

Medicinrådets protokol for vurdering vedrørende trastuzumab deruxtecan til tredjelinjebehandling af metastatisk HER2+ brystkræft



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, -seleksion 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	6. april 2021
------------------	---------------

Dokumentnummer	111987
----------------	--------

Versionsnummer	1.1
----------------	-----



Indholdsfortegnelse

1.	Begreber og forkortelser	3
2.	Introduktion	4
2.1	Metastatisk HER2+ brystkræft	4
2.2	Trastuzumab deruxtecan (T-DXd)	5
2.3	Nuværende behandling	5
2.3.1	Nuværende behandlingsrækkefølge	5
2.3.2	Patienternes almene tilstand og behandlingsmålet med den nuværende behandling	7
2.3.3	Prognose ved nuværende behandling	7
3.	Kliniske spørgsmål	8
3.1	Klinisk spørgsmål 1	8
3.2	Effektmål	8
3.2.1	Kritiske effektmål	9
3.2.2	Vigtige effektmål	10
4.	Litteratursøgning	13
5.	Den endelige ansøgning	14
6.	Evidensens kvalitet	16
7.	Andre overvejelser	16
8.	Relation til behandlingsvejledning	17
9.	Referencer	18
10.	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	20
11.	Versionslog	21
12.	Bilag	22
	Bilag 1: Søgestreng	22

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

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 6. april 2021



1. Begreber og forkortelser

DBCG	<i>Danish Breast Cancer Group</i>
EMA:	<i>Det Europæiske Lægemiddelagentur (European Medicines Agency)</i>
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
ER	<i>Estrogen receptor (østrogen receptor)</i>
EUnetHTA:	<i>European Network for Health Technology Assessment</i>
FDA:	<i>The Food and Drug Administration</i>
FINOSE:	<i>Finland, Norge og Sveriges samarbejde om medicinske teknologivurderinger</i>
GRADE:	<i>System til at vurdere evidens (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)</i>
HER2	<i>Human epidermal vækstfaktorreceptor 2</i>
HTA:	<i>Medicinsk teknologivurdering (Health Technology Assessment)</i>
IQWiG:	<i>The Institute for Quality and Efficiency in Healthcare</i>
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
MKRF:	<i>Mindste klinisk relevante forskel</i>
NICE:	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
PICO:	<i>Population, intervention, komparator og effektmål (Population, Intervention, Comparison and Outcome)</i>
PP:	<i>Per protocol</i>
RR:	<i>Relativ risiko</i>
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
T-DM1	<i>Trastuzumab emtansin</i>
T-DXd	<i>Trastuzumab deruxtecan</i>



2. Introduktion

Protokollen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en foreløbig ansøgning fra AstraZeneca og Daiichi Sankyo, som ønsker, at Medicinrådet vurderer trastuzumab deruxtecan (T-DXd) (Enhertu[®]) til patienter med metastatisk HER2+ brystkræft, som tidligere har modtaget to eller flere HER2+-rettede behandlinger. Medicinrådet modtog den foreløbige ansøgning den 16. december 2020. AstraZeneca og Daiichi Sankyo fik forhåndsgodkendelse (positive opinion) i EMA den 10. december 2020.

2.1 Metastatisk HER2+ brystkræft

Brystkræft er den hyppigste kræftform hos kvinder verden over og forekommer oftest hos kvinder over 50 år. I Danmark bliver omkring 4.900 patienter årligt diagnosticeret med brystkræft, og ca. 66.000 patienter lever med diagnosen brystkræft [1,2]. Af de 4.900 patienter, som årligt diagnosticeres med brystkræft i Danmark, vil ca. 4.400 have tidlig brystkræft, dvs. at de ikke har fjernmetastaser. Ca. 10 %, dvs. ca. 490 patienter, har ved diagnosetidspunktet derimod uhelbredelig lokalt fremskreden (inoperabel) eller metastatisk sygdom (primært dissemineret).

HER2+ brystkræft

Sygdommen kan opdeles i fire undertyper, afhængigt af om kræftcellerne er hormonfølsomme, dvs. om de udtrykker østrogen receptor (ER) og/eller human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (HER2) [3].

Patienterne testes rutinemæssigt for HER2-status på diagnosetidspunktet ved immunhistokemi [4]. Ca. 10-15 % af patienter med brystkræft er HER2-positive (HER2+). Således bliver op til ca. 660 patienter årligt diagnosticeret med tidlig HER2+ brystkræft, mens ca. 70 patienter årligt bliver diagnosticeret med lokalt fremskreden inoperabel eller metastatisk HER2+ brystkræft [5]. Nogle af patienterne med inoperabel sygdom (ca. 30) vil blive behandlet med kurativt sigte, mens ca. 40 patienter i stedet vil modtage behandling for metastatisk sygdom (se figur 1).

