



# Pallierende onkologisk behandling af ikke-småcellet lungekræft uden onkogen drivermutation

## Version 1.0

### **GODKENDT**

#### **Faglig godkendelse**

4. december 2024 (DLCG)

#### **Administrativ godkendelse**

12. december 2024 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

### **REVISION**

Planlagt: 31. januar 2025

### **INDEKSERING**

NSCLC, ikke onkogen-drevet, pallierende behandling

## Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide).....	2
Pallierende 1. linje onkologisk behandling af ikke-småcellet lungekræft uden onkogen drivermutation ....	2
Pallierende 2. linje onkologisk behandling af ikke-småcellet lungekræft uden onkogen drivermutation ....	3
2. Introduktion .....	6
3. Grundlag .....	8
Pallierende 1. linje onkologisk behandling af ikke-småcellet lungekræft uden onkogen drivermutation ....	8
Pallierende 2. linje onkologisk behandling af ikke-lungekræft uden onkogen drivermutation .....	21
4. Referencer .....	27
5. Metode .....	32
6. Monitorering .....	34
7. Bilag .....	35
8. Om denne kliniske retningslinje.....	37

## 1. anbefalinger (Quick guide)

### Pallierende 1. linje onkologisk behandling af ikke-småcellet lungekræft uden onkogen drivermutation

#### Planocellulært karcinom

1. Patienter med planocellulært karcinom med PD-L1  $\geq 50\%$  og PS 0-1 kan tilbydes 1. linje behandling med pembrolizumab, cemiplimab eller atezolizumab (A)
2. Patienter med planocellulært karcinom med PD-L1  $\geq 1\%$  og  $< 50\%$  og PS 0-1 kan tilbydes 1. linje kombinationsbehandling med platinbaseret kemoterapi og pembrolizumab/cemiplimab med eller uden vedligeholdelses-behandling med pembrolizumab/cemiplimab (A)
3. Patienter med planocellulært karcinom med PD-L1  $< 1\%$  og PS 0-1 kan tilbydes 1. linje kombinationsbehandling med begrænset platinbaseret kemoterapi (2 serier carboplatin og paclitaxel), ipilimumab og nivolumab og (A)
4. Patienter med planocellulært karcinom med PS 0-2 kan uanset PD-L1 status tilbydes 1. linje behandling med platinbaseret kemoterapi (A)

#### Ikke-planocellulært karcinom

5. Patienter med ikke-planocellulært karcinom med PD-L1  $\geq 50\%$  og PS 0-1 kan tilbydes behandling med pembrolizumab, cemiplimab eller atezolizumab (A)
6. Patienter med ikke-planocellulært karcinom med PD-L1  $\geq 1\%$  og  $< 50\%$  og PS 0-1 kan tilbydes 1. linje kombinationsbehandling med platinbaseret kemoterapi (platin og pemetrexed) og pembrolizumab/cemiplimab med eller uden vedligeholdelses-behandling med pemetrexed og pembrolizumab/cemiplimab (A)
7. Patienter med ikke-planocellulært karcinom med PD-L1  $< 1\%$  og PS 0-1 kan tilbydes 1. linje kombinationsbehandling med platinbaseret kemoterapi (platin og

pemetrexed) og pembrolizumab med eller uden vedligeholdelses-behandling med pemetrexed og pembrolizumab (A)

8. Patienter med ikke-planocellulært karcinom med PS 0-2 kan uanset PD-L1 status tilbydes 1. linje behandling med platinbaseret kemoterapi med eller uden vedligeholdelses-behandling med pemetrexed (A)

## Pallierende 2. linje onkologisk behandling af ikke-småcellet lungekræft uden onkogen drivermutation

### Planocellulært karcinom

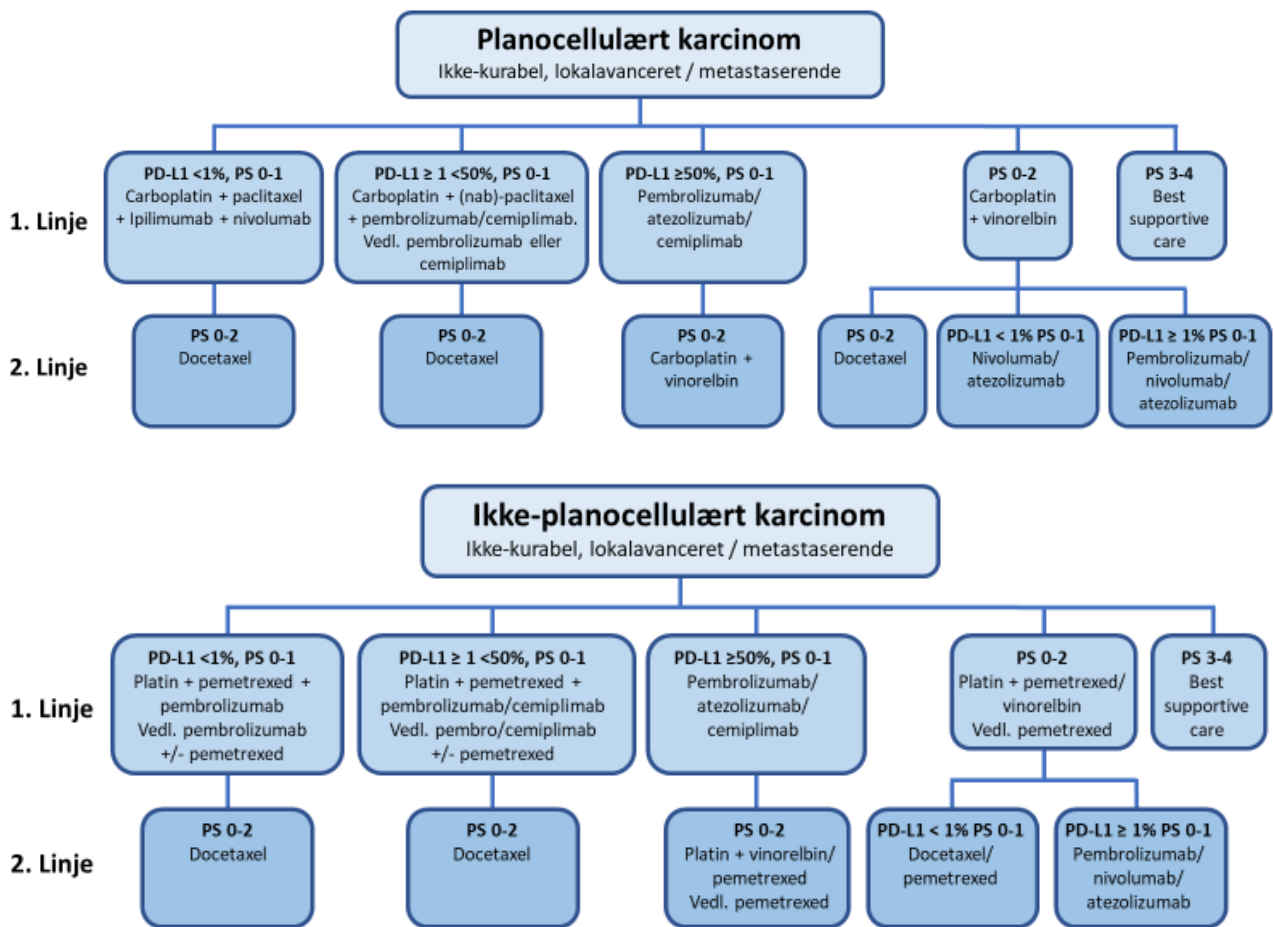
9. Patienter med planocellulært karcinom med PD-L1  $\geq 50\%$  og PS 0-2 kan tilbydes behandling med platinbaseret kemoterapi efter 1. linje immunterapi (A)
10. Patienter med planocellulært karcinom med PD-L1  $\geq 1\%$  og  $< 50\%$  og PS 0-2 kan tilbydes behandling med docetaxel efter 1. linje kemo-immunterapi (A)
11. Patienter med planocellulært karcinom med PD-L1  $< 1\%$  og PS 0-2 kan tilbydes behandling med docetaxel efter 1. linje kemoterapi og dobbelt immunterapi (A)
12. Patienter med planocellulært karcinom med PS 0-2 kan, uanset PD-L1 status, tilbydes behandling med docetaxel efter 1. linje kemoterapi (A)
13. Patienter med planocellulært karcinom med PD-L1  $< 1\%$  og PS 0-1 kan tilbydes behandling med nivolumab/atezolizumab efter 1. linje kemoterapi (A)
14. Patienter med planocellulært karcinom med PD-L1  $\geq 1\%$  og PS 0-1 kan tilbydes nivolumab/atezolizumab/pembrolizumab efter 1. linje kemoterapi (A)

