

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

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 deres endelige ansøgning. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen, det lægemiddel vi undersøger, den behandling vi 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, 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 ansøgende virksomhed få besked.

Godkendt af Medicinrådet: 18. juni 2020

Dokumentnummer: 79764

Versionsnummer: 1.0

© 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

Indhold

1	Begreber og forkortelser	3
2	Introduktion	5
2.1	Kræft med NTRK-fusioner.....	5
2.2	Entrectinib	6
2.3	Nuværende behandling.....	7
3	Kliniske spørgsmål	8
3.1	Klinisk spørgsmål 1	8
3.2	Klinisk spørgsmål 2.....	8
3.3	Effektmål	9
3.3.1	Kritiske effektmål	9
3.3.2	Vigtige effektmål.....	10
3.3.3	Mindre vigtige effektmål	12
4	Litteratursøgning.....	12
5	Databehandling og -analyse.....	13
6	Evidensens kvalitet	14
7	Andre overvejelser.....	15
8	Relation til behandlingsvejledning	15
9	Referencer.....	15
10	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	17
11	Versionslog.....	19
12	Bilag 1.....	20

1 Begreber og forkortelser

BSC	<i>Best supportive care</i>
CI	Konfidensinterval
CNS	Centralnervesystemet
CR	Komplet respons
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group performance status</i>
EMA	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EORTC-	
QLQ-30	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
FISH	<i>Flourescence in situ hybridization</i>
GRADE	System til at vurdere evidens (<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>)
HR	<i>Hazard ratio</i>
IHC	Immunhistokemi
ITT	<i>Intention to treat</i>
MKRF	Mindste klinisk relevante forskel
NGS	<i>Next-generation sequencing</i>
NSCLC	Ikke-småcellet lungecancer
NTRK	Neurotrofisk tyrosinreceptorkinase
OR	<i>Odds ratio</i>
ORR	Objektiv responsrate
OS	Overlevelse
pCR	Patologisk komplet respons
PedsQL	<i>The Pediatric Quality of Life Inventory</i>
PICO	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PFS	Progressionsfri overlevelse
PP	<i>Per-protocol</i>
PR	Partielt response
R0	Komplet resektion

RANO	Response Assessment in Neuro-Oncology
RCT	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
ROS1	ROS proto-oncogene 1 receptor tyrosine kinase
RR	Relativ risiko
SMD	<i>Standardized Mean Difference</i>
Trk	Tyrosinreceptorkinase

2 Introduktion

Protokollen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en foreløbig ansøgning fra Roche, som ønsker, at Medicinrådet vurderer entrectinib 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 tilfredsstillende behandlingsmuligheder. Vi modtog den foreløbige ansøgning den 30. marts 2020.

Protokollen danner grundlag for den endelige ansøgning for vurdering af entrectinib sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse mellem entrectinib og *best supportive care* (BSC) eller placebo 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.

Entrectinib forventes at få indikation til både behandling af solide tumorer med NTRK-fusion (vævsagnostisk indikation) samt til behandling af uheldelig ROS1-positiv ikke-småcellet lungekræft. Nærværende protokol beskæftiger sig udelukkende med den del af indikationen, som vedrører NTRK-fusion. Medicinrådets Fagudvalg vedr. lungekræft har sideløbende udarbejdet en protokol for den del af indikationen, som vedrører ROS1.

Medicinrådet vurderer aktuelt det lignende lægemiddel larotrectinib, som også har en vævsagnostisk indikation til behandling af solide tumorer med NTRK-fusion.

2.1 Kræft med NTRK-fusioner

En solid tumor er en unormal vævsmasse (svulst). Solide tumorer kan være benigne (ikke kræft) eller maligne (kræft), hvor sidstnævnte per definition evner at gennemtrænge væv 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) og melanomer (modermærkekræft). 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 [1,2]. 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 [3].

Kræft er sjældent hos børn (under 18 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 [3]. Voksne får således typisk karcinomer, mens børn høypigst får blodkræft [4].