Der har i de seneste år været en del udvikling ift. (neo)adjuverende behandling af HER2+ brystkræft. Fagudvalget har ikke kendskab til opgørelser eller kliniske studier, der belyser, hvor mange patienter som får metastatisk tilbagefald med den nuværende danske behandlingsstrategi. Fagudvalget skønner ud fra klinisk erfaring, at ca. 20 % af patienterne med tidlig HER2+ brystkræft (dvs. op til ca. 130 patienter) over tid vil udvikle metastaser. Dette er en smule lavere, end hvad eksempelvis RADS angav i behandlingsvejledningen vedr. HER2+-rettet behandling [6], hvilket skyldes, at den nuværende behandlingsstrategi er mere effektiv, hvormed færre patienter får tilbagefald.

Samlet set estimerer fagudvalget således, at de 40 patienter, der har metastatisk sygdom ved diagnosetidspunktet og ikke er kandidater til behandling med kurativt sigte, samt de 130 patienter med tidlig brystkræft, der får metastatisk tilbagefald, årligt er kandidater



til 1. linje metastatisk behandling, dvs. ca. 170 patienter (se yderligere beskrivelse vedr. tredjelinjebehandling i afsnit 2.3).

2.2 Trastuzumab deruxtecan (T-DXd)

T-DXd forventes at få følgende indikation af EMA: *Enhertu as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic HER2 positive breast cancer who have received two or more prior anti HER2 based regimens.*

T-DXd gives intravenøst, 5,4 mg/kg hver tredje uge. EMA har vurderet T-DXd i en accelereret proces.

T-DXd er en sammenkobling af deruxtecan, som er en topoisomerase-1-hæmmer (dvs. en type af kemoterapi), og trastuzumab, som er et antistof rettet mod HER2. T-DXd virker ved, at trastuzumab genkender HER2, som er overudtrykt på overfladen af brystkræftcellerne. Når T-DXd binder til HER2-proteiner, transporteres det ind i cellen, hvor kemoterapien frigives og slår cellen ihjel. Deruxtecan kan bevæge sig igennem cellemembraner og kan dermed forårsage celledød af nærliggende celler. T-DXd har et højere antal molekyler af kemoterapi koblet til hvert antistof sammenlignet med tidligere kemoterapi/antistof kombinationer.

T-DXd er ikke godkendt til andre indikationer.

