*. 2018;13(10):1595–601.
 34. Roughley A, Damonte E, Taylor-Stokes G, Rider A, Munk VC. Impact of Brain Metastases on Quality of Life and Estimated Life Expectancy in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Value Health*. 2014;17(7):A650.



10. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende tværgående kræftlægemidler

| Sammensætning af fagudvalg | |
|---|------------------------------|
| Formand | Indstillet af |
| Lars Henrik Jensen <i>Overlæge</i> | Lægevidenskabelige Selskaber |
| Medlemmer | Udpeget af |
| Morten Ladekarl <i>Professor, overlæge, dr.med.</i> | Region Nordjylland |
| <i>Deltager ikke</i> | Region Nordjylland |
| Anni Ravnsbæk Jensen <i>Ledende overlæge</i> | Region Midtjylland |
| Pernille Wendtland <i>Overlæge</i> | Region Midtjylland |
| Karin Holmskov Hansen <i>Overlæge</i> | Region Syddanmark |
| Eckhard Schomerus <i>Overlæge (pædiatri)</i> | Region Syddanmark |
| Karen Julie Gehl <i>Professor, overlæge, dr.med.</i> | Region Sjælland |
| Martin Højgaard <i>Afdelingslæge</i> | Region Hovedstaden |
| Lisa Sengeløv <i>Ledende overlæge, dr.med.</i> | Region Hovedstaden |
| Troels K. Bergmann <i>Overlæge, klinisk lektor (speciallæge i klinisk farmakologi)</i> | DSKF |
| Torben Steiniche <i>Professor, overlæge, dr.med.</i> | Dansk Patologiselskab |



Sammensætning af fagudvalg

| | |
|--|------------------------|
| Karsten Nielsen <i>Overlæge, lektor, dr.med.</i> | Dansk Patologiselskab |
| Simone Møller Hede <i>Patient/patientrepræsentant</i> | Danske Patienter |
| Diana Kristensen <i>Patient/patientrepræsentant</i> | Danske Patienter |
| Lars Bastholt <i>Overlæge</i> | Inviteret af formanden |

Medicinrådets sekretariat

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



11. Versionslog

Versionslog

| Version | Dato | Ændring |
|---------|-----------------|---------------------------|
| 1.0 | 3. februar 2021 | Godkendt af Medicinrådet. |



12. Bilag

Bilag 1: Søgestreng

Klinisk spørgsmål 1 og 2

Søgestreng til PubMed:

| # | Søgetermer | Kommentar |
|----|--|--|
| 1 | Thyroid Cancer, Papillary[mh] OR Thyroid cancer, medullary[nm] | Søgetermer for population (begge kræfttyper) |
| 2 | (thyroid[ti] AND (cancer[ti] OR cancers[tiab] OR adenocarcinoma[ti] OR carcinoma[ti])) OR Thyroid Neoplasms[mh:noexp] | |
| 3 | papillary[tw] OR differentiated[tiab] OR nonmedullary[tiab] OR "non medullary"[tiab] OR medullary[tw] OR Carcinoma, Neuroendocrine[mh:noexp] OR Carcinoma, Medullary[mh] | |
| 4 | #2 AND #3 | |
| 5 | #1 OR #4 | |
| 6 | selpercatinib[nm] OR selpercatinib[tiab] OR LOXO-292[tiab] OR Retevmo*[tiab] | Søgetermer for interventioner |
| 7 | Sorafenib[mh] OR sorafenib[tiab] OR Nexavar*[tiab] | |
| 8 | N-(4-bromo-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-((1-methylpiperidin-4-yl)methoxy)quinazolin-4-amine[nm] OR vandetanib[tiab] OR Caprelsa*[tiab] OR Zactima*[tiab] | |
| 9 | cabozantinib[nm] OR cabozantinib[tiab] OR Cometriq*[tiab] | |
| 10 | #6 OR #7 OR #8 OR #9 | |
| 11 | #5 AND #10 | Kombination af population og lægemidler |
| 12 | Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR Guideline[pt] OR Letter[pt] OR News[pt] OR Review[pt] OR Systematic Review[pt] OR case report[ti] OR review[ti] | Publikationstyper til eksklusion |
| 13 | #11 NOT #12 | |