Neurotrofisk tyrosinkinase (NTRK) er navnet på en gruppe af tre gener, NTRK1, NTRK2 og NTRK3, 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, koder for Trk-fusionsproteiner, som kan medføre ukontrolleret Trk-signalering og dermed tumorvækst [5,6]. NTRK-fusioner 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-fusioner. I enkelte sjældne kræfttyper såsom infantil fibrosarkom og sekretorisk karcinom i både spytkirtel og bryst påvises NTRK-fusioner med en frekvens på næsten 100 %. I andre mere hyppige kræfttyper i luftveje, fordøjelseskanal, bryst, modermærker og hjerne påvises NTRK-fusioner med en frekvens på mindre end 5 % [7,8]. For flere af de allerhyppigste kræftformer, herunder lungekræft, tyk- og endetarmskræft, modermærkekræft og brystkræft, vurderes frekvensen af NTRK-fusioner dog til at være mellem 0,1-1 % [9].

2.2 Entrectinib

Information om lægemidlet

Trk-fusionsproteiner virker som 'onkogene drivere' til fremme af celledeling og overlevelse af tumorceller. Entrectinib er en Trk-hæmmer, som hindrer neurotrophin-Trk-interaktion og dermed Trk-aktivering. Dette inducerer celledød og hæmning af tumorer, som overudtrykker Trk [8,10]. Entrectinib hæmmer desuden ROS proto-oncogene 1 receptor tyrosine kinase (ROS1), der også ved fusion med andre gener kan resultere i aktiverede proteiner. ROS1-fusionerede gener er en 'onkogen driver' ved blandt andet ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) [11].

Patienter kan behandles med entrectinib, hvis de har en NTRK-fusion i en tumorprøve. Der testes i dag ikke rutinemæssigt for NTRK-fusion 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 *fluorescence in situ hybridization* (FISH) for at påvise fusioner (se afsnittet 'andre overvejelser').

Der er ansøgt om markedsføringstilladelse hos Det Europæiske Lægemiddelagentur (*European Medicines Agency* (EMA)). *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) har afgivet *positive opinion* d. 28. maj 2020. Den forventede indikation for lægemidlet er:

“[Entrectinib] as monotherapy is indicated for the treatment of adult and paediatric patients 12 years of age and older with solid tumours expressing a neurotrophic tyrosine receptor kinase (NTRK) gene fusion, - who have a disease that is locally advanced, metastatic or where surgical resection is likely to result in severe morbidity, and - who have not received a prior NTRK inhibitor - who have no satisfactory treatment options”

Den forventede ATC-klasse er LO1XE.

Der er samtidig søgt om markedsføringstilladelse for entrectinib som monoterapi indiceret til behandling af voksne patienter med uhelbredelig ROS1-positiv NSCLC.

De anbefalede doser af entrectinib er for voksne 600 mg oralt en gang dagligt, og for børn med et kropsareal <1,5 m² 300 mg/m² oralt en gang dagligt. Behandlingen fortsættes indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Estimat for antal patienter i Danmark

Antallet af patienter, der årligt er kandidater til behandling med entrectinib i Danmark, er usikkert. Dels findes der ikke tilstrækkelige data for hyppigheden af NTRK-fusion hos danske kræftpatienter, og derudover er entrectinib først indiceret, når øvrige 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 entrectinib er, at alle øvrige behandlingsmuligheder er udtømte. I denne sammenhæng henviser fagudvalget til gældende nationale retningslinjer og Medicinrådets behandlingsvejledninger inden for de forskellige relevante kræftområder.

Fagudvalget skønner, at der årligt er ca. 10.000 danske patienter, som har uhelbredelig kræft [4], og at ca. 1/3 af disse vil udtømme øvrige behandlingsmuligheder men stadig være i tilstrækkelig performance status til at modtage yderligere behandling. Dette er baseret på et skøn af det typiske antal behandlingslinjer og frafald herimellem. Det er således i ovenstående population, at man skal identificere de patienter, som kan være kandidater til behandling med entrectinib.