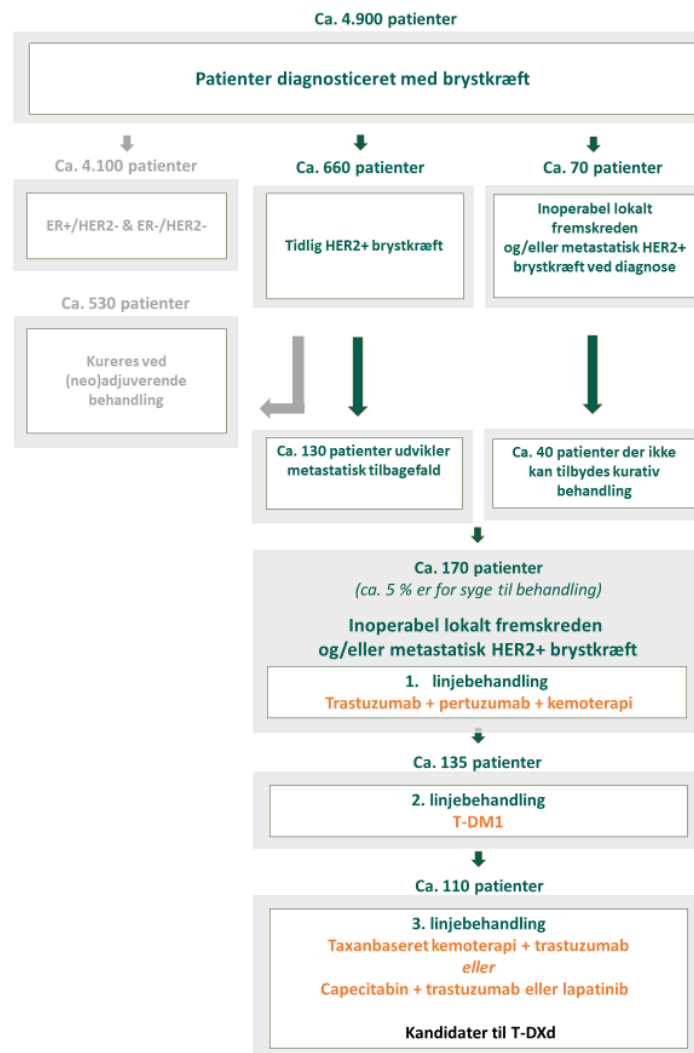
2.3 Nuværende behandling

2.3.1 Nuværende behandlingsrækkefølge

Patienter med HER2+ brystkræft med metastatisk sygdom modtager som udgangspunkt vinorelbine i kombination med pertuzumab og trastuzumab i første linje og T-DM1 i anden linje, se figur 1. Fagudvalget forventer, at ca. 5 % ikke får førstelinjebehandling, da de er for syge. 15 % dør eller ophører behandlingen i perioden fra første- til andenlinjebehandling, mens det er tilfældet for 20 % i perioden fra anden- til tredjelinjebehandling. Dermed er der årligt ca. 110 patienter med metastatisk HER2+ brystkræft, som kan komme i betragtning til behandling i tredje linje, se figur 1.



Figur 1. Oversigt over nuværende behandlingsrækkefølge



Hvis patienterne progredierer på andenlinjebehandling, tilbydes de en af følgende behandlinger, jf. DBCGs retningslinjer [7]:

- capecitabine i kombination med enten trastuzumab eller lapatinib
- taxanbaseret kemoterapi (typisk paclitaxel) i kombination med trastuzumab.

Valget imellem disse to behandlingskombinationer afhænger af, hvilken type kemoterapi patienten tidligere har modtaget, om patienten er progredieret på den pågældende behandling, samt hvilke bivirkninger patienten er villig til at acceptere.

F.eks. vil en patient, som tidligere er progredieret på taxanbaseret kemoterapi, modtage capecitabin.

Fagudvalget vurderer, at ca. 80 % af patienterne modtager capecitabine i kombination med trastuzumab. Som nævnt er det muligt at kombinere capecitabine med lapatinib fremfor trastuzumab. Fagudvalget vurderer, at dette sker relativt sjældent grundet mere toksicitet forbundet med lapatinib i forhold til trastuzumab. Fagudvalget vurderer, at



effekten af capecitabine i kombination med hhv. trastuzumab og lapatinib er sammenlignelig [8,9]. Derfor konkluderer fagudvalget, at capecitabine i kombination med trastuzumab er den mest relevante komparator for sammenligningen med T-DXd.

2.3.2 Patienternes almene tilstand og behandlingsmålet med den nuværende behandling

Patienter, der har progredieret på andenlinjebehandling og dermed er kandidater til tredje linjebehandling, kan være præget af deres brystkræftsygdom. Dette er dog meget forskelligt fra patient til patient og afhænger i høj grad af metastasernes beliggenhed. Fagudvalget vurderer, at ca. 35-40 % af patienter med HER2+ brystkræft vil udvikle hjernemetastaser. Hjernemetastaser medfører ofte svære symptomer og kan være vanskelige at behandle, men også metastaser i lunger og lever, lungehinde og bughule kan medføre symptomatisk sygdom.

Patienter kan desuden være præget af bivirkninger fra tidligere behandlinger. I dansk klinisk praksis behandles patienter med performance status 0, 1 og 2 [7]. Nogle patienter er således oppegående, men hviler sig en betragtelig del af dagen, mens andre stadig kan opretholde et arbejde.

Behandlingsmålet med den nuværende tredje linjebehandling er både symptomlindring og livsforlængelse. Behandlingen har således ikke kurativt sigte.

2.3.3 Prognose ved nuværende behandling

Fagudvalget gør opmærksom på, at det er vanskeligt at estimere patienternes overlevelse ved tredje linjebehandling. I dette afsnit gennemgår fagudvalget derfor flere forskellige randomiserede forsøg for at give et retvisende billede af den heterogenitet i studieresultater, som gør det udfordrende at estimere prognosen for patientgruppen.

- Patienter med metastatisk HER2+ brystkræft, som modtager trastuzumab + pertuzumab + kemoterapi i første linje, har en median overlevelse på ca. 56 måneder [10].
- Den seneste udgivelse for andenlinjebehandling af metastatisk HER2+ brystkræft viser, at patienter, som modtager T-DM1, har en median overlevelse på 29,9 måneder [11].
- Der foreligger forskellige studier for tredje linjebehandling, hvoraf ingen dog afspejler den danske patientpopulation fuldstændigt. Et studie viste en median overlevelse på ca. 17 måneder for patienter, som modtog capecitabine + trastuzumab [12]. Dette reflekterer dog ikke danske patienters prognose, da patienterne i studiet havde modtaget imellem 2-14 forskellige behandlinger for metastatisk sygdom. Det betyder, at en del patienter i studiet har dårligere prognose end danske patienter. Et andet studie viste en median overlevelse på ca. 27 måneder for patienter, som modtog capecitabine + trastuzumab [13]. Dette studie overestimerer dog prognosen, da der ikke var inkluderet patienter med hjernemetastaser, og 44 % af patienterne modtog behandling i første linje. Dermed er der selekteret for patienter med den bedste prognose. Et tredje studie viste en median overlevelse på ca. 19 måneder (gennemsnitlig overlevelse er opgjort til 22 måneder) for patienter, som modtog capecitabine + lapatinib, hvilket fagudvalget forventer har samme effekt som



