



Pallierende behandling af ikke-småcellet lungekræft

Version 1.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

4. december 2018 (DMCG)

Administrativ godkendelse

12. december 2018 (Sekretariatet for
Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 4. december 2019

INDEKSERING

Pallierende behandling, lungekræft, ikke-småcellet.

Indholdsfortegnelse

Om denne kliniske retningslinje.....	2
1. Anbefalinger (Quick guide).....	3
Pallierende 1. linje onkologisk behandling af ikke-småcellet lungekræft.....	3
Pallierende 2. linje onkologisk behandling af ikke-småcellet lungekræft.....	3
2. Introduktion	5
3. Grundlag	6
Pallierende 1. linje onkologisk behandling af ikke-småcellet lungekræft.....	6
Pallierende 2. linje onkologisk behandling af ikke-småcellet lungekræft.....	10
4. Referencer	14
5. Metode	17
Litteratursøgning	17
6. Monitoreringsplan.....	20
7. Bilag	21

Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på:

www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, Anbefalinger mærket D er svagest. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her: http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvisning til de ønskede kapitler.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde:

<https://www.sst.dk/da/sygdom-og-behandling/kraeft/pakkeforloeb/beskrivelser>

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKKP.

1. Anbefalinger (Quick guide)

Pallierende 1. linje onkologisk behandling af ikke-småcellet lungekræft

1. Patienter med EGFR-aktiverende mutationer kan tilbydes førstelinje behandling med tyrosinkinasehæmmer (erlotinib/gefitinib/afatinib) (A).
2. Patienter med EML4-ALK translokation kan tilbydes førstelinje behandling med tyrosinkinasehæmmer (alectinib) (A).
3. Patienter med planocellulært karcinom med PD-L1 $\geq 50\%$ uden EGFR-aktiverende mutation eller EML4-ALK translokation kan tilbydes førstelinje behandling med pembrolizumab (A).
4. Patienter med planocellulært karcinom med PD-L1 $< 50\%$ uden EGFR-aktiverende mutation eller EML4-ALK translokation kan tilbydes førstelinje behandling med platinbaseret kemoterapi (A).
5. Patienter med non-planocellulært karcinom med PD-L1 $\geq 50\%$ uden EGFR-aktiverende mutation eller EML4-ALK translokation kan tilbydes førstelinje behandling med pembrolizumab (A).
6. Patienter med non-planocellulært karcinom med PD-L1 $< 50\%$ uden EGFR-aktiverende mutation eller EML4-ALK translokation kan tilbydes førstelinje behandling med platinbaseret kemoterapi med eller uden pemetrexed maintenance (A).

Pallierende 2. linje onkologisk behandling af ikke-småcellet lungekræft

7. Patienter med EGFR-aktiverende mutationer kan tilbydes andenlinje behandling med tyrosinkinasehæmmer rettet mod T790M (osimertinib) ved udvikling af resistens for førstelinje TKI behandling (A).
8. Patienter med EML4-ALK translokation kan tilbydes andenlinje behandling med tyrosinkinasehæmmer (crizotinib/ceritinib) eller kemoterapi (A).
9. Patienter med planocellulært karcinom med PD-L1 $\geq 50\%$ uden EGFR-aktiverende mutation eller EML4-ALK translokation kan tilbydes andenlinje behandling med platinbaseret kemoterapi (A).

10. **Patienter med planocellulært karcinom med PD-L1<50% uden EGFR-aktiverende mutation eller EML4-ALK translokation kan tilbydes andenlinje behandling med pembrolizumab/nivolumab/atezolizumab ved PD-L1 \geq 1% og nivolumab/docetaxel/atezolizumab ved PD-L1<1% (A).**
11. **Patienter med non-planocellulært karcinom med PD-L1 \geq 50% uden EGFR-aktiverende mutation eller EML4-ALK translokation kan tilbydes andenlinje behandling med platinbaseret kemoterapi med eller uden pemetrexed maintenance (A).**
12. **Patienter med non-planocellulært karcinom med PD-L1<50% uden EGFR-aktiverende mutation eller EML4-ALK translokation kan tilbydes andenlinje behandling med pembrolizumab/nivolumab/atezolizumab ved PD-L1 \geq 1% og pemetrexed/docetaxel ved PD-L1<1% (A).**

2. Introduktion

Denne retningslinje omhandler pallierende behandling af patienter med dissemineret ikke-småcellet lungekræft (NSCLC). NSCLC stadienddeles på baggrund af TNM klassifikationen [1]. Ca. 85% af alle nydiagnosticerede patienter med lungekræft har NSCLC, hvoraf ca. halvdelen har dissemineret sygdom på diagnosetidspunktet [2]. Pallierende behandling har til formål at symptomlindre og livsforlænge. Tidligere bestod den systematiske behandling udelukkende af kemoterapi, men igennem det sidste årti er der indført targeteret behandling og immunterapi. Behandlingsalgoritmen til patienter med dissemineret NSCLC er dermed også blevet noget mere kompleks grundet forskellige behandlingsmuligheder og godkendelser af nye lægemidler. Patienter udvælges til immunterapi bla ved bestemmelse af "programmed death ligand 1" (PD-L1) tumor proportion score (TPS) ved immunhistokemisk undersøgelse (IHC), hvor resultatet udtrykker den procentvise andel af cellerne der udtrykker PD-L1. Da der er godkendte stoffer i 1. linje rettet mod EGFR og ALK muterede patienter og da immunterapien er godkendt til patienter med PD-L1 ekspresion med TPS > 50% udføres der refleks test for EGFR og ALK mutation ligesom PD-L1 udtryk bestemte ved den primære diagnose. Resultatet af disse undersøgelser er afgørende for valg af det systemiske behandlingstilbud. For patienter uden aktiverede mutationer (wildtype) skelnes mellem planocellulært karcinom og ikke-planocellulært karcinom af hensyn til valg af kemoterapi. Alle patienter bør derfor undersøges for PD-L1 ekspresion samt aktiverende EGFR mutationer og EML4-ALKtranslokation før 1. linjebehandling.

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark. Ikke-småcellet lungekræft er en hurtigt fremadskridende sygdom og prognosen er aldeles alvorlig, hvis sygdommen er dissemineret på diagnosetidspunktet.

Før behandling planlægges, bør der foreligge tilstrækkelige undersøgelser til at klarlægge endelig stadienddeling. Dette indebærer tilstrækkelig udredning af sygdomsstadie med vurdering af evt. spredning til lokale og regionale lymfeknuder samt vurdering for fjernmetastaser. Der henvises her til DMCG's retningslinje "Lungecancer – Visitation, Diagnose, Stadie" for nærmere udredning og stadienddeling.

Det konkrete formål er at sikre, at patienter, der bliver diagnosticeret med dissemineret NSCLC får en optimal onkologisk behandling.

Patientgruppe

Denne kliniske retningslinje vedrører patienter med dissemineret NSCLC, hvor pallierende behandling kan komme på tale.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle med behandling af lungekræft.