### Ikke-planocellulært karcinom

15. Patienter med ikke-planocellulært karcinom med PDL1  $\geq 50\%$  og PS 0-2 kan tilbydes carboplatin-baseret kemoterapi (med evt. pemetrexed vedligehold) efter 1. linje immunterapi (A)

16. Patienter med ikke-planocellulært karcinom med PD-L1  $\geq 1\%$  og  $< 50\%$  og PS 0-2 kan tilbydes docetaxel efter 1. linje kemo-immunterapi (A)
17. Patienter med ikke-planocellulært karcinom med PD-L1  $< 1\%$  og PS 0-2 kan tilbydes docetaxel efter 1. linje kemo-immunterapi (A)
18. Patienter med ikke-planocellulært karcinom med PS 0-2 kan, uanset PD-L1 status, tilbydes behandling med docetaxel/pemetrexed efter 1. linje kemoterapi (A)
19. Patienter med ikke-planocellulært karcinom med PD-L1  $< 1\%$  og PS 0-2 kan tilbydes pemetrexed/docetaxel efter 1. linje kemoterapi (A)
20. Patienter med ikke-planocellulært karcinom med PD-L1  $\geq 1\%$  og PS 0-1 kan tilbydes nivolumab/atezolizumab/pembrolizumab efter 1. linje kemoterapi (A)

## Flow chart for behandling



## 2. Introduktion

I 2021 fik 5201 patienter konstateret lungekræft, og det er fortsat en af de hyppigste kræftformer i Danmark (1). Medianalderen ved diagnosen er 73 år, og kvinder og mænd rammes cirka lige hyppigt. Størstedelen af patienterne er rygere/tidligere rygere, og patientgruppen kan have både alders- og rygerelateret komorbiditet. Langt hovedparten (ca. 81%) af alle ny-diagnosticerede patienter har ikke-småcellet lungekræft (NSCLC), hvoraf omkring halvdelen har uhelbredelig sygdom på diagnosetidspunktet (2).

Tidligere bestod den medicinske pallierende behandling af NSCLC primært af kemoterapi. Indenfor de senere år er den medicinske behandling blevet langt mere kompleks, da immunterapi og medicinsk behandling rettet mod specifikke drivermutationer er blevet indført. Selvom om prognosen er forbedret over de seneste 10 år, er der fortsat en særdeles alvorlig sygdom med en 1 års overlevelse på kun 47% i stadie IVA og 27% i stadie IVB (2).

### Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.

Ved at tilbyde den rette palliative medicinske behandling kan patienternes almentilstand og livskvaliteten øges, og deres restlevetid forlænges.

### Patientgruppe

Retningslinjen omhandler behandling af voksne patienter med NSCLC uden onkogen drivermutation, hvor kurativ behandling ikke er mulig.

Før patienter med nydiagnosticeret NSCLC kan tilbydes systemisk behandling, er det helt afgørende at patienterne er tilstrækkeligt udredt. Dette indebærer stadietildeling i henhold til TNM klassifikation (3), histologi (4), bestemmelse af PD-L1 og eventuelle drivermutationer (4).

NSCLC underinddeles i planocellulære karcinomer (25%) og ikke-planocellulære karcinomer (75%). Gruppen af ikke-planocellulære karcinomer omfatter primært adenokarcinomer og storcellede karcinomer, men også mere sjældne undertyper, se særskilt retningslinje om udredning (5) og patologi (4). For storcellet neuroendokrint karcinom henvises desuden til retningslinjen om behandling af bronkopulmonale neuroendokrine neoplasmer (6).

Hos patienter med NSCLC med ikke-planocellulær histologi (eller planocellulær histologi med ingen eller meget kort rygeanamnese og  $\leq 50$  år) er det vigtigt at foretage bestemmelse af status af drivermutationer. Dette skyldes, at behandling af NSCLC-patienter med drivermutationer, uanset PD-L1-status, følger retningslinjerne i ihht "Pallierende onkologisk behandling af onkogen-dreven ikke-småcellet lungekræft (7).

For patienter uden targeterbare drivermutationer afhænger behandlingen af patologisk type (planocellulær karcinom versus ikke-planocellulær karcinom) og PD-L1 ekspression. Patienterne er ligeligt fordelt i 3 grupper i henhold til PD-L1; <1%,  $\geq$  1% og < 50%, samt  $\geq$  50% (8).

For at kunne modtage medicinsk onkologisk behandling, skal patienterne fremstå i en god almentilstand, svarende til ECOG performance status (PS) 0-2. Patienter i dårligere almentilstand (PS 3-4) eller med betydelig komorbiditet anbefales alene symptomlindrende og understøttende behandling (9-11).

### 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 i det danske sundhedsvæsen, som behandler patienter med fremskreden NSCLC.



### 3. Grundlag

#### Pallierende 1. linje onkologisk behandling af ikke-småcellet lungekræft uden onkogen drivermutation

##### Planocellulært karcinom

1. Patienter med planocellulært karcinom med PD-L1  $\geq 50\%$  og PS 0-1 kan tilbydes 1. linje behandling med pembrolizumab, cemiplimab eller atezolizumab (A)
2. Patienter med planocellulært karcinom med PD-L1  $\geq 1\%$  og  $< 50\%$  og PS 0-1 kan tilbydes 1. linje kombinationsbehandling med platinbaseret kemoterapi (carboplatin og (nab-) paclitaxel) og pembrolizumab/cemiplimab med eller uden vedligeholdelses-behandling med pembrolizumab/cemiplimab (A)
3. Patienter med planocellulært karcinom med PD-L1  $< 1\%$  og PS 0-1 kan tilbydes 1. linje kombinationsbehandling med begrænset platinbaseret kemoterapi (2 serier carboplatin og paclitaxel), ipilimumab og nivolumab og (A)
4. Patienter med planocellulært karcinom med PS 0-2 kan uanset PD-L1 status tilbydes 1. linje behandling med platinbaseret kemoterapi (A)

##### Ikke-planocellulært karcinom

5. Patienter med ikke-planocellulært karcinom med PD-L1  $\geq 50\%$  og PS 0-1 kan tilbydes behandling med pembrolizumab, cemiplimab eller atezolizumab (A)
6. Patienter med ikke-planocellulært karcinom med PD-L1  $\geq 1\%$  og  $< 50\%$  og PS 0-1 kan tilbydes 1. linje kombinationsbehandling med platinbaseret kemoterapi (platin og pemetrexed) og pembrolizumab/cemiplimab med eller uden vedligeholdelses-behandling med pemetrexed og pembrolizumab/cemiplimab (A)
7. Patienter med ikke-planocellulært karcinom med PD-L1  $< 1\%$  og PS 0-1 kan tilbydes 1. linje kombinationsbehandling med platinbaseret kemoterapi (platin og

**pemetrexed) og pembrolizumab med eller uden vedligeholdelses-behandling med pemetrexed og pembrolizumab (A)**

- 8. Patienter med ikke-planocellulært karcinom med PS 0-2 kan uanset PD-L1 status tilbydes 1. linje behandling med platinbaseret kemoterapi med eller uden vedligeholdelses-behandling med pemetrexed (A)**

### **Generelt afsnit om 1. linje behandling**

Anbefalingerne til 1. linje behandling er baseret på fase III studier. Det skal pointeres, at patienter inkluderet i disse studier er en højt selekteret gruppe, med PS 0-1, begrænset komorbiditet og lavere medianalder, sammenlignet med danske patienter.