| | | |
|----|---|---|
| 14 | Proto-Oncogene Proteins c-ret[mh] | Søgetermer til RET-forandring |
| 15 | (RET[tiab] OR "rearranged during transfection"[tiab]) AND (alteration*[tiab] OR altered[tiab] OR aberration*[tiab] OR aberrant[tiab] OR rearrange*[tiab] OR re-arrange*[tiab] OR fusion*[tiab] OR fused[tiab] OR mutant*[tiab] OR mutat*[tiab]) | |
| 16 | #13 AND (#14 OR #15) | |
| 17 | ("Randomized Controlled Trial"[pt] OR "Controlled Clinical Trial"[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR "Clinical Trials as Topic"[mh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]) NOT ("Animals"[mh] NOT "Humans"[mh]) | Filter til identifikation af RCT (population og lægemidler) |
| 18 | #13 AND #17 | |
| 19 | #16 OR #18 | Samlet sæt af RET-forandring og RCT |

Søgestreng til CENTRAL:

| # | Søgetermer | Kommentar |
|----|---|--|
| #1 | [mh "Thyroid Cancer, Papillary"] or "thyroid papillary carcinoma":kw | Søgetermer for population (begge kræfttyper) |
| #2 | ("thyroid medullary carcinoma"):kw | |
| #3 | (thyroid near/4 (cancer or adenocarcinoma or carcinoma)):ti,ab OR [mh ^"Thyroid Neoplasms"] | |
| #4 | (papillary or differentiated or nonmedullary or "non medullary" or medullary):ti,ab | |
| #5 | [mh ^"Carcinoma, Neuroendocrine"] or [mh "Carcinoma, Medullary"] | |
| #6 | #3 AND (#4 OR #5) | |
| #7 | #1 or #2 or #6 | |
| #8 | (selpercatinib or LOXO-292 or Retevmo*):ti,ab,kw | Søgetermer for interventioner |
| #9 | (sorafenib OR Nexavar*):ti,ab,kw | |



| | | |
|-----|--|---|
| #10 | (vandetanib or Caprelsa* or Zactima*):ti,ab,kw | |
| #11 | (cabozantinib or Cometriq*):ti,ab,kw | |
| #12 | #8 or #9 or #10 or #11 | |
| #13 | #7 and #12 | Kombination af population og lægemidler |
| #14 | [mh "Proto-Oncogene Proteins c-ret"] | Søgetermer til RET forandring |
| #15 | protein next Ret:kw | |
| #16 | ((RET OR "rearranged during transfection") near/5 (alteration* or altered or aberration* or aberrant or rearrange* or re-arrange* or fusion* or fused or mutant* or mutat*)):ti,ab | |
| #17 | #14 or #15 or #16 | |
| #18 | #13 and #17 | |
| #19 | ("conference abstract" or review):pt | Publikationstyper til eksklusion |
| #20 | (abstract or review):ti | |
| #21 | NCT*:au | |
| #22 | (clinicaltrials.gov or trialsearch):so | |
| #23 | (abstract or conference or meeting or proceeding*):so | |
| #24 | annual meeting:ab | |
| #25 | {or #19-#24} | |
| #26 | #18 not #25 | RET |
| #27 | (#13 not #18) not #25 | Population og lægemidler (ikke RET) |



Klinisk spørgsmål 3 og 4

RET forandringer, med/uden lægemidler

Søgestreng til PubMed:

| # | Søgetermer | Kommentar |
|----|---|----------------------------------|
| 1 | nsclc[ti] | Søgetermer for population |
| 2 | (non-small-cell-lung[ti] OR nonsmall-cell-lung[ti]) AND (cancer[ti] OR cancers[ti] OR carcinoma[ti] OR adenocarcinoma[ti]) | |
| 3 | Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[mh] AND drug therapy[sh] | |
| 4 | (nonsquamous[ti] OR non-squamous[ti]) AND lung[ti] AND (cancer[ti] OR carcinoma[ti]) | |
| 5 | lung[ti] AND adenocarcinoma[ti] | |
| 6 | Adenocarcinoma of Lung[mh] AND drug therapy[sh] | |
| 7 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 | |
| 8 | selpercatinib[nm] OR selpercatinib[tiab] OR LOXO-292[tiab] OR Retevmo*[tiab] | Søgetermer for interventioner |
| 9 | Platinum[mh] OR Platinum Compounds[mh] OR Cisplatin[mh] OR Organoplatinum Compounds[mh] OR Carboplatin[mh] OR platin*[tiab] OR cisplatin[tiab] OR cis-platin[tiab] OR carboplatin[tiab] | |
| 10 | Docetaxel[mh] OR docetaxel[tiab] | |
| 11 | Pemetrexed[mh] OR pemetrexed[tiab] | |
| 12 | #8 OR #9 OR #10 OR #11 | |
| 13 | Proto-Oncogene Proteins c-ret[mh] | Søgetermer for RET forandring |
| 14 | (RET[tiab] OR "rearranged during transfection"[tiab]) AND (alteration*[tiab] OR altered[tiab] OR aberration*[tiab] OR aberrant[tiab] OR rearrange*[tiab] OR re-arrange*[tiab] OR fusion*[tiab] OR fused[tiab] OR mutant*[tiab] OR mutat*[tiab]) | |
| 15 | #13 OR #14 | |
| 16 | Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR Letter[pt] OR News[pt] OR case report[ti] | Publikationstyper til eksklusion |