capecitabine + trastuzumab [14]. Samlet set vurderer fagudvalget, at en median overlevelse på ca. 22 måneder er forventelig for danske patienter.

3. Kliniske spørgsmål

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

3.1 Klinisk spørgsmål 1

Hvilken værdi har trastuzumab deruxtecan (T-DXd) sammenlignet med capecitabine i kombination med trastuzumab for patienter med metastatisk HER2+ brystkræft, som har progredieret på to HER2-rettede behandlinger?

Population

Patienter med inoperabel lokalt fremskreden og/eller metastatisk HER2+ brystkræft, som har progredieret på to HER2-rettede behandlinger.

Intervention

Trastuzumab deruxtecan (T-DXd), intravenøst, 5,4 mg/kg hver tredje uge.

Komparator

- Capecitabine (1.000 mg/m² pr. dag oralt i 14 dage) i kombination med trastuzumab (opstartsdosering 8mg/kg, vedligeholdelsesdosering 6mg/kg)¹

Effektmål

De valgte effektmål fremgår af tabel 1.

3.2 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.

¹ Komparator er valgt, fordi 80 % af patienterne modtager capecitabine i kombination med trastuzumab. Fagudvalget understreger, at sammenligningen mellem T-DXd og komparator kan overføres til patienter, som modtager taxanbaseret kemoterapi i kombination med trastuzumab.



Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål

Effektmål*	Vigtighed	Effektmålsgruppe**	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Samlet overlevelse (OS)	Kritisk	Overlevelse	Median OS	En forskel på 5 måneder
Livskvalitet	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Gennemsnitlig ændring over tid	Forskel i ændring svarende til de validerede mindste klinisk relevante forskelle for de involverede livskvalitetsspørgeskemaer (se nedenfor)
Bivirkninger	Vigtigt	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter, der oplever en eller flere grad 3-4 bivirkninger	5 %-point
			Gennemgang af bivirkningsprofil	Narrativ vurdering
Stabilisering eller forbedring af symptomer	Vigtigt	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Median Progressionsfri overlevelse (PFS)	En forskel på 3 måneder
			Objektiv respons rate (ORR) ¹	En forskel på 20 %-point

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

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

¹Fagudvalget vurderer, at ORR er reflekteret i PFS, og vil derfor kun benytte data herfor, hvis der ikke foreligger modent PFS-data.

3.2.1 Kritiske effektmål

Samlet overlevelse (OS)

Samlet overlevelse er defineret som tiden fra randomisering til død uafhængigt af årsag. Det er afgørende for patienterne, om behandlingen forlænger deres liv, og Medicinrådet vurderer derfor, at OS er et kritisk effektmål. Fagudvalget ønsker effektmålet opgjort som median overlevelse.

Den mindste klinisk relevante forskel er valgt med udgangspunkt i ESMO's guideline *Magnitude of Clinical Benefit Scale* (MCBS). Denne indeholder skemaer, der indikerer, hvordan man kan fastsætte mindste klinisk relevante forskelle afhængigt af patienternes prognose [15]. Fagudvalget tager udgangspunkt i ESMO MCBS-skemaet, der omhandler behandlinger, som ikke forventes at være kurative, og hvor OS eller PFS er det primære endepunkt.

Fagudvalget vurderer, at en forskel ift. median OS på 5 måneder er klinisk relevant.



Livskvalitet

Livskvalitet er et patientrelevant effektmål, som udover at give indblik i sygdomsbyrden kan indikere, om bivirkningerne ved lægemidlet påvirker patienternes livskvalitet. På baggrund af dette betragter fagudvalget livskvalitet som et kritisk effektmål.

Livskvalitet kan for brystkræftpatienter måles med flere forskellige instrumenter (spørgeskemaer). Fagudvalget vurderer, at nedenstående validerede spørgeskemaer, der er nævnt i prioriteret rækkefølge, er relevante. Fagudvalget lægger i prioriteringen af rækkefølgen vægt på, at man benytter de to førstnævnte i dansk klinisk praksis.