### Litteratur og evidensgennemgang

#### **Ad anbefaling 1 og 5**

Baggrunden for denne anbefaling er, at monoterapi med immun checkpoint inhibitorerne (ICI) pembrolizumab, cemiplimab eller atezolizumab forlænger overlevelsen og giver færre bivirkninger end platin-baseret kemoterapi (12-15) [1b]. Behandlingen kan fortsætte indtil progression eller intolerabel toksicitet i op til 2 år.

Anbefalingen er baseret på flere fase III studier, hvor patienter med NSCLC og høj PD-L1 ekspresion blev randomiseret mellem platinbaseret kemoterapi og monoterapi med pembrolizumab, atezolizumab eller cemiplimab (12-15) [1b].

Pembrolizumab, cemiplimab og atezolizumab er godkendt af EMA til behandlingsnaive patienter med metastatisk NSCLC med tumor PD-L1  $\geq 50\%$  (eller  $\geq 10\%$  på tumor-infiltrerende immunceller for atezolizumab). Monoterapi med pembrolizumab, cemiplimab eller atezolizumab anbefales i ESMO guidelines til patienter i PS 0-2 uden kontraindikationer for immunterapi (16). Medicinrådet (MR) har anbefalet behandlingen til patienter i PS 0-1, da evidensen ligger på denne gruppe, fordi patienter med PS 2 ikke blev inkluderet i studierne (17).

Der er ikke foretaget randomiserede fase III studier, der direkte sammenligner effekt og bivirkninger af de 3 lægemidler. MR har efter indirekte sammenligning vurderet at der ikke er klinisk betydende forskelle mellem pembrolizumab, cemiplimab og atezolizumab, og har anbefalet regionerne at anvende det lægemiddel, der er forbundet med de laveste omkostninger (17).

Kombinationsbehandling med kemoimmunterapi anbefales ikke af MR til patienter med NSCLC med PD-L1  $> 50\%$ . Der er ikke foretaget fase III studier, der direkte sammenligner kombinations kemoimmunterapi over for mono immunterapi hos denne patientgruppe. MR har ud fra indirekte sammenligninger af studier vurderet, at der ikke er dokumenteret bedre effekt på overlevelsen ved kemoimmunterapi frem for mono-immunterapi, men

kemoimmunterapi giver flere bivirkninger (18, 19). Derfor anbefales alene mono immunterapi til patienter med PD-L1 > 50%.

Se oversigt over vigtige studier for anbefaling 1 og 5 nedenfor og i tabel 1.

### **Pembrolizumab**

I **KEYNOTE-024** blev 305 patienter med NSCLC (~ 20% plano og ~ 80% ikke-plano; EGFR-wt, ALK-neg.) med PD-L1  $\geq$  50% randomiseret 1:1 til pembrolizumab 200 mg hver 3. uge i op til 35 serier eller 4-6 serier platinbaseret kemoterapi (investigators choice) med mulighed for vedligeholdelses pemetrexed (planocellulært karcinom: cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup>/carboplatin AUC 5-6 + gemcitabin 1250 mg/m<sup>2</sup> eller carboplatin AUC 5-6 + paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup>; ikke-planocellulært karcinom: cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup>/carboplatin AUC 5-6 + pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup>)(20).

### **Effekt-data**

Effekt-analyserne er baseret på alle randomiserede patienter og dermed ikke oplyst for subgrupperne af patienter med hhv. plano- eller ikke-planocellulært karcinom. Pembrolizumab var statistisk signifikant bedre end platinbaseret-kemoterapi med hensyn til alle primære endepunkter: ORR (46% versus 31%), PFS (7,7 versus 5,5 mdr.) og mOS (26,3 versus 13,4 mdr.). Desuden var 5-års-overlevelsen signifikant bedre for pembrolizumab (32% versus 16%; median follow-up (mFU) 59,9 mdr.). Cross-over var tilladt og effektiv cross-over rate var 66% (12).

### **Bivirkninger**

Der var færre grad 3-5 behandlingsrelaterede bivirkninger i pembrolizumab-armen (31,2%) versus kemoterapi-armen (53,3%). Der var to behandlingsrelaterede dødsfald i pembrolizumab-armen og 3 i kemoterapi-armen (21). Patientrapporterede oplysninger (PRO)-data viste at pembrolizumab forbedrede eller opretholdt helbredsrelateret livskvalitet i højere grad end platin-baseret kemoterapi (22).

### **KEYNOTE-042**

Studiet undersøgte pembrolizumab overfor platinbaseret kemoterapi til patienter med NSCLC (~ 40% plano og ~ 60% ikke-plano; EGFR-wt, ALK-neg.) med PD-L1  $\geq$  1%. 1275 patienter blev randomiseret 1:1 til pembrolizumab 200 mg hver 3. uge i op til 35 serier eller 4-6 serier platinbaseret kemoterapi (investigators choice), med mulighed for vedligeholdelses pemetrexed til patienter med ikke planocellulært karcinom (carboplatin AUC 5-6 + paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup> eller pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup>). Cross-over var ikke tilladt (23).

### **Effekt-data**

I subgruppen af patienter med PD-L1  $\geq$  50% (n = 599, både plano og ikke-plano), var der i pembrolizumab-armen forbedret mOS (20 versus 12,2 mdr.). 5-års overlevelsen var signifikant forbedret i pembrolizumab-armen (21,9 versus 9,8 mdr.; mFU: 61,1 mdr.) (13). Der blev ikke fundet statistisk signifikant overlevelsesgevinst i subgruppen af patienter med PD-L1 på 1-49% (HR 0,92) og mono ICI er ikke godkendt af EMA til patienter med PD-L1 < 50% (er godkendt af FDA til patienter med PD-L1 > 1%).

### **Bivirkninger**

Også i KEYNOTE-042 så man færre grad 3-5 behandlingsrelaterede bivirkninger i pembrolizumab-armen

(18%) versus kemoterapi-armen (41%). I begge arme var der 2% behandlingsrelaterede dødsfald og 9% der ophørte behandling (23).

### **Administration af pembrolizumab**

EMA har godkendt pembrolizumab i fast dosis med administrationsfrekvens hver 3. (200 mg per administration) og 6. uge (400 mg per administration) (24). MR har vurderet, at der på det foreliggende datagrundlag ikke er fundet klinisk betydende forskelle mellem fast dosering og vægtbaseret dosering af pembrolizumab, hvorfor der i Danmark anvendes vægtbaseret dosering af pembrolizumab. Pembrolizumab kan administreres hver 3. uge i dosis af 2 mg/kg eller hver 6. uge i dosis 4 mg/kg (17).

### **Cemiplimab**

Cemiplimab er undersøgt i **EMPOWER-Lung 1** studiet, hvor 563 patienter med NSCLC med PD-L1  $\geq 50\%$  (43% plano og 57% ikke-plano; EGFR-wt, ALK-neg) blev randomiseret 1:1 til cemiplimab 350 mg hver 3. uge eller 4-6 serier platin-baseret kemoterapi (investigators choice), samt mulighed for vedligeholdelses pemetrexed til patienter med ikke-planocellulært karcinom (planocellulært karcinom: cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup>/carboplatin AUC 5-6 + paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup>; ikke-planocellulært karcinom: cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup>/carboplatin AUC 5-6 + pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> (25).

### **Effekt-data**

Ved 35 måneders follow-up var der forbedret mOS (26,1 versus 13,3 mdr.) og median PFS (8,1 versus 5,3 mdr.) i cemiplimab-armen versus i kemoterapi-armen (mFU 37,1 mdr.). I en eksploratorisk subgruppe-analyse af patienter inddelt efter PD-L1 niveau fandt man højere ORR, mOS og mPFS hos patienter med højest PD-L1 niveau. Cross-over raten var 74% (14).

### **Bivirkninger**

Der blev rapporteret færre behandlingsrelaterede grad 3-4 bivirkninger i cemiplimab-armen (18%) end i kemoterapi-armen (40%) (14) og PRO-data favoriserede ligeledes cemiplimab mht. livskvalitet, funktionsniveau og de fleste cancer-relaterede symptomer (26).