3. Grundlag

Pallierende 1. linje onkologisk behandling af ikke-småcellet lungekræft

1. **Patienter med EGFR-aktiverende mutationer kan tilbydes førstelinje behandling med tyrosinkinasehæmmer (erlotinib/gefitinib/afatinib) (A).**
2. **Patienter med EML4-ALK translokation kan tilbydes førstelinje behandling med tyrosinkinasehæmmer (alectinib) (A).**
3. **Patienter med planocellulært karcinom med PD-L1 $\geq 50\%$ uden EGFR-aktiverende mutation eller EML4-ALK translokation kan tilbydes førstelinje behandling med pembrolizumab (A).**
4. **Patienter med planocellulært karcinom med PD-L1 $< 50\%$ uden EGFR-aktiverende mutation eller EML4-ALK translokation kan tilbydes førstelinje behandling med platinbaseret kemoterapi (A).**
5. **Patienter med non-planocellulært karcinom med PD-L1 $\geq 50\%$ uden EGFR-aktiverende mutation eller EML4-ALK translokation kan tilbydes førstelinje behandling med pembrolizumab (A).**
6. **Patienter med non-planocellulært karcinom med PD-L1 $< 50\%$ uden EGFR-aktiverende mutation eller EML4-ALK translokation kan tilbydes førstelinje behandling med platinbaseret kemoterapi med eller uden pemetrexed maintenance (A).**

Litteratur

NSCLC er en heterogen gruppe, hvor behandling afhænger af patologi, mutationsstatus og PD-L1 ekspression. Det er derfor på nuværende tidspunkt hensigtsmæssigt at patienter med NSCLC inddeles i seks grupper og beskrive behandlingen for hver enkelt gruppe. De seks grupper fordeler sig således; patienter med EGFR mutation, patienter med EML4-ALK translokation, patienter med planocellulært karcinom med PD-L1 $\geq 50\%$, patienter med planocellulært karcinom med PD-L1 $< 50\%$, patienter med non-planocellulært karcinom med PD-L1 $\geq 50\%$ og patienter med non-planocellulært karcinom med PD-L1 $< 50\%$. Der kan i en kommende version af de kliniske retningslinjer være nødvendig at inddele patienter med PD-L1 $< 50\%$ i yderligere 2 grupper, nemlig PD-L1 $< 1\%$ og PD-L1 mellem $\geq 1\%$ og $< 50\%$.

Patienter med EGFR-aktiverende mutationer

Patienter med aktiverende EGFR-mutation med forventet effekt af tyrosinkinasehæmmere (TKI) tilbydes 1. linjebehandling med TKI (gefitinib, erlotinib eller afatinib), som har vist bedre respons rater (ORR) og progressionsfri overlevelse (PFS) og som sædvanligvis tolereres bedre end platinholdig kemoterapi hos denne patientgruppe. I et randomiseret studie blev 230 patienter randomiseret til førstelinje behandling med gefitinib eller carboplatin/taxol. PFS var signifikant længere i gefitinib gruppen med median PFS på 10.8 mdr sammenlignet med 5.4 mdr i kemoterapi gruppen, hazard ratio (HR) 0.30 (95% CI; 0.22-0.41, $p < 0.001$) [3]. Resultater af et andet randomiseret studie med gefitinib og cisplatin/docetaxel fandt samme effekt på PFS til fordel for gefitinib gruppen med HR 0.49 (95% CI; 0.34-0.71, $p < 0.001$) [4]. For TKI erlotinib blev der ligeledes foretaget randomiseret studier. OPTIMAL studiet randomiserede mellem erlotinib og carboplatin/gemcitabin som førstelinjebehandling til patienter med aktiverede EGFR-mutation. Median PFS var signifikant længere for erlotinib gruppen 13.1 mdr vs. 4.6 mdr for kemoterapi gruppen med HR 0.16 (95% CI; 0.10-0.26, $p < 0.001$) [5]. EURTAC studiet, der også var et randomiseret studie mellem erlotinib og standard kemoterapi, fandtes også signifikant forskel på PFS med en HR 0.37 (95% CI; 0.25-0.54, $p < 0.001$) [6]. For den tredje TKI'er afatinib er der ligeledes foretaget randomiseret undersøgelse (LUX-Lung 3) mellem afatinib og cisplatin/pemetrexed. Median PFS er 11.1 mdr for afatinib gruppen mod 6.9 mdr for kemoterapi med en HR 0.58 (95% CI; 0.43-0.65, $p < 0.001$). I alle de nævnte undersøgelser fortsatte patienter med TKI indtil progression eller intolerable bivirkninger. RADS (Råd for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin) rekommandationen blev pr. 1. juli 2017 ændret fra gefitinib til erlotinib uden at det eksisterende fagudvalg var involveret, og man har således ikke kigget på de seneste effekt- og toksicitetsdata, der foreligger på de tre TKI'er siden det primære baggrundsnotat fra 2015. Erlotinib er således standard behandling i førstelinje i Danmark jvf. RADS.

Patienter med EML4-ALK translokation

Tyrosinkinasehæmmere crizotinib som førstelinje behandling til patienter med EML4-ALK-translokation blev undersøgt i et randomiseret studie mellem crizotinib og platin+pemetrexed (PROFILE 1014) [7]. Crizotinib overfor kemoterapi viste forbedring af median PFS fra 7.0 mdr til 10.9 mdr med en HR 0.45 (95% CI; 0.35-0.60, $p < 0.001$). 18-mdrs PFS var tilsvarende forbedret fra 5% i kemoterapi armen til 31% i crizotinib armen. Crizotinib blev givet indtil progression eller intolerable bivirkninger. Efter progression på crizotinib vurderes patienten med henblik på andenlinje ALK hæmmere. Ceritinib blev undersøgt som andenlinje behandling efter progression på crizotinib på baggrund af fase II studie, hvor man undersøgte PFS og OS ved sekventiel crizotinib og ceritinib og fandt en samlet PFS på 17 mdr [8]. Der er ligeledes publiceret et randomiseret studie (ASCEND-5), hvor ceritinib blev undersøgt overfor pemetrexed eller docetaxel hos patienter tidligere behandlet med crizotinib [9]. Ceritinib forbedrede median PFS i sammenligning med kemoterapiarmen fra 1.6 til 5.4 mdr med HR 0.49 (95% CI; 0.36-0.67, $p < 0.001$).

Alectinib er undersøgt overfor crizotinib i et randomiseret studie (ALEX studiet) for tidligere ubehandlet patienter med avanceret ALK muteret NSCLC [10]. I studiet indgik ligeledes patienter med hjernemetastaser (BM). Efter en median follow-up på 17.6 mdr (crizotinib) og 18.6 mdr (alectinib) så man sygdomsprogression eller død hos 41% i alectinib og 68% i crizotinib gruppen. Investigator-assessed PFS var ikke nået i alectinib gruppen. 12-mdrs PFS var 68.4% for alectinib og 48.7% for crizotinib med HR 0.47 (95% CI; 0.34-0.61, $p < 0.001$). I alectinib gruppen så man CNS progression hos 12% sammenlignet med 45% i crizotinib gruppen (cause-specific HR 0.16). Alectinib er for nyligt i Medicinråd blevet godkendt til førstelinjebehandling.