Fagudvalget tager i sit skøn højde for, at der vil være ganske få patienter med meget sjældne kræftformer, hvor NTRK-fusionen er hyppig (f.eks. infantil fibrosarkom) samt mange patienter med hyppigere kræfttyper (f.eks. tyk- og endetarmskræft, lungekræft og modermærkekræft), 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 [4] 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. Ansøger angiver det samme estimat for antal patienter med reference til Medicinrådets protokol vedr. vurdering af larotrectinib.

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, samt hvordan indikationen fortolkes, særligt udsagnet vedr. at øvrige behandlingsmuligheder skal være udtømte.

Fase 1-enheden på Rigshospitalet deltager i klinisk afprøvning af NTRK-inhibitoren larotrectinib. Fagudvalget oplyser kendskab til tre danske patienter med NTRK-fusion-positiv kræft, som siden forsøgsstart i 2016 har modtaget behandling med larotrectinib.

Fagudvalget bemærker, at ovenstående estimat for antallet af patienter alene omhandler den del af entrectinibs indikation, som vedrører NTRK-fusion.

2.3 Nuværende behandling

Hovedparten af patienter med kræft modtager standardbehandling, som primært afhænger af kræfttype samt stadie. For en række kræfttyper er operation med henblik på helbredelse oftest førstevalg. Når kirurgisk behandling ikke er mulig eller ikke er tilstrækkelig, tilbydes patienterne enten strålebehandling og/eller medicinsk behandling (kemoterapi, targeteret behandling eller immunterapi). For flere pædiatriske kræftformer er kemoterapi dog ofte førstevalg. 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 kunne tåle yderligere behandling. I studier måles almen tilstand ofte med ECOG-performance status [12].

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 (*best supportive care* (BSC)).

I modsætning til den traditionelle fremgangsmåde for kræftbehandling, kendetegnet ved i vid udstrækning at være histologi (vævstype)-afhængig, er entrectinib 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 entrectinib er indiceret, når øvrige muligheder for behandling er udtømte, findes der ikke standardbehandling for de patienter, som kandiderer til behandling med entrectinib. Derfor kan der heller ikke fastslås et enkelt eller nogle få medicinske behandlingsalternativer til entrectinib.¹

3 Kliniske spørgsmål

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

De nedenstående to kliniske spørgsmål vedrører hhv. patienter over og under 18 år. Dette skyldes, at børn og voksne behandles i forskellige regier, samt er der væsentlige forskelle på, hvilke kræfttyper med NTRK-fusion der ses hos hhv. børn og voksne.

3.1 Klinisk spørgsmål 1

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

Population

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

Intervention

Entrectinib.

Komparator

Placebo eller best supportive care.

Effektmål

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

3.2 Klinisk spørgsmål 2

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

Population

Patienter mellem 12 og 18 år med lokalfremskreden eller metastatisk kræft med NTRK-fusion, hvor alle øvrige tilfredsstillende behandlingsmuligheder er udtømte.

Intervention

Entrectinib.

Komparator

Placebo eller best supportive care.

¹ Det lignende præparat larotrectinib, som også er en NTRK-hæmmer, vurderes dog aktuelt af Medicinrådet.

Effektmål

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

3.3 Effektmål

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

Tabel 1. Effektmål

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

*For alle effektmål ønsker vi data med længst mulig opfølgningstid, med mindre andet er angivet.

**Der ønskes for disse effektmål opgørelser for hver af de samlede patientgrupper (hhv. klinisk spørgsmål 1 og 2) samt fordelt på hver af de kræftdiagnoser, der er inkluderet i entrectinibstudierne.