### **Atezolizumab**

I **Impower110** studiet blev 554 patienter med NSCLC med PD-L1  $\geq 1\%$  (plano 25% og ikke-plano 75%; EGFR-wt, ALK-neg.) randomiseret mellem atezolizumab 1200 mg hver 3. uge eller platinbaseret kemoterapi ("Investigators choice of chemotherapy": planocellulært karcinom: 4-6 serier cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> + gemcitabine 1250 mg/m<sup>2</sup> eller carboplatin AUC 5 + gemcitabin 1000 mg/m<sup>2</sup>; ikke-planocellulært karcinom: 4-6 serier cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup>/carboplatin AUC 6 + pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> efterfulgt af maintenance pemetrexed) (27).

### **Effekt-data**

I en eksploratorisk subgruppe-analyse af patienter med PD-L1  $\geq 50\%$  (n = 205) fandt man efter 31 måneders follow-up en forbedret mOS i atezolizumab-armen på 20,2 måneder versus 14,7 måneder i kemoterapi-armen. Crossover var ikke tilladt (15).

### **Bivirkninger**

Også her var der færre behandlingsrelaterede grad 3-4 bivirkninger i atezolizumab-armen (33,9 %) end i

kemoterapi-armen (53,2%). Der var 4,2% behandlings-relaterede dødsfald i begge arme (15). Der er ikke rapporteret PRO-data.

Atezolizumab kan administreres iv hver 3. uge (1200 mg iv) eller hver 4. uge (1680 mg iv) eller subcutant (sc) hver 3. uge (1875 mg sc) (28, 29).

Tabel 1: Udvalgte effekt-data for KEYNOTE-024, KEYNOTE-042, EMPOWER-Lung 1 og EMPOWER 110.							
Studie	Studie-arme (n)	ORR (%)	mPFS (mdr.)	PFS HR (95% CI)	mOS (mdr.)	OS HR (95% CI)	5 års OS (%)
KEYNOTE-024 Ref. (12)	Pembrolizumab (151)	46	7,7	0,5 (0,39-0,65)	26,3	0,62 (0,48-0,81)	32
	Kemoterapi (151)	31	5,5		13,4		16
KEYNOTE-042 Subgruppe analyse PD- L1 ≥ 50% Ref. (13)	Pembrolizumab (299)	39,1	6,5	0,86 (0,72-1,02)	20	0,68 (0,57-0,81)	21,9
	Kemoterapi (300)	32,3	6,5		12,2		9,8
EMPOWER-Lung 1 Ref.: (14)	Cemiplimab, (284)	46	8,1	0,51 (0,42-0,62)	26,1	0,57 (0,46-0,71)	NA
	Kemoterapi (281)	21	5,3		13,3		NA
IMpower 110 Subgruppe analyse PD-L1 ≥ 50% Ref. (15)	Atezolizumab (107)	40,2	8,2	0,59 (0,43-0,81)	20,2	0,76 (0,54-1,09)	NA
	Kemoterapi (98)	28,6	5,0		14,7		NA

Forkortelser: ORR, objective response rate; mPFS median progression free survival; mOS median overall survival; mdr., måneder; HR, hazard ratio; PD-L1, programmed death ligand-1; NA, not applicable.

## Ad anbefaling 2

Baggrunden for denne anbefaling er at platinbaseret kemoterapi i kombination med pembrolizumab eller cemiplimab øger overlevelsen sammenlignet med platin-baseret kemoterapi alene. Anbefalingen er baseret på to fase III studier hvor patienter med NSCLC blev randomiseret mellem carboplatin-baseret kemoterapi i kombination med enten placebo eller hhv. pembrolizumab (KEYNOTE-047) eller cemiplimab (EMPOWER Lung-3) (30, 31)[1b]. KEYNOTE-047 regimet er godkendt i EMA uafhængig af PD-L1 niveau og EMPOWER-Lung-3 regimet er godkendt i EMA til patienter med PD-L1 > 1%. Medicin-rådet anbefaler alene behandlingen til patienter med PD-L1 ≥ 1% og < 50% (17).

Se oversigt over KEYNOTE-407 og EMPOWER Lung-3 nedenfor og i tabel 2.

### Pembrolizumab + carboplatin-(nab-)paclitaxel

**KEYNOTE-407** er et randomiseret, dobbelt-blindet fase III studie som inkluderede patienter med metastatisk planocellulært karcinom, uafhængig af PD-L1 niveau. 559 patienter blev randomiseret 1:1 til 4 serier platin-baseret kemoterapi (carboplatin AUC 6 + paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup> hver 3. uge eller nab-paclitaxel 100 mg/m<sup>2</sup> dag (1, 8, 15) samt enten pembrolizumab 200 mg iv eller placebo hver 3. uge i op til 35. serier (32).

### Effekt-data

De primære endepunkter mOS og mPFS var signifikant forbedret i pembrolizumab + kemoterapi-armen på alle

PD-L1 niveauer, men med stigende effekt ved højere PD-L1 niveau. I gruppen med PD-L1 på 1-49% var mOS 18,0 versus 13,1 mdr., mPFS var 8,2 versus 6,0 mdr. og 5 års overlevelsen var 20,6 versus 7,6 % (mFU 56,9 mdr.). Ved 5 års opfølgning forsvandt signifikansen for subgruppen med PD-L1 < 1 % (31). Godkendelsen i Danmark er således til PD-L1  $\geq$  1% og < 50%.

### Bivirkninger

Som forventet var der flere bivirkninger i pembrolizumab + kemoterapi-armen. Grad 3-5 bivirkninger blev rapporteret hos 74,8% (4,3% grad 5) versus 70% (1,8% grad 5) og immunmedierede bivirkninger og infusionsreaktioner blev rapporteret hos hhv. 35,6% (grad 3-5, 13,3%) og 9,3% (grad 3-5, 3,2%) (31). Flere patienter i pembrolizumab-kemoterapi-armen ophørte al behandling pga. bivirkninger (16,2% versus 7,1%) (33). PRO-data viste at livskvaliteten for patienterne i pembrolizumab-kemoterapi-armen blev opretholdt eller forbedret i forhold til baseline og var forbedret i forhold til kemoterapi-armen (34).

### Cemiplimab + platin-baseret kemoterapi

**EMPOWER Lung-3** er et randomiseret, dobbelt-blindet, placebo-kontrolleret fase III studie som inkluderede patienter med metastatisk NSCLC (42,9% plano og 57,1% ikke-plano; EGFR-wt, ALK/ROS1-neg) uafhængig af PD-L1 ekspressions-niveau. 466 patienter blev randomiseret 2:1 til 4 serier platin-baseret kemoterapi (histologi-specifik) i kombination med cemiplimab 350 mg (n = 312) eller placebo (n = 154) hver 3. uge i op til 108 uger. Patienter med planocellulært karcinom modtog carboplatin AUC 5-6/cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> + paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup> (35).

### Effekt-data

Efter en median opfølgning på 28,4 måneder så man forbedret mOS (21,1 versus 12,9 mdr.) og mPFS (8,2 versus 5,5 mdr.) i cemiplimab + kemoterapi-armen (mFU 28,4 mdr.). Man fandt forbedret overlevelse hos patienter med PD-L1 > 50% og PD-L1 1-49%, men ikke ved PD-L1 < 1% (31). En subgruppe analyse af patienter med planocellulært karcinom (n = 200) viste forbedret overlevelse (22,3 versus 13,8 mdr.) og mPFS (8,2 versus 4,9 mdr.) i cemiplimab + kemoterapi-armen (36).

### Bivirkninger

Der var flere bivirkninger i cemiplimab + kemoterapi end i placebo-kemoterapi-armen. Der blev rapporteret grad 3-5 bivirkninger hos 48,7% versus 32,7% og immunmedierede bivirkninger hos 18,9% versus 2,9%. Der var lige mange fatale bivirkninger i de to arme; 8,7% i cemiplimab + kemoterapi-armen mod 9,2% i kemoterapi-armen (30). PRO-data viste overordnet forbedring af smerter og forsinkelse af lungecancer-relaterede symptomer i cemiplimab-kemoterapi-armen versus i kemoterapi-armen (37).