Der er således 2 godkendte stoffer til brug i førstelinje behandling i Danmark. Grundet den bedre effekt af alectinib på CNS-metastaser er den behandling at foretrække fremfor crizotinib.

Patienter med planocellulært karcinom med PD-L1 $\geq 50\%$ uden EGFR-aktiverende mutation eller EML4-ALK translokation

Alle patienter undersøges for PD-L1 ekspresion ved primære diagnostik. Det er sjældent at disse patienter har aktiverende EGFR-mutation eller ALK-EML4 translokation. Derfor undersøges ikke rutinemæssigt for disse tumormarkører. Der er aktuelt ingen andre aktiverende mutationer eller andre tumormarkører end PD-L1, der bruges i behandlingsvalget.

For patienter med PD-L1 $\geq 50\%$ og performance status (PS) 0-1 er standardbehandlingen såfremt patienten er egnet til immunterapi pembrolizumab på baggrund af randomiseret fase III studie, hvor pembrolizumab 200mg flat dose hver 3. uge er undersøgt overfor kemoterapi ved metastatisk NSCLC og høj PD-L1 ekspresion ($\geq 50\%$) [11]. Pembrolizumab forbedrede signifikant det primære endepunkt PFS fra 6.0 mdr i kemoterapi armen til 10.3 mdr i pembrolizumab armen med hazard ratio HR 0.50 (95% CI; 0.37-0.68, $p < 0.001$). Der var ligeledes signifikant forbedret sekundært endepunkt OS med 80% af patienterne i pembrolizumabarmen i live ved 6 mdr. mod 72% i kemoterapiarmen HR 0.60 (95% CI; 0.41-0.89, $p = 0.005$). I juni 2017 udkom en retningslinje udarbejdet af Det Tværregionale Forum for Koordinering af Medicin, som er nedsat af Danske Regioners Sundhedsdirektørkreds. Der blev i Danmark pålagt at anvende vægtjusteret dosering af pembrolizumab med 2mg/kg også i førstelinje NSCLC i stedet for flat dose 200 mg, da udgiften hermed nedsættes med op til 25%.

Patienter med planocellulært karcinom med PD-L1 $< 50\%$ uden EGFR-aktiverende mutation eller EML4-ALK translokation

For patienter med PD-L1 $< 50\%$ til patienter i PS 0-2 er standardbehandling 4(-6) serier carboplatin i kombination med enten vinorelbine, gemcitabin eller et taxan (paclitaxel). Herved opnås levetidsforlængelse og livskvalitetsforbedring, men ikke helbredelse [12, 13]. Den hyppigst anvendte kombination i Danmark er carboplatin intravenøst og vinorelbine per oralt. Den mediane overlevelse på kemoterapi er omkring 10 måneder. Patienter i PS 3-4 har ikke gavn af behandlingen.

Patienter med non-planocellulær karcinom med PD-L1 $\geq 50\%$ uden EGFR-aktiverende mutation eller EML4-ALK translokation

For patienter med PD-L1 $\geq 50\%$ og PS 0-1 er standardbehandlingen såfremt patienten er egnet til immunterapi pembrolizumab på baggrund af randomiseret fase III studie, hvor pembrolizumab 200mg flat dose hver 3. uge er undersøgt overfor kemoterapi [11]. Median PFS var 10.3 og 6.0 mdr i hhv. pembrolizumab og kemoterapi gruppen med HR 0.50 (95% CI; 0.37-0.68, $p < 0.001$). I juni 2017 udkom en retningslinje udarbejdet af Det Tværregionale Forum for Koordinering af Medicin, som er nedsat af Danske Regioners Sundhedsdirektørkreds. Der blev i Danmark pålagt at anvende vægtjusteret dosering af pembrolizumab med 2mg/kg også i førstelinje NSCLC i stedet for flat dose 200 mg, da udgiften hermed nedsættes med op til 25%.

Patienter med non-planocellulær karcinom med PD-L1 <50% uden EGFR-aktiverende mutation eller EML4-ALK translokation

Standardbehandling til patienter med PD-L1<50% er to-stofs kombinationer med enten cisplatin eller carboplatin sammen med vinorelbine eller pemetrexed [12]. Herved opnås levetidsforlængelse og livskvalitetsforbedring, men ikke helbredelse. Den mediane overlevelse er omkring 12 måneder. Patienter i PS 3-4 har ikke gavn af behandlingen.

Den cisplatin-baserede kombination forventes mere effektiv, idet man i metaanalyse har set en mindre overlevelsesegevinst ved non-squamous NSCLC [14]. Men cisplatin-baseret behandling er også mere toksisk end carboplatin-baseret behandling, hvorfor cisplatin-baseret behandling kun anbefales til patienter i god almentilstand, PS 0-1 og som i øvrigt vurderes at være cisplatin-egne. Platin-doublet gives som typisk 4 serier afhængig af effekt og toxicitet. I Danmark anvendes almindeligvis platin med enten vinorelbine eller pemetrexed. Pemetrexed er godkendt til brug sammen med cisplatin, men anvendes ofte i kombination med carboplatin. I RADS rekommandationen fra 2015 er 4 serier cisplatin og vinorelbine standard behandling ved PS 0-1 med efterfølgende pemetrexed vedligeholdelsesbehandling (maintenance) til progression eller uacceptabel toxicitet, mens patienter i PS 2 anbefales behandlet med 4 serier carboplatin og vinorelbine uden pemetrexed maintenance.

Maintenance er fortsat behandling efter gennemført platin-doublet med 4 serier induktionsbehandling og inden påvist progression på førstelinjebehandling. Patienterne modtager vedligeholdelses kemoterapi som monoterapi indtil progression eller uacceptabel toxicitet. Vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed har vist positiv effekt på den progressionsfri overlevelse og samlet overlevelse både anvendt som continuation og switch maintenance [15, 16]. Ved continuation maintenance gives vedligeholdelsesbehandling med forenklet regime med samme kemoterapi, men uden platin, og denne strategi anvendes, når der gives platin og pemetrexed som induktionsbehandling og efterfølgende pemetrexed maintenance [15]. Den anden mulighed er skift til vedligeholdelsesbehandling med andet kemoterapi, switch maintenance, og denne strategi anvendes ved indledende platin og vinorelbine med efterfølgende skift til pemetrexed maintenance [16].

Evidensgennemgang

På baggrund af de førnævnte randomiserede undersøgelser og systematisk reviews og metaanalyse vurderes evidensgrundlaget til at være niveau Ia i henhold til Oxford 2009. Samlet bliver styrken af evidensgrundlaget for anbefalingerne vedrørende pallierende kemoterapi til patienter med dissemineret NSCLC af styrke A.