EORTC-QLQ-C30: Dette instrument måler livskvaliteten blandt kræftpatienter [16]. Det består af fem funktionsskalaer, tre symptomskalaer og en "global" livskvalitetsskala. Der anvendes en scoringsskala fra 0-100. En høj score på de fem funktionsskalaer repræsenterer et højt/positivt funktionsniveau. En høj score for global helbredsstatus repræsenterer høj livskvalitet, mens en høj score på de tre symptomskalaer repræsenterer høj forekomst af symptomer/problemer. En lille ændring i livskvalitet er defineret som en ændring på 5-10 point i en publikation, hvor størstedelen af patienterne havde brystkræft [17]. Fagudvalget læner sig op ad denne definition og betragter en forskel på ≥ 10 point mellem T-DXd og komparator som klinisk relevant.

EORTC-QLQ-BR23: Dette er et sygdomsspecifikt instrument, der vurderer livskvaliteten blandt patienter med brystkræft [18]. Det er et tillæg til EORTC-QLQ-C30 og består af fire funktionsskalaer og fire symptomskalaer. Scoringen foregår på samme måde som ved EORTC-QLQ-C30. Da der tilsyneladende ikke er defineret en mindste klinisk relevant forskel for instrumentet, benytter fagudvalget sig af definitionen fra EORTC-QLQ-C30. Dette er konsistent med tilgangen i flere studier [19]. Dermed betragter fagudvalget en forskel på ≥ 10 point mellem T-DXd og komparator som klinisk relevant.

EQ-5D: Dette er et velvalideret generisk spørgeskema, som anvendes til at vurdere helbredsrelateret livskvalitet [20]. Spørgeskemaet består af fem dimensioner og indeholder desuden en visuel analog skala (VAS), der går fra 0 (værst tænkelige helbred) til 100 (bedst tænkelige helbred). Fagudvalget læner sig op ad definitionerne af mindste klinisk relevante forskelle baseret på britiske kræftpatienter [21]. Dermed finder fagudvalget, at en forskel på $\geq 0,08$ i EQ-5D index score og ≥ 7 point i EQ-5D VAS mellem T-DXd og komparator er klinisk relevant.

3.2.2 Vigtige effektmål

Bivirkninger

Som nævnt er behandlingsmålet at forlænge patienternes liv. Fagudvalget finder, at bivirkninger (adverse reactions, AR) er et vigtigt effektmål, da det belyser, hvor godt patienterne tolererer T-DXd sammenlignet med komparator. Effektmålet er vigtigt, da det er fagudvalgets vurdering, at patienterne er relativt villige til at risikere bivirkninger for at kunne opnå en eventuel forlængelse i overlevelse. Fagudvalget ønsker data på nedenstående måleenheder.



Bivirkninger 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 [22].

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

Gennemgang af bivirkningsprofil

Fagudvalget ønsker en gennemgang af T-DXd og komparators bivirkningsprofiler med henblik på at vurdere bivirkningernes type, håndterbarhed og reversibilitet. Ansøger bedes derfor levere bivirkningsdata fra både de kliniske studier og produktresuméet for lægemidlerne, så fagudvalget kan vurdere forskelle mellem de forskellige behandlinger. Fagudvalget udbeder sig informationer om forekomsten af interstitielle lungesygdomme, både af alle grader og en specifik opgørelse af grad 3-4. Dette skyldes, at FDA har gjort opmærksom på og udtrykt bekymring for netop denne bivirkning i deres gennemgang af T-DXd.

Bivirkninger af grad 3-4 bliver vægtet mest i den samlede vurdering af effektmålet.

Stabilisering eller forbedring af symptomer

Progressionsfri overlevelse

Fagudvalget ønsker at belyse forskellen i andel patienter, som opnår stabilisering eller forbedring af symptomer vha. PFS. PFS bliver anvendt til at vurdere, hvor lang tid der går, inden patienternes sygdom udvikler sig. PFS er defineret som tiden fra studierandomisering til første dokumentation af progression i henhold til RECIST 1.1 [23] eller dødsfald.

Tredjelinjebehandling er den sidste mulige standardbehandling for patienter med metastatisk HER2+ brystkræft. Fagudvalget vurderer derfor, at det er af stor værdi for patienterne at modtage en behandling, som stabiliserer deres sygdom og forlænger tiden til progression, og fagudvalget anser derfor effektmålet som vigtigt. Stabilisering af sygdommen betyder ofte, at patienterne undgår forværring af deres symptomer for en tid. Fagudvalget fremhæver, at det har særlig betydning for patienterne at forblive i en effektiv behandling så længe som muligt.