Studie	Studie-arme (n)	ORR (%)	mPFS (mdr.)	PFS HR (95% CI)	mOS (mdr.)	OS HR (95% CI)	5 års OS (%)
KEYNOTE-407 ITT	Pembro + kemo ITT (278)	62,2	8	0,62 (0,52-0,74)	17,2	0,71 (0,59-0,85)	18,4
	Placebo + Kemo ITT (281)	38,8	5,1		11,6		9,7
KEYNOTE-407 Subgruppe analyse	Pembro + kemo (103)	54,4	8,2	0,6 (0,45-0,81)	18	0,83 (0,61-1,13)	20,6

PD-L1 1-49%	Placebo + Kemo (104)	43,3	6,0		13,1		7,6
<b>EMPOWER Lung-3</b> ITT	Cemiplimab + kemo ITT (312)	43,6	8,2	0,55 (0,44-0,68)	21,1	0,65 (0,51-0,93)	42,7*
	Placebo + kemo ITT (154)	22,1	5,5		12,9		27,7*
<b>EMPOWER Lung-3</b> Subgruppe analyse PD-L1 > 50%	Cemiplimab + kemo PD-L1 > 50% (103)	53,4	10,8	0,48 (0,32-0,72)	23,5	0,56 (0,36-0,86)	NA
	Placebo + kemoterapi PD-L1 > 50% (49)	26,5	5,5		14,4		NA
<b>EMPOWER Lung-3</b> Subgruppe analyse PD-L1 1-49%	Cemiplimab + kemo PD-L1 1-49% (114)	43,0	8,2	0,48 (0,34-0,68)	23,2	0,5 (0,34-0,74)	NA
	Placebo + kemo PD-L1 1-49% (61)	19,7	6,1		12		NA
<b>EMPOWER Lung-3</b> Subgruppe analyse PD-L1 < 1%	Cemiplimab + kemo PD-L1 < 1% (95)	33,7	6,2	0,73 (0,50-1,08)	12,8	0,94 (0,62-1,42)	NA
	Placebo + kemo PD-L1 < 1% (44)	20,5	4,4		14,2		NA
<b>EMPOWER Lung-3</b> Subgruppe analyse plano	Cemiplimab + kemo Plano (133)	46,6	8,2	0,56 (0,41-0,78)	22,3	0,61 (0,42-0,87)	NA
	Placebo + kemo Plano (67)	26,9	4,9		13,8		NA
<b>EMPOWER Lung-3</b> Subgruppe analyse ikke-plano	Cemiplimab + kemo (179)	41,3	7,9	0,53 (0,39-0,71)	19,4	0,64 (0,47-0,88)	NA
	Placebo + kemo (87)	18,4	5,7		12,4		NA

\*) 2 års OS (%). Forkortelser: ORR, objective response rate; mPFS median progression free survival; mOS median overall survival; mdr., måneder; HR, hazard ratio; ITT, intent-to-treat; PD-L1, programmed death ligand-1; NA, not applicable.

### Ad anbefaling 3

Baggrunden for denne anbefaling er at begrænset kemoterapi i kombination med ipilimumab og nivolumab øger overlevelsen sammenlignet med platin-baseret kemoterapi. Anbefalingen er baseret på fase III studiet Checkmate 9LA, hvor patienter med NSCLC blev randomiseret mellem 4 serier platin-baseret kemoterapi eller begrænset kemoterapi (2 serier carboplatin og (nab-) paclitaxel) i kombination med ipilimumab og nivolumab (38) [1b].

Pga. risikoen for alvorlige immunrelaterede bivirkninger er behandlingen til særligt udvalgte patienter. MR anbefaler ikke denne kombinationsbehandling som førstelinjebehandling ved PD-L1-ekspression  $\geq 1\%$ , selvom studiet viste forbedret overlevelse i kemo-immunterapi-armen for alle subgrupper uafhængigt af PD-L1 ekspresion (39).

Pembrolizumab i kombination med carboplatin + (nab-) paclitaxel (KEYNOTE-407 regimet) er godkendt af EMA og anbefales i ESMO guideline til patienter med planocellulært karcinom uafhængigt af PD-L1 niveau, men anbefales ikke af MR til patienter med PD-L1 < 1% eller >50% (40).

Se oversigt over vigtige studier for anbefaling 3 nedenfor og i tabel 3.

### Ipilimumab + nivolumab + begrænset kemoterapi

**Checkmate 9LA** er et randomiseret, ublindt fase III studie hvor 719 patienter med NSCLC (plano 32% + ikke-plano 68%) blev randomiseret 1:1 til enten 4 serier platin-baseret kemoterapi eller begrænset platinbaseret kemoterapi (2 serier) i kombination med nivolumab 360 mg hver 3. uge og ipilimumab 1 mg/kg hver 6. uge indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet i op til 2 år. For patienter med planocellulært karcinom (n = 227) bestod kemoterapien af 2 serier carboplatin (AUC 6) + paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup> hver 3. uge (41, 42). Crossover var ikke tilladt.

#### Effekt-data

Den mediane OS var 15,8 måneder i kemoimmunterapi-armen vs. 11 måneder i kemoterapi-armen og 4-års-overlevelsen var 21% versus 16% (mFU 47,9 mdr.). Der var bedre effekt af kemoimmunterapien i alle subgrupper (PD-L1 ekspression < 1%, ≥ 1%, 1% - 49% og ≥ 50%; plano; ikke-plano). I subgruppen af patienter med PD-L1 < 1% (n = 264) var mOS 17,7 versus 9,8 mdr. og 4-års overlevelsen var 23% versus 13% til fordel for kemoimmunterapi-armen. I subgruppen af patienter med planocellulært karcinom med PD-L1 < 1% (n = 72) var mOS 15,3 versus 8 mdr. og 4-års overlevelsen var 25% versus 6% (38).

#### Bivirkninger

Der var flere behandlingsrelaterede grad 3-4 bivirkninger i kemo-immunterapi-armen end i kemoterapi-armen (47% versus 38%) og disse førte til behandlingsophør hos 16% i kemo-immunterapi-armen mod 5% i kemoterapi-armen (41). Der var 2% (8 patienter) fatale behandlingsrelaterede bivirkninger i kemo-immunterapi-armen og 2% (6 patienter) i kemoterapi-armen (43). PRO-data viste at der var nedsat risiko for forværring af sygdomsrelaterede symptomer eller livskvalitet og at livskvaliteten blev bevaret i kemo-immunterapi-armen versus i kemoterapi-armen (44).

Studie	Studie-arme (n)	ORR (%)	mPFS (mdr.)	PFS HR (95% CI)	mOS (mdr.)	OS HR (95% CI)	4 års OS (%)
<b>CheckMate 9LA</b> ITT	Kemo + NIVO + IPI ITT (361)	38	6,4	0,70 (0,59-0,83)	15,8	0,74 (0,63-0,87)	21
	Kemo ITT (358)	25	5,3		11		16
<b>CheckMate 9LA</b> Subgruppe analyse PD-L1 < 1%	Kemo + NIVO + IPI PD-L1 < 1% (135)	31	5,8	0,7 (0,53-0,92)	17,7	0,66 (0,50-0,86)	23
	Kemo PD-L1 < 1% (129)	20	5		9,8		13
<b>CheckMate 9LA</b> Subgruppe analyse plano	Kemo + NIVO + IPI Plano (115)	49	5,6	0,64 (0,48-0,86)	14,5	0,64 (0,48-0,84)	20
	Kemo Plano (112)	31	4,3		9,1		10
<b>CheckMate 9LA</b> Subgruppe analyse plano + PD-L1 < 1%	Kemo + NIVO + IPI PD-L1 < 1% (36)	47	NA	NA	15,3	0,5 (0,30-0,83)	25
	Kemo PD-L1 < 1% (36)	33	NA		8		6

Forkortelser: ORR, objective response rate; mPFS median progression free survival; mOS median overall survival; mdr., måneder; HR, hazard ratio; ITT, intent-to-treat; PD-L1, programmed death ligand-1; NA, not applicable.



**Ad anbefaling 4**

Kemoterapi anbefales for gruppen af patienter i PS 0-2, der ikke er egnede til immunterapi. En metaanalyse af 16 studier (2714 patienter) viste en signifikant forbedret 1-års overlevelse (29% vs. 20%) og median overlevelse (6 måneder vs. 4,5 måneder) til fordel for kemoterapi sammenlignet med best supportive care (BSC). Effekten af kemoterapi var konsistent på tværs af alle subgrupper (herunder alder, køn, stadie, histologi og performancestatus). Metanalysen viste således også signifikant effekt af kemoterapi for patienter i PS 2 (45) [1a].