Pallierende 2. linje onkologisk behandling af ikke-småcellet lungekræft

7. **Patienter med EGFR-aktiverende mutationer kan tilbydes andenlinje behandling med tyrosinkinasehæmmer rettet mod T790M (osimertinib) ved udvikling af resistens for førstelinje TKI behandling (A).**
8. **Patienter med EML4-ALK translokation kan tilbydes andenlinje behandling med tyrosinkinasehæmmer (crizotinib/ceritinib) eller kemoterapi (A).**
9. **Patienter med planocellulært karcinom med PD-L1 \geq 50% uden EGFR-aktiverende mutation eller EML4-ALK translokation kan tilbydes andenlinje behandling med platinbaseret kemoterapi (A).**
10. **Patienter med planocellulært karcinom med PD-L1 <50% uden EGFR-aktiverende mutation eller EML4-ALK translokation kan tilbydes andenlinje behandling med pembrolizumab/nivolumab/atezolizumab ved PD-L1 \geq 1% og nivolumab/docetaxel/atezulizumab ved PD-L1 <1% (A).**
11. **Patienter med non-planocellulært karcinom med PD-L1 \geq 50% uden EGFR-aktiverende mutation eller EML4-ALK translokation kan tilbydes andenlinje behandling med platinbaseret kemoterapi med eller uden pemetrexed maintenance (A).**
12. **Patienter med non-planocellulært karcinom med PD-L1 <50% uden EGFR-aktiverende mutation eller EML4-ALK translokation kan tilbydes andenlinje behandling med pembrolizumab/nivolumab/atezolizumab ved PD-L1 \geq 1% og pemetrexed/docetaxel ved PD-L1 <1% (A).**

Litteratur

Patienter med EGFR-aktiverende mutationer

Osimertinib er en irreversibel 3. generations EGFR-TKI, der hæmmer både aktiverende EGFR-mutationer og EGFR T790M-resistens mutation. Osimertinib har endvidere udvist klinisk effekt overfor CNS metastaser. Resistensmutationen T790M udvikles hos > 50% af patienterne under TKI behandling eller kan i sjældne tilfælde være til stede som resistensmutation allerede ved NSCLC diagnosen. Osimertinib anbefales som standardbehandling af lokalavanceret eller metastatisk ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) med aktiverende mutation i EGFR-genet efter svigt af tidligere behandling med EGFR-TKI og tilkomst af T790M-mutation (udviklet resistens), eller som primær behandling ved aktiverende mutation i EGFR-genet og samtidig T790M-mutation (primær resistens) [17]. I et randomiseret studie mellem osimertinib og platin/pemetrexed +/- pemetrexed maintenance af patienter med T790M-mutation efter progression på førstelinje TKI var median PFS 10.1 mdr i osimertinib gruppen mod 4.4 mdr i kemoterapi gruppen med en HR 0.30 (95% CI; 0.23-0.41, $p < 0.001$) [18].

Osimertinib er desuden undersøgt i førstelinje behandling i fase 3 studiet FLAURA, hvor EGFR mutations positive patienter med exon 19 deletion eller L858R blev randomiseret mellem standard TKI (gefitinib eller erlotinib) og osimertinib [19]. Den mediane PFS var signifikant bedre i osimertinib armen 18.9 mdr vs. 10.2 mdr i standard TKI armen HR 0.45 (95% CI; 0.37-0.57, $p < 0.001$). Den objektive responsrate var ens i de 2 grupper (80% ved osimertinib og 76% ved standard TKI), mens den mediane varighed af respons var signifikant bedre ved osimertinib (17.2 mdr vs. 8.5 mdr). Der afventes endelige data på OS, men ved interim analyse fandt man forbedring af 18 mdr OS fra 71% (standard TKI) til 83% (osimertinib) (HR 0.63). Osimertinib til førstelinje behandling i DK er under behandling i Medicinråd, men blev på baggrund af FLAURA data EMA godkendt til førstelinje behandling i november 2017. Effekten på CNS metastaser gør behandlingen attraktiv til patienter med hjernemetastaser.

Patienter, der progredierer på godkendte TKI'er i hhv 1. og 2. linje, tilbydes typisk efterfølgende kemoterapi jf. retningslinjen for ikke-planocellulært NSCLC og kan således principielt tilbydes immunterapi ved positivt PD-L1 udtryk.

Patienter med EML4-ALK translokation

Der er i Medicinråds anbefaling af alectinib som førstelinje behandling beskrevet, at sekventiel behandling med lægemidler med samme virkningsmekanisme (ALK-hæmmere) ikke anbefales, medmindre der foreligger klinisk dokumentation. Der kan evt. foretages re-biopsi af tumor for endelig afklaring af dette. Der er flere potente ALK hæmmere på vej. F. eks. foreligger der EMA godkendte effekt data på brigatinib fra randomiseret fase 2 studie [20], og der er præsenteret lovende FDA godkendte fase 2 data på post-crizotinib lorlatinib. Både alectinib, ceritinib, brigatinib og lorlatinib har vist effekt ved crizotinib refraktær sygdom. Selvom lægemidlerne ikke er lige langt i godkendelses procedurerne forventes flere godkendte ALK-hæmmere til samme indikation i henholdsvis første- og andenlinje behandling.

Patienter, der progredierer på godkendte ALK hæmmere i hhv første- og andenlinje behandling, tilbydes typisk efterfølgende kemoterapi jf. retningslinjen for non-planocellulært NSCLC. Principielt kan patienterne tilbydes immunterapi ved positivt PD-L1 udtryk.

Patienter med planocellulært karcinom med PD-L1 $\geq 50\%$ uden EGFR-aktiverende mutation eller EML4-ALK translokation

For patienter (PD-L1 $\geq 50\%$), der har modtaget pembrolizumab i førstelinje er foretrukne andenlinje behandling platindoublet, der typisk omfatter carboplatin og vinorelbine [12]. For patienter, der har modtaget kemoterapi i førstelinje, og som ikke er egnede til immunterapi er andenlinje behandling som standard docetaxel [21] ligesom reinduktion med førstelinje-regimet kan overvejes ved god effekt af primærbehandlingen og langt behandlingsfrit interval (> 6 mdr).

Patienter med planocellulært karcinom med PD-L1 $< 50\%$ uden EGFR-aktiverende mutation eller EML4-ALK translokation

For patienter, der er egnede til, men som ikke har modtaget immunterapi i førstelinje er behandling med check-point inhibitorer mere effektiv og mindre toksisk end docetaxel, der har været standard behandling i andenlinje. Nivolumab har i et randomiseret fase III studie vist signifikant bedre responsrate (20% vs 9%), PFS (3.5 mdr vs 2.8 mdr) og OS (9.2 mdr vs 6.0 mdr) sammenlignet med docetaxel givet som 2. linjebehandling til patienter i PS 0-1 med planocellulært lungekarcinom [22]. PD-L1 udtryk var hverken prognostisk eller

prædiktivt markør i studiet, og nivolumab blev godkendt uafhængig af PD-L1 udtryk i andenlinje til planocellulær NSCLC.