3.3.1 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 den samlede patientgruppe er død eller forventes at dø. OS-raten giver et estimat for, hvor mange som er i live ved et bestemt tidspunkt. Prognosen for patienter med NTRK-fusion er yderst variabel, da der er tale om vidt forskellige kræfttyper. Overordnet må man dog betragte gruppen som uhelbredeligt syge med en relativt kort gennemsnitlig restlevetid. Fagudvalget vurderer, at begge måleenheder for OS er informative. Fagudvalget ønsker derfor at se på median OS, som kan belyse, hvorvidt halvdelen af patienterne får en overlevelsesegevinst ved behandling med entrectinib. 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 24 måneder, som forventes at være lav (< 20 %) for denne gruppe patienter. Her fastsættes den mindste klinisk relevante forskel til 10 %-point.

Fagudvalget ønsker, som supplement til ovenstående mål, en opgørelse over 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 helbredt for deres sygdom og dermed har en nær normal forventet restlevetid. Den mindste klinisk relevante forskel fastsættes til 5 %-point.

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) [13,14]. 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 [15]. 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) [16], 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 [17].

3.3.2 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 eller Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) for primære CNS-tumorer [18,19]). 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 antal patienter, inklusive evt. patienter, som ikke er evaluerbare.

Fagudvalget vil vurdere den samlede andel af patienter, som opnår OR, samt andelen af patienter, som opnår CR eller PR. I studierne af entrectinib 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 både for de samlede patientpopulationer; hhv. voksne (klinisk spørgsmål 1) og børn (klinisk spørgsmål 2) samt inden for hver enkelt kræftdiagnose, hvor der findes data for entrectinib.

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 [20] 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 og et udtryk for fravær eller reduktion af symptomer samt for varighed af respons. Såfremt PFS ved behandling med entrectinib overstiger OS i historiske data for lignende patienter, taler dette for, at præparatet har en væsentlig effekt på overlevelse.

Der er væsentlige forskelle i prognose på tværs af forskellige kræfttyper med NTRK-fusion. Entrectinib er indiceret til lokalavanceret eller metastatisk kræft, når øvrige 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 [21] er et udtryk for alvorlig toksicitet af lægemidlet, og disse kan have væsentlig indvirkning på patienternes velbefindende. Da entrectinib 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 [21].

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 entrectinib versus komparator med henblik på at vurdere hændelsernes type, håndterbarhed og reversibilitet.

3.3.3 Mindre vigtige effektmål

CNS-progression

Metastaserende kræft spreder sig hos nogle patienter til hjerne eller det øvrige centralnervesystem, hvilket medfører betydelig morbiditet. Det estimeres, at mellem 6 og 14 % af alle patienter, der diagnosticeres med kræft, udvikler metastaser i hjernen, og at patienter med metastaser i hjernen har en forventet levetid på 2 måneder uden behandling og 4-12 måneder ved behandling med stråling og kemoterapi [22,23].

I de kliniske studier af entrectinib havde 11 ud af i alt 54 inkluderede patienter metastaser i hjernen på inklusionstidspunktet.

Effektmålet omfatter både tid til CNS-progression hos patienter med CNS-metastaser på inklusionstidspunktet samt tid til CNS-progression hos patienter, der får tilkomst af CNS-metastaser under behandlingen.

4 Litteratursøgning

Medicinrådet har på baggrund af den foreløbige ansøgning undersøgt, om der findes en eller flere fuldtekstartikler publiceret i videnskabelige, fagfællebedømte tidsskrifter, hvor entrectinib er sammenlignet direkte med komparator (BSC eller placebo).

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

Virksomheden skal derfor søge efter studier, der kan anvendes til en indirekte sammenligning af entrectinib og placebo eller BSC. Det betyder, at der både skal søges efter primærstudier af entrectinibs 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 som bilag. Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for det aktuelle lægemiddel.

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, f.eks. 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 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 (se dog 'Prioriteret søgestrategi', nedenfor). Dette gælder ligeledes for artikler, som ikke rapporterer mindst ét af de kritiske eller vigtige effektmål.

Den ansøgende virksomhed skal ved screening af artikler ekskludere først 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 (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).