Den mindste klinisk relevante forskel er valgt med udgangspunkt i ESMO's guideline *Magnitude of Clinical Benefit Scale* (MCBS). Denne indeholder skemaer, der indikerer, hvordan man kan fastsætte mindste klinisk relevante forskelle afhængigt af patienternes prognose [15]. Fagudvalget tager udgangspunkt i ESMO MCBS-skemaet, der omhandler behandlinger, som ikke forventes at være kurative. Når PFS er det primære endepunkt, sættes den mindste klinisk relevante forskel til 3 måneder for at påvise en lille klinisk relevant forskel mellem T-DXd og placebo.



Objektiv respons rate (ORR)

Fagudvalget er opmærksom på, at effekten af T-DXd er undersøgt i et fase II-singlearm-studie. Det er derfor ikke givet, at der til Medicinrådets vurdering af T-DXd kan forefindes modne PFS-data, som kan benyttes til kategoriseringen. Hvis dette ikke er muligt, vil fagudvalget i stedet for PFS anvende ORR til at belyse effekten af T-DXd, omend der ikke er evidens for, at ORR kan benyttes som surrogatmål for PFS. Fagudvalget vil nedenfor gennemgå vigtige forskelle mellem effektmålene, og hvad disse betyder for den kommende vurderingsrapport.

Objektiv responsrate (ORR) anvendes til belysning af behandlingsrespons. ORR underinddeles i følgende kategorier, jf. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST 1.1) [24]:

- Komplet respons (CR): Klinisk og billeddiagnostisk sygdomsfri. Alle tumorlæsioner er væk, og ingen nye er fremkommet.
- Partielt respons (PR): Mindst 30 %'s reduktion af tumorlæsionernes størrelse sammenlignet med baseline.

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

Fagudvalget vurderer, at tumorreduktion medfører en periode med forbedring eller ingen forværring af symptomer. Som det er beskrevet under PFS, vurderer fagudvalget, at dette kan være af særlig betydning for patienterne. Fagudvalget understreger dog, at ORR ikke inkluderer den del af patienterne, som opnår stabilisering i deres sygdom, hvilket er tilfældet for PFS. Derfor vil en kategorisering baseret på ORR ikke være betegnende for patienter med stabiliseret sygdom, men kun for patienter, der opnår respons.

I det studie, som er mest betegnende for denne patientpopulations prognose, blev der opnået en responsrate på ca. 25 % [14]. MKRF for *stabilisering eller forbedring af symptomer* er fastsat til en forskel i median PFS på 3 måneder, dvs. at 50 % af patienterne skal opnå en bedring af symptomer på minimum 3 måneder, for at der er en klinisk relevant forskel. Med afsæt i responsraten ved standardbehandling og den fastsatte MKRF for PFS vurderer fagudvalget, at det tilsvarende er klinisk relevant, hvis 20 % flere patienter opnår respons. MKRF for ORR er dermed fastsat til 20 %-point. I tillæg til andelen af patienter, der opnår et respons, ønsker Medicinrådet information om varigheden af respons i henhold til RECIST 1.1 [24].



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 (EMA) European Public Assessment Reports (EPAR). Herudover kan data fra Food and Drug Administration (FDA) og internationalt anerkendte HTA-agenturer (f.eks. 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 data². 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.

Medicinerådet er i den foreløbige ansøgning blevet orienteret om, at der ikke findes studier, hvor T-DXd er sammenlignet direkte med capecitabine i kombination med trastuzumab. Dette skyldes, at den primære publikation vedr. T-DXd er et fase II-enkeltarms-studie, dvs. at alle patienter i studiet modtager T-DXd. Derfor skal ansøger søge efter studier til en indirekte sammenligning.

Søgestrengene fremgår af bilag 1. Derudover skal ansøger konsultere EMAs EPAR for det aktuelle lægemiddel.

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, 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 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](#).

² For yderligere detaljer se [Medicinerådets kriteriepapir om anvendelse af upublicerede data](#)



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 ansøgningskema 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 ansøgningskemaet 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 (f.eks. 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.

Vær opmærksom på, at Medicinrådets sekretariat forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studiernes 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, f.eks. behandlingstid 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.

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

7. Andre overvejelser

Redegørelse for antallet af behandlingslinjer, som patienter modtager i det kliniske studie
Ansøger bedes beskrive forskelle i antallet af behandlingslinjer forud for behandling med T-DXd ift. dansk klinisk praksis og vurdere, hvad en eventuel forskel kan have af betydning for effekt af behandling med T-DXd i hhv. studiet og i dansk klinisk praksis.