Atezolizumab er i et randomiseret fase III studie (OAK) sammenlignet med docetaxel i andenlinje behandling [23]. Atezolizumab har for intention-to-treat gruppen med blandet histologi/cytologi og PD-L1 ekspression vist signifikant bedre median overlevelse (13.8 mdr vs 9.6 mdr) sammenlignet med docetaxel med en HR 0.73 (95% CI; 0.62-0.87, $p=0.0003$). Overlevelsen blev forbedret uanset PD-L1 ekspression. For patienter med lav PD-L1 ekspression var median overlevelse 12.6 mdr vs. 8.9 mdr med en HR 0.75 (95% CI; 0.59-0.96, $p=0.0003$)

Pembrolizumab er tilsvarende godkendt til brug i andenlinje ved PD-L1>1% på baggrund af randomiseret fase II/III studie, hvor man undersøgte 2 dosisniveauer af pembrolizumab (hhv. 2 og 10 mg) overfor docetaxel [24]. I studiet indgik en valideringskohorte med PD-L1 \geq 50%. OS var signifikant længere for pembrolizumab sammenlignet med docetaxel, men ingen forskel imellem de 2 dosisniveauer af pembrolizumab med OS på 10.4, 12.7 og 8.5 mdr for hhv. pembrolizumab 2 mg, pembrolizumab 10 mg og docetaxel. For patienter med PD-L1 \geq 50% var OS ligeledes signifikant længere for pembrolizumab end for docetaxel, men ingen forskel imellem de 2 dosisniveauer af pembrolizumab med OS på 14.9, 17.3 og 8.2 måneder for hhv. pembrolizumab 2 mg, pembrolizumab 10 mg og docetaxel. For PD-L1 \geq 50% var PFS var signifikant længere for pembrolizumab sammenlignet med docetaxel, men ingen forskel imellem de 2 dosisniveauer af pembrolizumab med PFS på 5.0, 5.2 og 4.1 mdr måneder for hhv. pembrolizumab 2 mg, pembrolizumab 10 mg og docetaxel, mens man ikke så forskel i armene ved PD-L1 positivitet med cut-point på 1%. Blandt alle patienter behandlet med pembrolizumab var ORR 19.4% og for gruppen med PD-L1 \geq 50% var RR 45.2%. Således er pembrolizumab godkendt til NSCLC i andenlinje behandling ved PD-L1>1% og nivolumab og atezolizumab er godkendt uafhængig af PD-L1 status. Stofferne gives hver 3. uge for pembrolizumab og atezolizumab og hver 2. uge for nivolumab med forskellig infusionstid.

Patienter med non-planocellulær karcinom med PD-L1 \geq 50% uden EGFR-aktiverende mutation eller EML4-ALK translokation

Som andenlinje behandling for patienter med PD-L1 \geq 50% er to-stofs kombinationer med enten cisplatin eller carboplatin sammen med vinorelbine eller pemetrexed [12]. Samme behandling bliver givet som førstelinje behandling til patienter med non-planocellulær karcinom med PD-L1 <50% (se venligst næste afsnit). Herved opnås levetidsforlængelse og livskvalitetsforbedring, men ikke helbredelse. Den mediane overlevelse er omkring 12 måneder. Patienter i PS 3-4 har ikke gavn af behandlingen.

Patienter med non-planocellulær karcinom med PD-L1 <50% uden EGFR-aktiverende mutation eller EML4-ALK translokation

KRIS godkendte i juni 2016 nivolumab som standardbehandling til patienter med PD-L1>1%, der tidligere har modtaget en tidligere behandling (kemoterapi). Godkendelsen var på baggrund af randomiseret fase III undersøgelse af nivolumab overfor docetaxel i andenlinje ikke-planocellulær NSCLC patienter, der tidligere var behandlet med platin-doublet i førstelinje og som var i PS 0-1 [25]. Nivolumab forbedrede i forhold til docetaxel median OS fra 9.4 til 12.2 mdr med HR 0.73 (95% CI; 0.59-0.89, $p=0.002$). Og der blev vist, at 1-års OS var forbedret fra 39% i docetaxel armen til 51% i nivolumab armen. Til trods for at median PFS ikke var forbedret på nivolumab behandling fandt man en forbedret 1 års PFS fra 8% i docetaxel armen til 19% ved behandling med nivolumab. KRIS lagde i afgørelsen vægt på at 78% kunne karakteriseres for PD-L1 ekspression, og at data indikerer at effekten af nivolumab er forbundet med graden af PD-L1 ekspression. Således

konkludererede man, at man ikke forventede effekt af nivolumab ved negativt PD-L1 udtryk, og derfor blev kravet for brug i andenlinje behandling minimum 1% udtryk af PD-L1. KRIS bemærkede, at der ikke er nivolumab data, der understøtter tredje linje behandling, patienter med CNS metastaser (tidligere behandlet) og patienter med EGFR mutation-positiv status.

KRIS godkendte i 2016 pembrolizumab som standardbehandling til NSCLC i andenlinje ved PD-L1 > 1% på baggrund af randomiseret fase II/III studie, hvor man undersøgte 2 dosisniveauer af pembrolizumab (hhv 2 og 10 mg) overfor docetaxel [24]. Effektdata er beskrevet under andenlinje behandling og senere ved planocellulært karcinom.

Atezolizumab som mulig andenlinje behandling er undersøgt i to randomiserede studier (1 fase II studie og 1 fase III studie), hvor man undersøgte atezolizumab overfor docetaxel [23, 26]. Effektdata af OAK studiet er tidligere beskrevet. Som en tilføjelse kan det nævnes at der i OAK studiet foretages subgruppe analyse, hvor det blev vist, at alle patienter havde forbedret overlevelse af atezolizumab sammenlignet med docetaxel, men patienter med højst PD-L1 immunhistokemisk ekspresion i tumorceller eller tumorinfiltrerende celler havde den største overlevelses gevinst af atezolizumab (20.5 vs. 8.9 mdr; HR 0.41). I POPLAR studiet (fase II studiet) forbedrede atezolizumab i forhold til docetaxel median overlevelsen til 12.6 mdr fra 9.7 mdr med HR 0.73 (95% CI; 0.53-0.99, p=0.04). På baggrund af overstående studier har Medicinrådet i 2018 valgt at indsnævre indikationen til kun at gælde patienter med PD-L1 expression >1% ved ikke-planocellulær NSCLC, hvilket er samme strategi, der blev valgt ved godkendelsen af nivolumab, der ligesom atezolizumab er FDA og EMA godkendt uafhængig af PD-L1 status.

Således er pembrolizumab, nivolumab og atezolizumab godkendt til ikke-planocellulær NSCLC i andenlinje ved PD-L1 >1%.

Patienter, der er vurderet uegnet til immunterapi i andenlinje behandling, vurderes med henblik på andenlinje kemoterapi og valg af regime afhænger af hvad der er anvendt i førstelinje inkl. maintenance. Pemetrexed, vinorelbine, docetaxel og erlotinib kan have effekt og kan anvendes til patienter i PS 0-2. Efter RADS's behandlingsvejledning pr 1. september 2015, hvor valget faldt på carboplatin og vinorelbine anvendes pemetrexed i mindre omfang i førstelinje inkl. maintenance end tidligere, og derfor er pemetrexed ligeledes et godt bud på andenlinje behandling [27]. For patienter, der tidligere har modtaget pemetrexed i førstelinje og/eller som maintenance vurderes patienten med henblik på docetaxel eller enkeltstof vinorelbine. Erlotinib anvendes fortrinsvis til patienter med kendte EGFR-aktiverede mutationer (i førstelinje), da effekten er drevet af mutationerne, men erlotinib er dog godkendt til brug i 2.-3. linje i den uselektede patientpopulation [28]. Re-induktion med førstelinje-regimet kan overvejes ved god effekt af primærbehandlingen.