Standardbehandlingen består typisk af 4 serier platin-baseret kemoterapi (46, 47). En metaanalyse fra 2004 påviste en overlevelsesfordel ved doublet-behandling sammenlignet med monoterapi, men ingen yderligere gevinst ved tillæg af tredje kemoterapi. Tværtimod medførte trestofbehandling øget toksicitet uden at forbedre overlevelsen (47) [1a].

En Cochrane metaanalyse fra 2020 viste, at carboplatin- og cisplatin-doubletbehandlinger for ikke-småcellet lungekræft resulterede i sammenlignelige responsrater og overlevelse. Dog var bivirkningsprofilerne forskellige, hvor carboplatin førte til øget trombocytopeni, mens cisplatin var associeret med mere kvalme og opkastning (48) [1a].

Flere studier har vist, at platiner kan kombineres med vinorelbin, gemcitabin eller taxaner, hvilket resulterer i sammenlignelig effekt (median overlevelse fra 6,4 til 7,9 måneder, 1-års overlevelse 29-33%). Kombinationen med gemcitabin medfører dog en højere forekomst af grad 3 og 4 pancytopeni (46, 49) [1a]. Seks serier giver ikke bedre overlevelse end 4 serier, men toksiciteten er højere. Dette er vist i en metaanalyse baseret på 5 studier. Resultatet var uafhængigt af histologi, køn, alder og PS (50) [1a].

Det hyppigst anvendte kemoterapiregime i Danmark til denne patientgruppe, er carboplatin intravenøst og vinorelbin peroralt, i overensstemmelse med rekommandationen fra Koordinationrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin (KRIS) fra 2015 (51).

**Ad anbefaling 5**

Se anbefaling 1

**Ad anbefaling 6**

Baggrunden for denne anbefaling er at pembrolizumab eller cemiplimab i kombination med platin-pemetrexed øger overlevelsen sammenlignet med platin-pemetrexed (35, 52) [1b]. Anbefalingen er baseret på to fase III studier hvor patienter med NSCLC blev randomiseret mellem platin-pemetrexed og pembrolizumab (KEYNOTE-189) eller cemiplimab (EMPOWER LUNG-3) versus platin-pemetrexed og placebo. Behandlingen består af fire serier pembrolizumab eller cemiplimab i kombination med pemetrexed og carboplatin eller cisplatin, givet hver 3. uge. Pembrolizumab/cemiplimab og pemetrexed eller pembrolizumab/cemiplimab monoterapi kan fortsættes indtil sygdomsprogression, uacceptabel toksicitet eller maksimalt op til 2 år hos patienter uden sygdomsprogression.

MR har efter indirekte sammenligning vurderet, at der ikke er klinisk betydende forskelle hvad angår effekt og bivirkninger mellem de to behandlingsregimer. Begge regimer anbefales af MR til 1. linje behandling af patienter med PD-L1  $\geq 1\%$  og  $< 50\%$  og KEYNOTE 189 regimet anbefales også til patienter med PD-L1  $< 1\%$  (17, 19). Både KEYNOTE-189 og EMPOWER LUNG-3 regimet er godkendt af EMA og FDA til patienter med NSCLC uafhængig af PD-L1 status (KEYNOTE-189 kun til pt med ikke-planocellulært karcinom).

Se oversigt over vigtige studier for anbefaling 6 nedenfor og i tabel 2 og 4.

**KEYNOTE-189** er et dobbelt-blindet, randomiseret, placebo-kontrolleret fase III studie hvor 616 patienter med ikke-planocellulært karcinom (ALK-neg, EGFR WT) blev randomiseret 2:1 til 4 serier platin (cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> eller carboplatin AUC 5) og pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> kombineret med enten pembrolizumab 200 mg eller placebo hver 3. uge. Efterfølgende fik patienterne vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed i kombination med pembrolizumab eller placebo hver 3. uge indtil progression eller uacceptabel toksicitet eller op til 35 serier.

#### **Effekt-data**

Studiet viste forbedret mOS og mPFS i pembrolizumab-armen for alle subgrupper af PD-L1 ( $< 1\%$ ,  $1\text{--}49\%$ , and  $\geq 50\%$ ). Hos subgruppen af patienter med PD-L1  $1\text{--}49\%$  var mOS 21,8 versus 12,1 mdr., mPFS var 9,4 versus 4,9 mdr., responsraten var 48,3% versus 19,9% og 5-års-overlevelsen var 19,4% versus 11,3% (mFU 64,6 mdr.) (52).

#### **Bivirkninger**

Der blev rapporteret flere bivirkninger i kemo-immunterapi-armen end i kemoterapi-placebo-armen. Grad 3-5 bivirkninger blev rapporteret hos 72,2% versus 66,8%; fatale bivirkninger hos 7,2% versus 6,9% og immunmedierede bivirkninger samt infusionsreaktioner så man hos 27,9% versus 13,4% af patienterne i henholdsvis kemo-immunterapi-armen og kemo-placebo-armen (53, 54). PRO-data viste bedre helbredsrelateret livskvalitet i kemo-immunterapi-armen versus i kemoterapi-armen (55).

#### **Cemiplimab + platin-baseret kemoterapi**

**EMPOWER Lung-3** er et randomiseret, dobbelt-blindet, placebo-kontrolleret fase III studie som inkluderede patienter med metastatisk NSCLC (plano og ikke-plano; ALK/ROS1 neg, EGFR WT) uafhængig af PD-L1 ekspressions-niveau. 466 patienter blev randomiseret 2:1 til 4 serier platin-baseret kemoterapi (histologi-specifik) i kombination med cemiplimab 350 mg (n = 312) eller placebo (n = 154) hver 3. uge i op til 108 uger. Patienter med ikke-planocellulært karcinom fik carboplatin AUC 5-6/cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> + pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> samt obligatorisk vedligeholdelses-pemetrexed (35).

#### **Effekt-data**

Efter en median opfølgning på 28,4 måneder så man forbedret ORR (43,6 versus 22,1), mOS (21,1 versus 12,9 måneder) og mPFS (8,2 versus 5,5 måneder) i kemo-immunterapi-armen (ITT). Tilsvarende for patienter med ikke-planocellulært karcinom (subgruppe-analyse, n = 266) så man forbedret ORR (41,3 versus 18,4), mOS (19,4 versus 12,4 måneder) og mPFS (7,9 versus 5,7 mdr.). Man fandt forbedret overlevelse hos patienter med PD-L1  $> 50\%$  og  $1\text{--}49\%$ , men ikke hos patienter med PD-L1  $< 1\%$ . Cross-over var tilladt (effektiv crossover rate 57,3%) (30).

**Bivirkninger**

Se anbefaling 2.

**Tabel 4: Udvalgte effekt-data for KEYNOTE-189**

Studie	Studie-arme	ORR (%)	mPFS (mdr)	PFS HR (95% CI)	mOS (mdr.)	OS HR (95% CI)	5 års OS (%)
<b>KEYNOTE-189</b> ITT	Pembro + kemo ITT, n = 410	48,3	9	0,5 (0,42-0,60)	22,0	0,60 (0,50-0,72)	19,4
	Placebo + kemo ITT, n = 206	19,9	4,9		10,6		11,3
<b>KEYNOTE-189</b> Subgruppe analyse PD-L1 ≥ 50%	Pembro + kemo PD-L1 ≥ 50%, n = 132	62,1	11,3	0,35 (0,25-0,49)	27,7	0,68 (0,49-0,96)	29,6
	Placebo + kemo PD-L1 ≥ 50%, n = 70	25,7	4,8		10,1		21,4
<b>KEYNOTE-189</b> Subgruppe analyse PD-L1 1-49%	Pembro + kemo PD-L1 1-49%, n = 128	50,2	9,4	0,57 (0,41-0,80)	21,8	0,65 (0,46-0,90)	19,8
	Placebo + kemo PD-L1 1-49%, n = 58	20,7	4,9		12,1		7,7
<b>KEYNOTE-189</b> Subgruppe analyse PD-L1 < 1%	Pembro + kemo PD-L1 < 1%, n = 127	33,1	6,2	0,67 (0,49-0,92)	17,2	0,55 (0,39-0,76)	9,6
	Placebo + kemo PD-L1 < 1%, n = 63	14,3	5,1		10,2		5,3

Forkortelser: ORR, objective response rate; mPFS median progression free survival; mOS median overall survival; mdr., måneder; HR, hazard ratio; ITT, intent-to-treat; PD-L1, programmed death ligand-1; NA, not applicable.