Patienternes performance status

I kliniske studier indgår ofte kun patienter i PS 0 og 1. Fagudvalget understreger, at i dansk klinisk praksis behandles patienter med metastatisk HER2+ brystkræft i PS 0, 1 og 2 rutinemæssigt i tredje linje. Fagudvalget vil i vurderingsrapporten vurdere, om patienter i PS 2 også vil kunne tages i betragtning til behandling med T-DXd.

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

Supplerende sundhedsøkonomiske analyser

Som supplement til den sundhedsøkonomiske analyse for sammenligningen mellem T-DXd og capecitabin + trastuzumab ønsker Medicinrådet, at ansøger estimerer de inkrementelle omkostninger pr. patient for T-DXd sammenlignet med taxanbaseret kemoterapi + trastuzumab (som nævnt i afsnit 2.3.1 er denne behandlingsmulighed også en del af nuværende dansk klinisk praksis). Endvidere ønsker Medicinrådet, at ansøger i den økonomiske model inkluderer muligheden for en af følgende modelleringer:

1. at opdele patientantallet i budgetkonsekvensanalysen procentvist mellem de nuværende to standardbehandlinger (80 % modtager capecitabin + trastuzumab og 20 % modtager taxanbaseret kemoterapi + trastuzumab)
2. at udarbejde separate budgetkonsekvensanalyser for de to nuværende standardbehandlinger.

8. Relation til behandlingsvejledning

Medicinrådet vil i forbindelse med vurderingen af T-DXd tage stilling til, hvor lægemidlet foreløbigt kan placeres i RADS' behandlingsvejledning for anti-HER2 behandling af brystkræft. Medicinrådet har i december 2020 besluttet, at denne behandlingsvejledning skal opdateres i regi af Medicinrådet.



9. Referencer

1. NORDCAN. Association of the Nordic Cancer. Kræftstatistik: Nøgetal og figurer_brystkræft. 2019.
2. Notkin A, Graversen A. kræftensbekaempelse.
3. Group DBCC. Medicinsk behandling. 2019;2005:1–49.
4. Retningslinjerne M. Patologi - DBCG. 2017;1–37. Tilgængelig fra: [http://www.dbcg.dk/PDF Filer/Kap_3_Patologi_22_juni_2017.pdf](http://www.dbcg.dk/PDF%20Filer/Kap_3_Patologi_22_juni_2017.pdf)
5. Kohler BA, Sherman RL, Howlader N, Jemal A, Ryerson AB, Henry KA, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2011, Featuring Incidence of Breast Cancer Subtypes by Race/Ethnicity, Poverty, and State. JNCI J Natl Cancer Inst. 2015;107(6):d5v048-d5v048.
6. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Baggrundsnotat for anti-HER2 behandling af brystkræft. København; 2016.
7. Group DBCC. DBCG Retningslinjer - Behandling af cancer mammae med fjernmetastaser. Februar 2019. www.dbcg.dk. 2018;1–40. Tilgængelig fra: <https://dbcg.dk/>
8. Takano T, Tsurutani J, Takahashi M, Yamanaka T, Sakai K, Ito Y, et al. A randomized phase II trial of trastuzumab plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer previously treated with trastuzumab and taxanes: WJOG6110B/ELTOP. Breast [internet]. 2018;40:67–75. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2018.04.010>
9. Seligmann JF, Wright-Hughes A, Pottinger A, Velikova G, Oughton JB, Murden G, et al. Lapatinib plus Capecitabine versus Trastuzumab plus Capecitabine in the Treatment of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-positive Metastatic Breast Cancer with Central Nervous System Metastases for Patients Currently or Previously Treated with Trastu. Clin Oncol [internet]. 2020;32(10):656–64. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1016/j.clon.2020.06.003>
10. Swain SM, Baselga J, Kim S-B, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. N Engl J Med. 2015;372(8):724–34.
11. Diéras V, Miles D, Verma S, Pegram M, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial Véronique. Lancet Oncol. 2017;18(6):732–42.
12. Murthy RK, Loi S, Okines A, Paplomata E, Hamilton E, Hurvitz SA, et al. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. N Engl J Med. 2020;382(7):597–609.
13. Pivot X, Manikhas A, Zurawski B, Chmielowska E, Karaszewska B, Allerton R, et al. CEREBEL (EGF111438): A phase III, randomized, open-label study of lapatinib plus capecitabine versus trastuzumab plus capecitabine in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2015;33(14):1564–73.
14. Saura C, Oliveira M, Feng YH, Dai MS, Chen SW, Hurvitz SA, et al. Neratinib plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine in HER2-positive metastatic breast cancer previously treated with ≥ 2 HER2-directed regimens: Phase III NALA trial. J Clin Oncol. 2020;38(27):3138–49.
15. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard J-Y, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. Ann Oncol [internet]. 2017;(October):2340–66. Tilgængelig fra: <http://academic.oup.com/annonc/article/doi/10.1093/annonc/mdx310/4102112/ESMOMagnitude-of-Clinical-Benefit-Scale-version-11>