Evidensgennemgang

På baggrund af de førnævnte randomiserede undersøgelser og systematisk reviews og metaanalyse vurderes evidensgrundlaget til at være niveau Ia i henhold til Oxford 2009. Samlet bliver styrken af evidensgrundlaget for anbefalingerne vedrørende pallierende kemoterapi til patienter med dissemineret NSCLC af styrke A.

4. Referencer

1. Gospodarowicz MK, Brierley JD, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours. Wiley, 2017.
2. Dansk Lunge Cancer Register - National Årsrapport 2017.
<http://www.lungecancerdk/documents/A794CA8C-9F19-4CAE-BAF7-359F63C107DFpdf> 2017.
3. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, Gemma A, Harada M, Yoshizawa H, Kinoshita I, Fujita Y, Okinaga S, Hirano H, Yoshimori K, Harada T, Ogura T, Ando M, Miyazawa H, Tanaka T, Saijo Y, Hagiwara K, Morita S, Nukiwa T. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010; 362(25): 2380-2388.
4. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, Seto T, Satouchi M, Tada H, Hirashima T, Asami K, Katakami N, Takada M, Yoshioka H, Shibata K, Kudoh S, Shimizu E, Saito H, Toyooka S, Nakagawa K, Fukuoka M. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(2): 121-128.
5. Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, Zhang S, Wang J, Zhou S, Ren S, Lu S, Zhang L, Hu C, Hu C, Luo Y, Chen L, Ye M, Huang J, Zhi X, Zhang Y, Xiu Q, Ma J, Zhang L, You C. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011; 12(8): 735-742.
6. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, Palmero R, Garcia-Gomez R, Pallares C, Sanchez JM, Porta R, Cobo M, Garrido P, Longo F, Moran T, Insa A, De Marinis F, Corre R, Bover I, Illiano A, Dansin E, de Castro J, Milella M, Reguart N, Altavilla G, Jimenez U, Provencio M, Moreno MA, Terrasa J, Munoz-Langa J, Valdivia J, Isla D, Domine M, Molinier O, Mazieres J, Baize N, Garcia-Campelo R, Robinet G, Rodriguez-Abreu D, Lopez-Vivanco G, Gebbia V, Ferrera-Delgado L, Bombaron P, Bernabe R, Bearz A, Artal A, Cortesi E, Rolfo C, Sanchez-Ronco M, Drozdowskyj A, Queralt C, de Aguirre I, Ramirez JL, Sanchez JJ, Molina MA, Taron M, Paz-Ares L. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(3): 239-246.
7. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, Felip E, Cappuzzo F, Paolini J, Usari T, Iyer S, Reisman A, Wilner KD, Tursi J, Blackhall F. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014; 371(23): 2167-2177.
8. Gainor JF, Tan DS, De Pas T, Solomon BJ, Ahmad A, Lazzari C, de Marinis F, Spitaleri G, Schultz K, Friboulet L, Yeap BY, Engelman JA, Shaw AT. Progression-Free and Overall Survival in ALK-Positive NSCLC Patients Treated with Sequential Crizotinib and Ceritinib. *Clin Cancer Res* 2015; 21(12): 2745-2752.
9. Shaw AT, Kim TM, Crino L, Gridelli C, Kiura K, Liu G, Novello S, Bearz A, Gautschi O, Mok T, Nishio M, Scagliotti G, Spigel DR, Deudon S, Zheng C, Pantano S, Urban P, Massacesi C, Viraswami-Appanna K, Felip E. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(7): 874-886.
10. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW, Ou SI, Perol M, Dziadziuszko R, Rosell R, Zeaiter A, Mitry E, Golding S, Balas B, Noe J, Morcos PN, Mok T. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; 377(9): 829-838.
11. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csoszi T, Fulop A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Leiby MA, Lubiniecki GM, Shentu Y, Rangwala R, Brahmer JR.

- Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375(19): 1823-1833.
12. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, Zhu J, Johnson DH. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346(2): 92-98.
 13. Helbekkmo N, Sundstrom SH, Aasebo U, Brunsvig PF, von Plessen C, Hjelde HH, Garpestad OK, Bailey A, Bremnes RM. Vinorelbine/carboplatin vs gemcitabine/carboplatin in advanced NSCLC shows similar efficacy, but different impact of toxicity. *Br J Cancer* 2007; 97(3): 283-289.
 14. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, Fossella FV, Schiller JH, Paesmans M, Radosavljevic D, Paccagnella A, Zatloukal P, Mazzanti P, Bisset D, Rosell R. Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(11): 847-857.
 15. Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol JL, Bidoli P, Molinier O, Sahoo TP, Laack E, Reck M, Corral J, Melemed S, John W, Chouaki N, Zimmermann AH, Visseren-Grul C, Gridelli C. PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31(23): 2895-2902.
 16. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, Kim JH, Krzakowski M, Laack E, Wu YL, Bover I, Begbie S, Tzekova V, Cucevic B, Pereira JR, Yang SH, Madhavan J, Sugarman KP, Peterson P, John WJ, Krejcy K, Belani CP. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009; 374(9699): 1432-1440.
 17. Janne PA, Yang JC, Kim DW, Planchard D, Ohe Y, Ramalingam SS, Ahn MJ, Kim SW, Su WC, Horn L, Haggstrom D, Felip E, Kim JH, Frewer P, Cantarini M, Brown KH, Dickinson PA, Ghiorghiu S, Ranson M. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 372(18): 1689-1699.
 18. Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, Shepherd FA, He Y, Akamatsu H, Theelen WS, Lee CK, Sebastian M, Templeton A, Mann H, Marotti M, Ghiorghiu S, Papadimitrakopoulou VA. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; 376(7): 629-640.
 19. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, Dechaphunkul A, Imamura F, Nogami N, Kurata T, Okamoto I, Zhou C, Cho BC, Cheng Y, Cho EK, Voon PJ, Planchard D, Su WC, Gray JE, Lee SM, Hodge R, Marotti M, Rukazenzov Y, Ramalingam SS. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378(2): 113-125.
 20. Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ, Reckamp KL, Hansen KH, Kim SW, Huber RM, West HL, Groen HJM, Hochmair MJ, Leighl NB, Gettinger SN, Langer CJ, Paz-Ares Rodriguez LG, Smit EF, Kim ES, Reichmann W, Haluska FG, Kerstein D, Camidge DR. Brigatinib in Patients With Crizotinib-Refractory Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2017; 35(22): 2490-2498.
 21. Garassino MC, Martelli O, Brogini M, Farina G, Veronese S, Rulli E, Bianchi F, Bettini A, Longo F, Moscetti L, Tomirotti M, Marabese M, Ganzinelli M, Lauricella C, Labianca R, Floriani I, Giaccone G, Torri V, Scanni A, Marsoni S. Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013; 14(10): 981-988.
 22. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crino L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, Antonia S, Pluzanski A, Vokes EE, Holgado E, Waterhouse D, Ready N, Gainor J, Aren Frontera O, Havel L, Steins M, Garassino MC, Aerts JG, Domine M, Paz-Ares L, Reck M, Baudelet C, Harbison CT, Lestini B, Spigel