**Ad anbefaling 7**

Baggrunden for denne anbefaling er at pembrolizumab og platin-pemetrexed øger overlevelsen sammenlignet med platin-pemetrexed alene.

Anbefalingen er baseret på fase III studiet KEYNOTE-189 hvor patienter med ikke-planocellulært karcinom blev randomiseret mellem platin-pemetrexed i kombination med pembrolizumab versus platin-baseret kemoterapi + placebo (54) [1b].

Se oversigt over KEYNOTE-189 i anbefaling 6 og tabel 4.

Cemiplimab i kombination med platin-pemetrexed anbefales ikke til patienter med PD-L1 < 1%. EMPOWER Lung 3 studiet inkluderede patienter uafhængigt af PD-L1 status, men i subgruppen af patienter med PD-L1 < 1% var mOS ikke bedre i cemiplimab + kemoterapi-armen versus kemoterapi-armen (19, 35).

**Ad anbefaling 8**

Se anbefaling 4.

Patienter med ikke-planocellulært karcinom kan tilbydes platin-baseret dublet kemoterapi. Ifht ESMO guidelines kan platin kombineres med enten pemetrexed, gemcitabine, vinorelbin eller et taxan (16). I Danmark anvendes typisk carboplatin + vinorelbin, alternativt carboplatin + pemetrexed.

For patienter med PS 0-1 anbefales 4 serier carboplatin (alternativt cisplatin) og vinorelbin eller pemetrexed. Ved stabil sygdom/regression og hvis patienten fortsat er i PS 0-1, kan vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed tilbydes indtil progression eller uacceptabel toksicitet.

Pemetrexed vedligeholdelsesbehandling kan anvendes enten som en kontinuert behandling efter initial kemoterapi, hvor det allerede indgik (continuation maintenance), eller som en alternativ vedligeholdelsesbehandling efter initial kemoterapi med en anden cytostatika-kombination (switch maintenance), se nedenfor.

Patienter med PS 2 anbefales fire serier af carboplatin og vinorelbin eller pemetrexed uden efterfølgende vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed (51).

Baggrunden for at anbefale vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed, er at to randomiserede fase 3 studier har vist signifikant bedre overlevelse sammenlignet med placebo (56, 57) [1b].

### **Pemetrexed**

Et studie fra 2009 (dobbelblindet randomiseret fase III) inkluderede 663 patienter i PS 0-1 (74% ikke-plano/ 26% plano), der ikke havde progression efter at have modtaget 4 serier platinbaseret kemoterapi (investigators choice). Patienterne blev randomiseret 2:1 mellem pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> + BSC (n = 441) versus placebo + BSC (n = 222). Behandlingen blev givet hver 3. uge indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet (57).

#### **Effekt-data**

Studiet viste signifikant bedre PFS (4,3 mdr. versus 2,6 mdr., HR 0,5) og mOS (13,4 mdr., versus 10,6 mdr., HR 0,79) i pemetrexed-armen versus placebo-armen. Sub-gruppe analyser viste, at pt med planocellulært karcinom ikke havde gavn af vedl. pemetrexed (57).

#### **Bivirkninger**

Der var flere behandlingsrelaterede grad 3-4 bivirkninger i pemetrexed-armen (16 versus 4%), særligt træthed og neutropeni.

**Paramount studiet** (dobbelblindet randomiseret fase III) inkluderede 539 patienter i PS 0-1 (kun ikke-plano histologi), som ikke havde progression efter 4 serier cisplatin + pemetrexed. De blev randomiseret (2:1) til enten pemetrexed (500 mg/m<sup>2</sup>) + BSC (n = 359) eller placebo + BSC (n = 180). Behandlingen fortsatte hver 3. uge indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet (56).

#### **Effekt-data**

Studiet viste signifikant bedre PFS (4,4 mdr. versus 2,8 mdr., HR 0,6) og mOS (13,9 mdr., versus 11 mdr., HR 0,78) i pemetrexed-armen versus placebo-armen.

***Bivirkninger***

Der var også i dette studie flere behandlingsrelaterede grad 3-4 bivirkninger i pemetrexed-armen (9 versus 1%), særligt anæmi, træthed og neutropeni.

## Pallierende 2. linje onkologisk behandling af ikke-lungekræft uden onkogen drivermutation

### Planocellulært karcinom

9. Patienter med planocellulært karcinom med PD-L1  $\geq 50\%$  og PS 0-2 kan tilbydes behandling med platinbaseret kemoterapi efter 1. linje immunterapi (A)
10. Patienter med planocellulært karcinom med PD-L1  $\geq 1\%$  og  $< 50\%$  og PS 0-2 kan tilbydes behandling med docetaxel efter 1. linje kemo-immunterapi (A)
11. Patienter med planocellulært karcinom med PD-L1  $< 1\%$  og PS 0-2 kan tilbydes behandling med docetaxel efter 1. linje kemoterapi og dobbelt immunterapi (A)
12. Patienter med planocellulært karcinom i PS 0-2 kan, uanset PD-L1 status kan tilbydes behandling med docetaxel efter 1. linje kemoterapi (A)
13. Patienter med planocellulært karcinom med PD-L1  $< 1\%$  og PS 0-1 kan tilbydes nivolumab/atezolizumab efter 1. linje kemoterapi (A)
14. Patienter med planocellulært karcinom med PD-L1  $\geq 1\%$  og PS 0-1 kan tilbydes nivolumab/atezolizumab/pembrolizumab efter 1. linje kemoterapi (A)

### Ikke-planocellulært karcinom

15. Patienter med ikke-planocellulært karcinom med PD-L1  $\geq 50\%$  og PS 0-2 kan tilbydes platin baseret kemoterapi (med evt. pemetrexed vedligehold) efter 1. linje immunterapi (A)
16. Patienter med ikke-planocellulært karcinom med PD-L1  $\geq 1\%$  og  $< 50\%$  og PS 0-2 kan tilbydes docetaxel efter 1. linje kemo-immunterapi (A)
17. Patienter med ikke-planocellulært karcinom med PD-L1  $< 1\%$  og PS 0-2 kan tilbydes docetaxel efter 1. linje kemo-immunterapi (A)

18. **Patienter med ikke-planocellulært karcinom i PS 0-2 kan, uanset PD-L1 status kan tilbydes behandling med docetaxel/pemetrexed efter 1. linje kemoterapi (A)**
19. **Patienter med ikke-planocellulært karcinom med PD-L1 < 1% og PS 0-2 kan tilbydes docetaxel/pemetrexed efter 1. linje kemoterapi (A)**
20. **Patienter ikke-planocellulært karcinom med PD-L1  $\geq$  1% og PS 0-1 kan tilbydes nivolumab/atezolizumab/pembrolizumab efter 1. linje kemoterapi (A)**

### **Generelle overvejelser vedrørende 2. linje behandling**

Valget af 2. linje behandling for ikke-småcellet lungecancer afhænger af en individuel vurdering af flere faktorer:

For patienter der fortsat har et behandlingsønske efter progression på 1. linje behandling, er det centralt at vurdere patientens PS, komorbiditet, bivirkninger og effekt fra tidligere behandlinger og gener fra aktuelle sygdom.

Målet for behandling bør fortsat være at maksimere den kliniske effekt samtidig med, at patientens livskvalitet bevares eller forbedres.

En fornyet biopsi kan overvejes for at undersøge muligheden for targeteret behandling, særligt hos patienter med begrænset rygeanamnese. Det er også vigtigt at bemærke, at visse drivermutationer kan behandles med targeteret behandling i anden linje, selvom der ikke var mulighed for targeteret behandling i første linje (7).