| | | |
|----|---|--|
| 17 | #15 NOT #16 | |
| 18 | #7 AND #12 AND #17 | Kombination af population, lægemidler og RET |
| 19 | Clinical Trial[pt] OR Comparative Study[pt] OR Multicenter Study[pt] OR Observational Study[pt] | Søgefilter til identifikation af øvrige studier i populationen (uden lægemidler) |
| 20 | Cohort Studies[mh] OR Prospective Studies[mh] OR Retrospective Studies[mh] | med RET forandring |
| 21 | clinical trial[tiab] OR controlled trial[tiab] | |
| 22 | randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR randomly[tiab] OR controlled[tiab] OR placebo[tiab] | |
| 23 | (phase 1[tiab] OR phase I[tiab] OR phase 2[tiab] OR phase II[tiab] OR phase 3[tiab] OR phase III[tiab]) AND (trial*[tiab] OR study[tiab]) | |
| 24 | (comparative[tiab] OR multicent*[tiab] OR multi-cent* OR single-cent*[tiab] OR single-arm[tiab]) AND (trial*[tiab] OR study[tiab]) | |
| 25 | (observational[tiab] OR cohort[tiab] OR prospective[tiab] OR retrospective*[tiab]) AND (study[tiab] OR analy*[tiab]) | |
| 26 | Registries[mh] OR registry[tiab] OR nation-wide[tiab] OR nationwide[tiab] OR real-worl[tiab] OR real-life[tiab] | |
| 27 | #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 | |
| 28 | #7 AND #17 AND #27 | |
| 29 | #18 OR #28 | Samlet sæt, RET forandring |



Søgestreng til CENTRAL:

| # | Søgetermer | Kommentar |
|-----|--|---|
| #1 | nsclc:ti | Søgetermer for population |
| #2 | ((non-small-cell-lung or nonsmall-cell-lung) and (cancer or carcinoma or adenocarcinoma)):ti | |
| #3 | [mh "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"] or "non small cell lung cancer":kw | |
| #4 | [mh "Adenocarcinoma of Lung"] or (lung next adenocarcinoma):ti,kw | |
| #5 | #1 or #2 or #3 or #4 | |
| #6 | (selpercatinib or LOXO-292 or Retevmo*):ti,ab,kw | Søgetermer for interventioner |
| #7 | (organoplatinum or carboplatin or platin* or cisplatin or cisplatin):ti,kw | |
| #8 | (docetaxel or pemetrexed):ti,ab,kw | |
| #9 | #6 or #7 or #8 | |
| #10 | [mh "Proto-Oncogene Proteins c-ret"] | Søgetermer for RET forandring |
| #11 | protein next Ret:kw | |
| #12 | ((RET OR "rearranged during transfection") near/5 (alteration* or altered or aberration* or aberrant or rearrange* or re-arrange* or fusion* or fused or mutant* or mutat*)):ti,ab | |
| #13 | #10 or #11 or #12 | |
| #14 | NCT*:au | Publikationstyper til eksklusion |
| #15 | (clinicaltrials.gov or trialsearch):so | |
| #16 | (abstract or conference or meeting or proceeding*):so | |
| #17 | #14 or #15 or #16 | |
| #18 | (#5 and #9 and #13) not #17 | Kombination af population, lægemidler og RET |
| #19 | ((#5 and #13) not #17) not #18 | Kombination af population og RET |



Søgestreng til scenarier uden RET-forandring

Klinisk spørgsmål 3:

Observationelle studier for platinbaseret kemoterapi efter tidl. behandling med immunterapi.