- DR. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373(2): 123-135.
23. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, Gadgeel SM, Hida T, Kowalski DM, Dols MC, Cortinovis DL, Leach J, Polikoff J, Barrios C, Kabbinavar F, Frontera OA, De Marinis F, Turna H, Lee JS, Ballinger M, Kowanetz M, He P, Chen DS, Sandler A, Gandara DR. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 389(10066): 255-265.
 24. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leigh N, Balmanoukian AS, Eder JP, Patnaik A, Aggarwal C, Gubens M, Horn L, Carcereny E, Ahn MJ, Felip E, Lee JS, Hellmann MD, Hamid O, Goldman JW, Soria JC, Dolled-Filhart M, Rutledge RZ, Zhang J, Luceford JK, Rangwala R, Lubiniecki GM, Roach C, Emancipator K, Gandhi L. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 372(21): 2018-2028.
 25. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, Chow LQ, Vokes EE, Felip E, Holgado E, Barlesi F, Kohlhaufl M, Arrieta O, Burgio MA, Fayette J, Lena H, Poddubskaya E, Gerber DE, Gettinger SN, Rudin CM, Rizvi N, Crino L, Blumenschein GR, Jr., Antonia SJ, Dorange C, Harbison CT, Graf Finckenstein F, Brahmer JR. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373(17): 1627-1639.
 26. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanetz M, Vansteenkiste J, Mazieres J, Park K, Smith D, Artal-Cortes A, Lewanski C, Braithe F, Waterkamp D, He P, Zou W, Chen DS, Yi J, Sandler A, Rittmeyer A. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387(10030): 1837-1846.
 27. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, Gatzemeier U, Tsao TC, Pless M, Muller T, Lim HL, Desch C, Szondy K, Gervais R, Shaharyar, Manegold C, Paul S, Paoletti P, Einhorn L, Bunn PA, Jr. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22(9): 1589-1597.
 28. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, Levitan N, Gressot L, Vincent M, Burkes R, Coughlin S, Kim Y, Berille J. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18(10): 2095-2103.
 29. <http://dolgg.dk/index.php?side=referenceprogram>. DOLGG referenceprogram 2018.

5. Metode

Litteratursøgning

Litteraturen er fremsøgt ad hoc, hvorfor der ikke foreligger en samlet søgestrategi.

Litteraturgennemgang

Der er i denne første version af Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppens (DOLG), i samarbejde med Dansk Lunge Cancer Gruppe (DLGG), kliniske retningslinje for "Pallierende behandling af småcellet lungekræft" anvendt 2 systemer for graduering af anbefalingernes styrke vurderet ud fra den bagvedliggende evidens, som fører til anbefalingerne. Der er dels anvendt nedenstående forenkede udgave af Oxford-skalaen (Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (March 2009)

<https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>).

Et medlem under DOLG har tilpasset retningslinjen med afsæt i en allerede eksisterende retningslinje i DOLG regi. Retningslinjesekretariatets vejledninger og metoder er benyttet til opdatering af nuværende retningslinje. Der er undervejs i processen løbende blevet sparret med kvalitetskonsulent i Retningslinjesekretariatet. DOLG blev etableret af repræsentanter fra de onkologiske afdelinger i 1997. Medlemmer af DOLG er læger, der arbejder med onkologisk behandling af lungecancer. Der er løbende foretaget opdatering af referenceprogrammet.

Formulering af anbefalinger

Anbefalinger er formuleret af medlemmerne af DOLG.

Interessentinvolvering

Der er i denne første revideret udgave taget udgangspunkt i allerede eksisterende retningslinje i DOLG 2018 [29]. Medlemmer er udelukkende læger, men der er tæt samarbejde med DOLG's radioterapiudvalg, hvor der også er fysikere, der arbejder med strålebehandling.

Høring og godkendelse

Processen i revisionerne har været, at den er blevet udformet til DMCG's kliniske retningslinjer. Herefter er den sendt til høring i DOLG. Her blev vurderet behov for revision af de respektive afsnit, som de havde været involveret i. Det har herunder været op til hver enkelt forfatter eller forfattere af et delafsnit efter eget princip at foretage litteratursøgning og udvælge relevant litteratur til reference.

Efter modtagelse af revisionsforslag blev disse redigeret ind i den bestående tekst. Hver enkelt medforfatters involvering i revisionsprocessen har været meget forskellig mht. metode og omfang, hvor nogle selv direkte har foretaget betydelige revisioner af teksten, mens andre er kommet med forslag og referencer til revision.

Forfattere

- Stefan Starup Jeppesen, Onkologi, Afdelingslæge Ph.d., Odense Universitetshospital
Førsteforfatter til denne retningslinje har ingen interessekonflikter
- Tine Mccullock, Onkologi, Læge, Aalborg Universitetshospital
- Svetlana Kunwald, Onkologi, Læge, Aalborg Universitetshospital
- Rasmus Kjeldsen, Onkologi, Læge, Aalborg Universitetshospital
- Peter Meldgaard, Onkologi, Læge, Aarhus Universitetshospital
- Marianne Knap, Onkologi, Læge, Aarhus Universitetshospital
- Azza Khalil, Onkologi, Læge, Aarhus Universitetshospital
- Elizaveta Mitkina Tabaksblat, Onkologi, Læge, Aarhus Universitetshospital
- Marianne Ingerslev Holt, Onkologi, Læge, Aarhus Universitetshospital
- Maria Kandi, Onkologi, Læge, Aarhus Universitetshospital
- Hjørdis Hjalting Schmidt, Onkologi, Læge, Aarhus Universitetshospital
- Lise Saksø Mortensen, Onkologi, Læge, Aarhus Universitetshospital
- Jon Lykkegaard Andersen, Onkologi, Læge, Herlev Hospital
- Gitte Persson, Onkologi, Læge, Herlev Hospital
- Svetlana Borissova, Onkologi, Læge, Herlev Hospital
- Lotte Engell-Nørregård, Onkologi, Læge, Herlev Hospital
- Cecilia Bech Horsted, Onkologi, Læge, Herlev Hospital
- Kristin Skougaard, Onkologi, Læge, Herlev Hospital
- Halla Skuladottir, Onkologi, Læge, Regionshospitalet Herning
- Carsten Rytter, Onkologi, Læge, Regionshospitalet Herning
- Hanne Linnet, Onkologi, Læge, Regionshospitalet Herning
- Rasmus Blechingberg Friis, Onkologi, Læge, Regionshospitalet Herning
- Lars Bo Drivsholm, Onkologi, Læge, Hillerød Sygehus
- Stine Wahlstrøm, Onkologi, Læge, Hillerød Sygehus
- Kristine Chemnitz, Onkologi, Læge, Hillerød Sygehus
- Kenneth F. Hofland, Onkologi, Læge, Næstved Sygehus
- Miroslaw Stelmach, Onkologi, Læge, Næstved Sygehus
- Karin Holmskov, Onkologi, Læge, Odense Universitetshospital
- Olfred Hansen, Onkologi, Læge, Odense Universitetshospital
- Tine Schytte, Onkologi, Læge, Odense Universitetshospital
- Charlotte Kristiansen, Onkologi, Læge, Odense Universitetshospital