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 entrectinib. Herunder studier, hvor én eller flere af kræftdiagnoserne, som indgår, også er repræsenteret i studierne af entrectinib. 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 entrectinibs 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. placebo-gruppe prioriteres over data for BSC.

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

5 Databehandling og -analyse

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 mellem protokollen og studierne.
- Vurdér, hvordan uoverensstemmelserne påvirker estimaterne.

Statistiske analyser

- Begrund valget af syntesemåde (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 (f.eks. intention to treat (ITT), per-protocol) der er anvendt.

- Angiv en sensitivitetanalyse 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 (jævnfør 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 (jævnfør Appendiks 7 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).
- Udfør alene netværksmetaanalyse i de undtagelsesvisse 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'- 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.

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

6 Evidensens kvalitet

Medicinrådet 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 vi kan have tiltro til den evidens, vi baserer vurderingen af lægemidlets værdi på.

7 Andre overvejelser

Fagudvalget skønner, at datagrundlaget for vurderingen kan være begrænset grundet den vævsagnostiske indikation og designet af de studier, der er tilgængelige for vurdering af entrectinib. Fagudvalget ønsker en opgørelse, som sammenligner PFS og ORR-data for den behandling, patienterne modtog i behandlingslinjen umiddelbart inden behandling med entrectinib versus tilsvarende data for behandling med entrectinib (også kaldet '*Growth modulation index*').

Fagudvalget vurderer, at der er væsentlige udfordringer i relation til hensigtsmæssig screening for NTRK-fusion. I dag screenes de fleste pædiatriske patienter med solide tumorer med NGS, mens NGS ikke er standard i diagnosticeringen af voksne patienter. Derfor bedes ansøger redegøre for, hvor mange patienter, som det estimeres, skal screenes for at identificere ca. 10-40 patienter (ansøgers eget skøn for antallet af patienter, der årligt vil kunne behandles med entrectinib 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.

8 Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning. Fagudvalget vil i et bilag til vurderingsrapporten foretage en naiv sammenstilling af effekten af entrectinib overfor det lignende præparat larotrectinib, der har en tilsvarende indikation, og som aktuelt vurderes af Medicinrådet.

9 Referencer

1. Weinberg RA. *Biology of the Cancer*. Garland Science. 2014.
2. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000.
3. Sundhedsdatastyrelsen. Nye kræfttilfælde i Danmark. *Cancerregisteret 2017*. 2018.
4. Sundhedsstyrelsen. Nye kræfttilfælde i Danmark. 2018;1–84.
5. Chetty R. Neurotrophic tropomyosin or tyrosine receptor kinase (NTRK) genes. *J Clin Pathol*. 2019;72(3):187–90.
6. 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.
7. 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.
8. Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(12):731–47.
9. 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.
10. Rolfo C, Ruiz R, Giovannetti E, Gil-Bazo I, Russo A, Passiglia F, et al. Entrectinib: A potent new TRK, ROS1, and ALK inhibitor. *Expert Opin Investig Drugs.* 2015;24(11):1493–500.
 11. Lin JJ, Shaw AT. Recent Advances in Targeting ROS1 in Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology.* 2017.
 12. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). ECOG performance status. ECOG Performance Status. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG); 2018.
 13. 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.
 14. 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.
 15. Osoha 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.
 16. Varni JW, Seid M, Rode CA. The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory. *Med Care.* 1999;37(2):126–39.
 17. 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.
 18. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, Cloughesy TF, Sorensen AG, Galanis E, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: Response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol.* 2010;28(11):1963–72.
 19. 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.
 20. 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.
 21. U.S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Advers Events v4.0 (CTCAE). National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program; 2010. s. 1–194.
 22. Ni W, Chen W, Lu Y, Lu Y. Emerging findings into molecular mechanism of brain metastasis. *Cancer Med.* 2018;7(8):3820–33.
 23. Yu D, Lowery F, Yu D. Brain metastasis: Unique challenges and open opportunities. *Biochim Biophys acta Rev cancer.* 2017;1867(1):49–57.