Søgestreng til PubMed:

| # | Søgetermer | Kommentar |
|----|--|--------------------------------------|
| 1 | NSCLC[ti] | Søgetermer for population |
| 2 | (non-small-cell-lung[ti] OR nonsmall-cell-lung[ti]) AND (cancer*[ti] OR carcinoma[ti] OR adenocarcinoma[ti]) | |
| 3 | Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[mh] AND drug therapy[sh] | |
| 4 | (nonsquamous[ti] OR non-squamous[ti]) AND lung[ti] AND (cancer[ti] OR carcinoma[ti] OR adenocarcinoma[ti]) | |
| 5 | lung[ti] AND adenocarcinoma[ti] | |
| 6 | Adenocarcinoma of Lung[mh] AND drug therapy[sh] | |
| 7 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 | |
| 8 | advanced[tiab] OR metasta*[tw] OR stage III*[tiab] OR stage IV[tiab] | |
| 9 | 2L[tiab] OR second-line[tiab] OR late* line[tiab] OR salvage[tiab] OR palliative[tiab] OR progressed[tiab] OR relapsed[tiab] OR Salvage Therapy[mh] | |
| 10 | #7 AND #8 AND #9 | |
| 11 | Platinum[mh] OR Platinum Compounds[mh] OR Cisplatin[mh] OR Organoplatinum Compounds[mh] OR Carboplatin[mh] OR platin*[tiab] OR cisplatin[tiab] OR cisplatin[tiab] OR carboplatin[tiab] OR chemotherapy[ti] | Søgetermer for platin og immunterapi |
| 12 | #10 AND #11 | |
| 13 | immunotherapy[ti] OR prior immunotherapy[tiab] | |
| 14 | checkpoint[ti] AND inhibit*[ti] | |
| 15 | PD-L1[ti] OR PDL1[ti] OR PD-1[ti] OR PD1[ti] | |



| | | |
|-----------|--|--|
| 16 | programmed cell death[ti] OR programmed death ligand[ti] | |
| 17 | #13 OR #14 OR #15 OR #16 | |
| 18 | #12 AND #17 | |
| 19 | Observational Study[pt] OR Multicenter Study[pt] OR Cohort Studies[mh] OR Prospective Studies[mh] OR Retrospective Studies[mh] | Søgefilter til identifikation af observationelle studier |
| 20 | (observational[tiab] OR cohort[tiab] OR prospective[tiab] OR retrospective[tiab]) AND (study[tiab] OR analysis[tiab]) | |
| 21 | Registries[mh] OR registry[tiab] OR database[tiab] OR nation-wide[tiab] OR nationwide[tiab] OR real-world[tiab] | |
| 22 | #19 OR #20 OR #21 | |
| 23 | #18 AND #22 | |

Søgestreng til CENTRAL:

Ingen søgestreng, da CENTRAL hovedsageligt består af randomiserede studier.

Platinbaseret kemoterapi i første linje – RCT.

Søgestreng til PubMed:

| # | Søgetermer | Kommentar |
|---|--|---------------------------|
| 1 | NSCLC[ti] | Søgetermer for population |
| 2 | (non-small-cell-lung[ti] OR nonsmall-cell-lung[ti]) AND (cancer*[ti] OR carcinoma[ti] OR adenocarcinoma[ti]) | |
| 3 | Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[mh] AND drug therapy[sh] | |
| 4 | nonsquamous[tiab] OR non-squamous[tiab] OR adenocarcinoma*[tw] | |
| 5 | (#1 OR #2 OR #3) AND #4 | |
| 6 | (nonsquamous[ti] OR non-squamous[ti]) AND lung[ti] AND (cancer[ti] OR carcinoma[ti] OR adenocarcinoma[ti]) | |
| 7 | lung[ti] AND adenocarcinoma[ti] | |