- Eva Holtved, Onkologi, Læge, Odense Universitetshospital
- Lotte Holm Land, Onkologi, Læge, Odense Universitetshospital
- Lise Eckhoff, Onkologi, Læge, Odense Universitetshospital

- Jens Benn Sørensen, Onkologi, Læge, Rigshospitalet
- Seppo Langer, Onkologi, Læge, Rigshospitalet
- Mette Pøhl, Onkologi, Læge, Rigshospitalet
- Edyta Maria Urbanska, Onkologi, Læge, Rigshospitalet

- Jeanette Haar Ehlers, Onkologi, Læge, Sjællands Universitetshospital, Roskilde
- Lene Adrian, Onkologi, Læge, Sjællands Universitetshospital, Roskilde

- Kim Wedervang, Onkologi, Læge, Sønderborg Sygehus

- Bente Thornfeldt Sørensen, Onkologi, Læge, Vejle Sygehus
- Christa Haugaard Nyhus, Onkologi, Læge, Vejle Sygehus
- Torben S. Hansen, Onkologi, Læge, Vejle Sygehus
- Lisbeth Bertelsen, Onkologi, Læge, Vejle Sygehus

6. Monitoreringsplan

Standarder og indikatorer

Udredning og behandling af lungekræft i Danmark har gennem de seneste 15 år været tæt monitoreret gennem resultater samlet i Dansk Lunge Cancer Register (DLCR) med indrapportering til hospitalsledelsessystemet, online feedback til involverede afdelinger og årlige offentlige rapporter. Lungekræft var således en af de første kræftformer, som blev monitoreret i det Nationale Indikator Projekt (NIP). Denne monitorering er fortsat over i Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP).

Listen over monitorerede indikatorer for kvalitet i udredning og behandling er anført i tabelform på næste side.

Plan for audit og feedback

Kvalitetsindikatorerne har gennem de seneste 15 år årligt været gennem en audit-proces, hvor de opgjorte resultater er blevet kritisk gennemgået mhp. kvalitetsforbedringer og relevansen af de fastsatte standarder for hver enkelt indikator er blevet vurderet for behov for justering. Resultaterne af disse audits fremgår af de årlige årsrapporter.

Med hensyn til de kliniske retningslinjer under Dansk Lunge Cancer Gruppe, så har processen for deres opdatering hidtil ikke været systematisk og ensartet. De enkelte retningslinjer for udredning, patologi, kirurgi og onkologi har hver især efter hver enkelt arbejdsgruppes vurdering af behov for opdatering gennemgået revision, og de vurderes for så vidt alle for opdaterede i forhold til gældende standarder.

Fremover vil opdateringsprocessen blive systematiseret ved en årlig audit af retningslinjen i forhold til behov for opdatering i henhold til nyttilkommet klinisk evidens. Samtidig er der gennem den aktuelle proces i regi af RKKP blevet sikret kliniske retningslinjer af mere ensartet karakter.

7. Bilag

Bilag 1 – Evidens- og Anbefalingsstyrkegradueringskala

(Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (March 2009).

<https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>).



Evidensniveauer og styrkegradninger af anbefalinger, baseret på Oxford 2009

Anbefaling	Evidens-niveau	Behandling/forebyggelse/skadevirkninger	Prognose	Diagnose	Differentialdiagnose / prævalensstudier	Sundhedøkonomiske- og beslutningsanalyser	
A	1a	Systematisk review eller metaanalyse af homogene randomiserede kontrollerede forsøg	Systematisk review af prospektive kohortestudier eller en klinisk beslutningsregel, der er valideret på en testpopulation	Systematisk review af homogene niveau 1 diagnostiske studier eller en klinisk beslutningsregel, der er valideret på en testpopulation	Systematisk review af homogene prospektive kohortestudier	Systematisk review af homogene niveau 1 økonomiske studier	
	1b	Randomiseret kontrolleret forsøg (RCT) (med smalt konfidensinterval)	Prospektivt kohortestudie med > 80 % follow-up	Uafhængig blindet sammenligning af konsekutive patienter med relevant klinisk problemstilling, som alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og referencetesten.	Prospektivt kohortestudie med solid follow-up	Analyse, der sammenligner alle alternative kliniske resultater med hensyn til relevante omkostninger, og som også omfatter en sensitivitetsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable	
	1c	Absolut effekt ("Alt eller intet")	Absolut effekt ("Alt eller intet")	"Patogonomiske" testresultater	Absolut effekt ("Alt eller intet")	Klart god eller bedre, men billigere Klart dårlig eller værre, men dyrere Klart bedre eller værre, men til samme pris	
B	2a	Systematisk review af homogene kohortestudier	Systematisk review af homogene retrospektive kohortestudier eller af ubehandlede kontrolgrupper fra randomiserede kontrollerede forsøg	Systematisk review af homogene niveau 1 og 2 diagnostiske studier	Systematisk review (med homogenitet) baseret på 2b studier	Systematisk review af homogene niveau 1 og 2 økonomiske studier	
	2b	Kohortestudier	Retrospektivt kohortestudie eller den ubehandlede kontrolgruppe fra et randomiseret kontrolleret forsøg. Alternativt en klinisk beslutningsregel, som ikke er valideret i en testpopulation	Uafhængig sammenligning af ikke-konsekutive patienter eller et snævert spektrum af patienter, som alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og referencetesten. Alternativt en klinisk beslutningsregel, som ikke er valideret i en testpopulation	Retrospektivt kohortestudie eller utilstrækkelig follow-up	Analyse, der sammenligner et mindre antal alternative kliniske resultater med hensyn til relevante omkostninger, og som også omfatter en sensitivitetsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable	
	2c	Databasestudier	Databasestudier		Økologiske studier		
	3a	Systematisk review af case-control undersøgelser		Systematisk review (med homogenitet) baseret på 3b studier	Systematisk review (med homogenitet) baseret på 3b studier	Systematisk review (med homogenitet) baseret på 3b studier	
	3b	Case-control undersøgelser		Uafhængig sammenligning af konsekutive patienter med relevant klinisk problemstilling, men hvor ikke alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og referencetesten	Uafhængig sammenligning af konsekutive patienter med relevant klinisk problemstilling, eller meget begrænset population	Analyser uden præcise opgørelser for relevante omkostninger, men som også omfatter en sensitivitetsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable	
C	4	Opgørelser, kasuistikker, case-series	Opgørelser, kasuistikker, case-series	Studier, hvor referencetesten ikke er anvendt blindt og uafhængigt	Opgørelser eller afløste referencestandarder	Analyse uden sensitivitetsanalyse	
D	5	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret økonomisk teori	
MS	-	Motherhood statement; en anbefaling hvor der ikke ligger - og aldrig vil komme til at ligge - evidens. Til eksempel: "Det anbefales, at man ikke springer ud af et fly uden en faldskærm".					

Version 2018. Retningslinjeseekretariatets oversættelse og fortolkning af OCEBM Levels of Evidence Working Group. "The Oxford 2009 Levels of Evidence".