16. 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* [internet]. 1993 [citeret 29. marts 2017];85(5):365–76. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8433390>
17. 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.
18. Sprangers MA, Groenvold M, Arraras JI, Franklin J, te Velde A, Muller M, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer breast cancer-specific quality-of-life questionnaire module: first results from a three-country field study. *J Clin Oncol* [internet]. 1996 [citeret 4. januar 2018];14(10):2756–68. Tilgængelig fra: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.1996.14.10.2756>
19. Cortes J, Hudgens S, Twelves C, Perez EA, Awada A, Yelle L, et al. Health-related quality of life in patients with locally advanced or metastatic breast cancer treated with eribulin mesylate or capecitabine in an open-label randomized phase 3 trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;154(3):509–20.
20. EuroQoL Group. EuroQoL--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* [internet]. 1990;16(3):199–208. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10109801>
21. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2007;5(1):70.
22. National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE). Bd. 2009. 2010.
23. 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.
24. 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.



10. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende brystkræft

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Hanne Melgaard Nielsen <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
Tamás Lőrincz <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Julia Kenholm <i>Overlæge</i>	Region Midtjylland
Jeanette Dupont Jensen <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Vesna Glavicic <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Maja Vestmø Maraldo <i>Afdelingslæge</i>	Region Hovedstaden
Philip Hojrizi <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Marie Lund <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Iben Kümler <i>Afdelingslæge</i>	Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG)
Susanne Geneser <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Marianne Johansson <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Eva Balslev <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
1.1	6. april 2021	I afsnit 2.3.3 er beskrivelsen af to studier, der er anvendt til at estimere prognosen ved standardbehandling, præciseret ift. hhv. studiepopulation og resultater.
1.0	17. marts 2021	Godkendt af Medicinrådet.



12. Bilag

Bilag 1: Søgestreng

Klinisk spørgsmål 1

Søgstreng til PubMed:

#	Søgstreng	Kommentar
#1	Breast Neoplasms[mh]	
#2	(breast[tiab] OR mammary[tiab]) AND (cancer[tiab] OR carcinoma[tiab])	
#3	#1 OR #2	Søgning population
#4	advanced[tiab] OR inoperable[tiab] OR "non resectable"[tiab] OR "not resectable"[tiab] OR unresectable[tiab] OR relaps*[tiab] OR metasta*[tw] OR recurren*[tw]	
#5	#3 AND #4	
#6	trastuzumab deruxtecan[nm] OR (trastuzumab[tiab] AND deruxtecan[tiab]) OR Enhertu*[tiab] OR T-DXd[tiab]	Søgning intervention
#7	Capecitabine[mh] OR capecitabine[tiab] OR Xeloda*[tiab]	Søgning komparator
#8	Trastuzumab[mh] OR trastuzumab[tiab] OR Herceptin*[tiab]	
#9	#6 OR (#7 AND #8)	
#10	#5 AND #9	Kombination, population og lægemidler
#11	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]	Eksklusion af irrelevante publikationstyper
#12	#10 NOT #11	Endelig søgning



Søgestreng til CENTRAL:

#	Søgestreng	Kommentar
#1	((breast or mammary) near/2 (cancer og carcinoma)):ti,ab,kw	
#2	(advanced or metasta* or unresectable or un-resectable or non-resectable or inoperable):ti,ab,kw	Søgetermer for population
#3	#1 AND #2	
#4	(trastuzumab next deruxtecan or Enhertu* or T-DXd):ti,ab,kw	Søgetermer for intervention
#5	(capecitabine or Xeloda*):ti,ab,kw	Søgetermer for komparator
#6	(trastuzumab or Herceptin*):ti,ab,kw	
#7	#4 OR (#5 AND #6)	
#8	#3 AND #7	Kombination, population og lægemidler
#9	("conference abstract" or review):ti,pt	
#10	(clinicaltrials.gov or trialsearch):so	
#11	NCT*:au	Eksklusion af irrelevante publikationstyper
#12	(abstract or conference or meeting or proceeding*):so	
#13	#9 or #10 or #11 or #12	
#14	#8 not #13	
#15	#14 not pubmed:an	Endelig søgning, fratrukket referencer fra Pubmed