| | | |
|----|---|---|
| 8 | Adenocarcinoma of Lung[mh] AND drug therapy[sh] | |
| 9 | #5 OR #6 OR #7 OR #8 | |
| 10 | advanced[tiab] OR metasta*[tw] OR stage* III*[tiab] OR stage* IV[tiab] OR unresectable[tiab] OR inoperable[tiab] OR aNSCLC[tiab] OR mNSCLC[tiab] | |
| 11 | #9 AND #10 | |
| 12 | Platinum[mh] OR Platinum Compounds[mh] OR Cisplatin[mh] OR Organoplatinum Compounds[mh] OR Carboplatin[mh] OR platin*[ti] OR cisplatin[ti] OR cisplatin[ti] OR carboplatin[ti] | Søgetermer for platin |
| 13 | #11 AND #12 | |
| 14 | ("Randomized Controlled Trial"[pt] OR "Controlled Clinical Trial"[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR "Clinical Trials as Topic"[mh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]) NOT ("Animals"[mh] NOT "Humans"[mh]) | Søgefilter til identifikation af RCT |
| 15 | #13 AND #14 | |
| 16 | Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR Guideline[pt] OR Letter[pt] OR News[pt] OR Review[pt] OR case report[ti] | Publikationstyper til eksklusion |
| 17 | #15 NOT #16 | |
| 18 | resectable[ti] OR resected[ti] OR neoadjuvant[ti] OR adjuvant[ti] | Eksklusion af termer for irrelevant behandling/population |
| 19 | 2L[ti] OR second-line[ti] OR late* line[ti] OR salvage[ti] OR palliative[ti] OR Salvage Therapy[mh] | |
| 20 | pre-treated[tiab] OR pretreated[tiab] OR previously treated[tiab] OR heavily treated[tiab] | |
| 21 | #18 OR #19 OR #20 | |
| 22 | #17 NOT #21 | |
| 23 | 1st[ti] OR 1L[tiab] OR first-line[tiab] OR firstline[tiab] OR frontline[tiab] OR front-line[tiab] OR induction[tiab] | Termer for første linje behandling |
| 24 | naive[tiab] OR untreated[tiab] OR non-treated[tiab] OR nontreated[tiab] | |



25 #23 OR #24

26 #22 AND #25

Søgestreng til CENTRAL:

| # | Søgetermer | Kommentar |
|-----|---|--|
| #1 | nsclc:ti | Søgetermer for population |
| #2 | ((non-small-cell-lung or nonsmall-cell-lung) and (cancer or carcinoma or adenocarcinoma)):ti | |
| #3 | [mh "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"] or "non small cell lung cancer":kw | |
| #4 | (nonsquamous or "non squamous" or adenocarcinoma):ti,ab | |
| #5 | (#1 or #2 or #3) and #4 | |
| #6 | [mh "Adenocarcinoma of Lung"] or (lung next adenocarcinoma):ti,kw | |
| #7 | #5 or #6 | |
| #8 | (advanced or metasta* or stage* next III* or stage* next IV or unresectable or inoperable or aNSCLC or mNSCLC):ti,ab,kw | |
| #9 | #7 and #8 | |
| #10 | (organoplatinum or carboplatin or platin* or cisplatin or cis-platin):ti,kw | Søgetermer for intervention |
| #11 | #9 and #10 | |
| #12 | (resectable or resected or neoadjuvant or adjuvant or 2L or second-line or late* next line or salvage or palliative):ti | Eksklusion af irrelevant behandling/population |
| #13 | (pre-treated or pretreated or previously next treated or heavily next treated):ti,ab | |
| #14 | #12 or #13 | |
| #15 | #11 not #14 | |



| | | |
|-----|---|---|
| #16 | (1st or 1L or first-line or firstline or frontline or front-line or induction or naive or untreated or non-treated or nontreated):ti,ab | Termer for første linje behandling |
| #17 | #15 and #16 | |
| #18 | ("conference abstract" or review):pt | Publikationstyper til eksklusion |
| #19 | (abstract or review):ti | |
| #20 | NCT*:au | |
| #21 | (clinicaltrials.gov or trialsearch):so | |
| #22 | (abstract or conference or meeting or proceeding*):so | |
| #23 | annual meeting:ab | |
| #24 | {or #18-#23} | |
| #25 | #17 not #24 | |
| #26 | #25 not pubmed:an | Eksklusion af referencer, der kommer fra PubMed |

Klinisk spørgsmål 4:

Docetaxel eller pemetrexed i anden linje - RCT

Søgestreng til PubMed:

| # | Søgetermer | Kommentar |
|---|--|---------------------------|
| 1 | NSCLC[ti] | Søgetermer for population |
| 2 | (non-small-cell-lung[ti] OR nonsmall-cell-lung[ti]) AND (cancer*[ti] OR carcinoma[ti] OR adenocarcinoma[ti]) | |
| 3 | Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[mh] AND drug therapy[sh] | |
| 4 | nonsquamous[tiab] OR non-squamous[tiab] OR adenocarcinoma*[tw] | |
| 5 | (#1 OR #2 OR #3) AND #4 | |



| | | |
|----|---|---|
| 6 | (nonsquamous[ti] OR non-squamous[ti]) AND lung[ti] AND (cancer[ti] OR carcinoma[ti] OR adenocarcinoma[ti]) | |
| 7 | lung[ti] AND adenocarcinoma[ti] | |
| 8 | Adenocarcinoma of Lung[mh] AND drug therapy[sh] | |
| 9 | #5 OR #6 OR #7 OR #8 | |
| 10 | advanced[tiab] OR metasta*[tw] OR stage* III*[tiab] OR stage* IV[tiab] OR unresectable[tiab] OR inoperable[tiab] OR aNSCLC[tiab] OR mNSCLC[tiab] | |
| 11 | #9 AND #10 | |
| 12 | Docetaxel[mh] OR docetaxel[tiab] OR Pemetrexed[mh] OR pemetrexed[tiab] | Søgetermer for intervention |
| 13 | #11 AND #12 | |
| 14 | ("Randomized Controlled Trial"[pt] OR "Controlled Clinical Trial"[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR "Clinical Trials as Topic"[mh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]) NOT ("Animals"[mh] NOT "Humans"[mh]) | Søgefilter til identifikation af RCT |
| 15 | #13 AND #14 | |
| 16 | Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR Guideline[pt] OR Letter[pt] OR News[pt] OR Review[pt] OR case report[ti] | Publikationstyper til eksklusion |
| 17 | #15 NOT #16 | |
| 18 | treatment-naive[tiab] OR untreated[tiab] OR non- treated[tiab] OR nontreated[tiab] | Eksklusion af irrelevant behandling/population |
| 19 | resectable[ti] OR resected[ti] OR neoadjuvant[ti] OR adjuvant[ti] | |
| 20 | #18 OR #19 | |
| 21 | #17 NOT #20 | |
| 22 | 2L[tiab] OR second-line[tiab] OR salvage[tiab] OR palliative[tiab] OR Salvage Therapy[mh] | Termer for anden linje behandling |
| 23 | pre-treated[tiab] OR pretreated[tiab] OR previously treated[tiab] | |



24 #22 OR #23

25 #21 AND #24

Søgestreng til CENTRAL:

| # | Søgetermer | Kommentar |
|-----|---|--|
| #1 | nsclc:ti | Termer for population |
| #2 | ((non-small-cell-lung or nonsmall-cell-lung) and (cancer or carcinoma or adenocarcinoma)):ti | |
| #3 | [mh "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"] or "non small cell lung cancer":kw | |
| #4 | (nonsquamous or "non squamous" or adenocarcinoma):ti,ab | |
| #5 | (#1 or #2 or #3) and #4 | |
| #6 | [mh "Adenocarcinoma of Lung"] or (lung next adenocarcinoma):ti,kw | |
| #7 | #5 or #6 | |
| #8 | (advanced or metasta* or stage* next III* or stage* next IV or unresectable or inoperable or aNSCLC or mNSCLC):ti,ab,kw | |
| #9 | #7 and #8 | |
| #10 | (docetaxel or pemetrexed):ti,ab,kw | Termer for intervention |
| #11 | #9 and #10 | |
| #12 | (treatment-naive or untreated or non-treated or nontreated):ti,ab | Eksklusion af irrelevant behandling/population |
| #13 | (resectable or resected or neoadjuvant or adjuvant):ti,ab,kw | |
| #14 | #11 not (#12 or #13) | |
| #15 | (2L or second-line or salvage or palliative):ti,ab,kw | Termer for anden linje behandling |
| #16 | (pre-treated or pretreated or previously next treated):ti,ab | |
| #17 | #14 and (#15 or #16) | |



| | | |
|-----|---|--|
| #18 | ("conference abstract" or review):pt | Publikationstyper til eksklusion |
| #19 | (abstract or review):ti | |
| #20 | NCT*:au | |
| #21 | (clinicaltrials.gov or trialsearch):so | |
| #22 | (abstract or conference or meeting or proceeding*):so | |
| #23 | annual meeting:ab | |
| #24 | {or #18-#23} | |
| #25 | #17 not #24 | |
| #26 | #25 not pubmed:an | Eksklusion af referencer, der kommer fra PubMed |