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)
Emma Olander (projektdeltager)
Bettina Fabricius Christensen (informationsspecialist)
Ilse Linde (fagudvalgs koordinator)
Kirsten Holdt Henningsen (teamleder)

11 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	18. juni 2020	Godkendt af Medicinrådet.

12 Bilag 1

Søgestrengene for identifikation af RCTs og observationelle studier i PubMed. NTRK-fusion.

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

#	Søgetermer	Kommentar
1	entrectinib[nm] OR entrectinib[tiab] OR Rozlytrek*[tiab] OR NMS-E628[tiab] OR RXDX-101[tiab]	Søgetermer for intervention
2	(NTRK[tiab] OR NTRK1[tiab] OR NTRK2[tiab] OR NTRK3[tiab]) AND (fusion[tiab] OR fusions[tiab])	Søgetermer for patienter med NTRK-fusion
3	neurotrophin*[tiab] AND (TRK[tiab] OR TRKA[tiab] OR TRKB[tiab] OR TRKC[tiab]) AND (fusion[tiab] OR fusions[tiab])	
4	neurotrophin*[tiab] AND tropomyosin receptor kinase*[tiab] AND (fusion[tiab] OR fusions[tiab])	
5	TRK[tiab] AND (fusion[tiab] OR fusions[tiab]) AND positive[tiab]	
6	TRK[tiab] AND (fusion[tiab] OR fusions[tiab]) AND proteins[tiab]	
7	TRK[tiab] AND (fusion[tiab] OR fusions[tiab]) AND (cancer[tiab] OR cancers[tiab])	
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	
9	Animals[mh] NOT Humans [mh]	
10	animal*[ti] OR murine[ti] OR mouse[ti] OR mice[ti] OR rat[ti] OR rats[ti] OR rodent[ti]	
11	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]	
12	#9 OR #10 OR #11	
13	#8 NOT #12	
14	randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR randomly[tiab] OR placebo[tiab] OR sham*[tiab] OR dummy*[tiab]	Søgefilter til identifikation af RCT/kontrollerede studier
15	controlled trial[tiab] OR controlled study[tiab]	
16	control group*[tiab] OR control arm[tiab]	
17	phase 1*[tiab] OR phase 2*[tiab] OR phase 3*[tiab] OR phase I*[tiab]	
18	enrolled[tiab]	
19	multicenter[tiab] OR multi-center[tiab] OR multicentre[tiab] OR multi-centre[tiab]	
20	comparative[tiab] AND (trial[tiab] OR study[tiab])	
21	trial[ti] OR study[ti]	
22	open-label[tiab]	
23	single blind*[tiab] OR double-blind*[tiab] OR triple-blind*[tiab]	
24	Clinical Trial[pt] OR Clinical Trials as Topic[mesh:noexp]	
25	Comparative Study[pt] OR Multicenter Study[pt]	
26	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	Endelig søgning RCT (screenes først)
27	#13 AND #26	
28	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
29	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] OR database[tiab] OR registry[tiab] OR nationwide[tiab]	
30	Registries[mh]	
31	#28 OR #29 OR #30	
32	#13 AND #31	

33	#32 NOT #27	Endelig søgning på observationelle studier (de tidl. screenede RCT-resultater er ekskluderede)
----	-------------	---

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

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

#	Søgetermer	Kommentar
1	entrectinib:kw	Søgetermer for intervention
2	(entrectinib or Rozlytrek* or "NMS E628" or "RXDX 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

Søgestreng for identifikation af RCTs i PubMed. 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	RCT-filter

	randomly[tiab] OR random allocation[tiab] OR trial[ti] NOT (Animals[mh] NOT Humans [mh])	
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]. 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	
40	Embase:an NOT Pubmed:an	Afgrænsning til poster fra Embase
41	#39 AND #40	Endelig søgning