En helt central overvejelse er, hvilket respons patienten har haft på sin behandling i første linje. Et eksempel kunne være en patient der modtog kombinationsbehandling med kemo-immunterapi;

- Hvis patienten progredierer allerede under behandlingen med kemo- og immunterapi, vil man typisk vælge en anden type kemoterapi.
- Hvis patienten først progredierer under immunterapien, men efter en længere kemoterapifri periode, kan reinduktion med samme kemoterapi overvejes. Dette forudsætter, at der tidligere har været god effekt af denne behandling.
- Hvis progressionen sker efter afsluttet kombinationsbehandling i behandlingspausen, kan reinduktion med immunterapi eller kemo-immunterapi være en mulighed, igen forudsat at patienten tidligere har haft god effekt.

Særligt efter indførelse af immunterapi er der en gruppe patienter, der kan have længere perioder, hvor de ikke har brug for behandling.

Ved oligoprogression bør lokalbehandling overvejes (eksempelvis stereotaktisk strålebehandling (58) eller pallierende strålebehandling (59)).

**Ad anbefaling 9**

For patienter, der har progression under eller umiddelbart efter immunterapi i 1. linje, er platinbaseret kemoterapi (typisk carboplatin og vinorelbin) den foretrukne behandling i 2. linje. Anbefalingen er baseret på studier for 1. linje behandling (se anbefaling 4), det er ældre studier udført inden immunterapi blev indført.

Reinduktion med 1. linje-regimet kan overvejes ved god effekt af primærbehandlingen og langt behandlingsfrit interval. Se i øvrigt generelle overvejelser vedr. 2. linje behandling.

**Ad anbefaling 10, 11 og 12**

For patienter der har modtaget platin-baseret kemoterapi (med eller uden immunterapi), er 2. linje behandling som standard docetaxel (60) [1b].

Baggrunden for denne anbefaling er, at docetaxel har vist bedre overlevelse end BSC for patienter, der tidligere har modtaget platin. Nedenstående randomiserede fase III studie er fra 2000, og er derfor foretaget inden introduktion af immunterapi.

For patienter der har modtaget kombinations immun-kemoterapi, kan man også overveje reinduktion af tidligere behandling, se generelle betragtninger ved 2. linje behandling. Endelig kan man også overveje monoterapi med gemcitabin eller vinorelbin.

**Docetaxel**

I et fase 3 studie fra 2000 randomiserede man 204 patienter med NSCLC tidl. behandlet med platin-baseret kemoterapi til enten docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> (n = 55), docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> (n = 49) eller BSC (n = 100). Specifik histologi (plano/ikke-plano) var ikke angivet.

Det primære endepunkt var overlevelse, og sekundære endepunkter omfattede responsrate, tid til progression, toksicitet og livskvalitet (60).

**Effekt-data**

Responsraten var 7,1 % i docetaxel-gruppen (ingen signifikant forskel mellem de to docetaxel-doser). Der var signifikant længere PFS i gruppen der fik docetaxel sammenlignet med dem der fik BSC (10,6 vs. 6,7 uger; P < 0,001). Den mediane overlevelse var også signifikant længere for den samlede gruppe der modtog docetaxel end for BSC-patienter (7,0 vs. 4,6 måneder; P = 0,047). Dog med væsentlig forskel mellem de to dosisniveauer af docetaxel. En subgruppe analyse viste at OS var bedst for patienter, der modtog docetaxel i 75 mg/m<sup>2</sup> sammenlignet med BSC-patienter (7,5 vs. 4,6 måneder; P = 0,010). I gruppen af patienter der modtog den højeste dosis docetaxel var OS kun 5,9 måneder.

**Bivirkninger**

Docetaxel i 100 mg/m<sup>2</sup> var væsentligt mere toksisk end 75 mg/m<sup>2</sup>. Febril neutropeni forekom hos 11 patienter behandlet med docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> (med tre dødsfald) og hos én patient behandlet med docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>. Grad 3-4 neutropeni forekom hos 85% af patienterne der modtog den høje dosis docetaxel, og i 67 % i den lavere dosis gruppe. Grad 3-4 anæmi forekom hos 16,3 % i den høje dosis docetaxel og 5,5% i den lavere dosis. Bemærkelsesværdigt havde 10,6% i gruppen af patienter, der kun modtog BSC, også grad 3-4 anæmi (60).



Docetaxel er også undersøgt i nyere studier, hvor det har været benyttet som komparator overfor immunterapi som 2. linje behandling til patienter, der tidligere har modtaget platin. Her er fundet mOS mellem 6,0 og 9,6 måneder (61-63).

### **Ad anbefaling 13, 14 og 20**

Baggrunden for denne anbefaling er, at flere randomiserede fase 3 studier har vist signifikant bedre overlevelse og færre bivirkninger for patienter (der tidligere havde modtaget platin-dublet), som blev randomiseret mellem immunterapi og docetaxel (61-63) [1b]. Behandlingen kan fortsætte indtil progression eller intolerabel toksicitet i op til 2 år.

Se oversigt over vigtige studier for anbefaling 13, 14 og 20 nedenfor.

### **Nivolumab**

I det ikke-blindede fase 3 studie **Checkmate 017** blev 272 patienter (plano) i PS 0-1, der tidligere havde fået kemoterapi, randomiseret (1:1) til enten nivolumab (3 mg/kg) hver 14. dag eller docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>) hver 3. uge.

#### **Effekt-data**

Det var signifikant bedre overlevelse (mOS 9,2 mdr. versus 6,0 mdr., HR 0.62) for patienter, der havde modtaget nivolumab. Dette var også afspejlet i 5 års overlevelsen (12,3 % for nivolumab-armen, versus 3,6 % for docetaxel-armen). En subgruppe analyse viste, at effekten af nivolumab var uafhængig af PD-L1 status, hvorfor nivolumab er godkendt til patienter med planocellulært karcinom og PD-L1 < 1%.

#### **Bivirkninger**

Der var væsentligt færre bivirkninger i gruppen der modtog nivolumab. Grad 3-4 bivirkninger blev rapporteret i 7 % af patienterne, der modtog nivolumab versus 55% af patienterne der modtog docetaxel.

I det tilsvarende **Checkmate 057** blev 582 patienter (med ikke plano) inkluderet. PS 0-1, tidligere progression på kemoterapi randomiseret (1:1) til enten nivolumab (3 mg/kg) hver 14. dag eller docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>) hver 3. uge.

#### **Effekt-data**

Også dette studie viste signifikant bedre overlevelse (mOS 12,2 mdr. versus 9,4 mdr., HR 0.70) for patienter, der havde modtaget nivolumab. 5 års overlevelsen var 14,0 % for nivolumab-armen versus 2,1 % for docetaxel-armen.

I modsætning til Checkmate 017 fandt man i dette studie ikke signifikant forskel på OS for patienter med ikke-planocellulært karcinom og PD-L1 < 1%. Derfor har MR ikke godkendt nivolumab til patienter med PD-L1 < 1 % og ikke-planocellulært karcinom.

**Bivirkninger**

Dette studie viste også en væsentlig bedre bivirkningsprofil for nivolumab. Der var beskrevet 10,5 % grad 3-5 bivirkninger i nivolumab-armen versus 53,7 % i docetaxel-armen.

**Atezolizumab**

Atezolizumab er i **OAK**, et randomiseret ikke-blindet fase III studie, sammenlignet med docetaxel. I studiet blev 850 patienter (74% ikke plano/26% plano) i PS 0-1, der tidligere havde modtaget kemoterapi, randomiseret (1:1) mellem atezolizumab (1200 mg hver 3. uge) og docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup> hver 3. uge) (62).

**Effekt-data**

Studiet viste signifikant bedre mOS (13.3 versus 9.8 mdr, HR 0.78) til fordel for atezolizumab. 4-års overlevelsen var 15,5 % i atezolizumab-armen og 8,7 % i docetaxel-armen.

Alle grupper (uanset histologi og forskellig PD-L1 udtryk) havde effekt af atezolizumab, men effekten var større ved højere PD-L1. MR har valgt (som ved nivolumab) kun at godkende atezolizumab til patienter med ikke-planocellulært karcinom med PD-L1  $\geq$  1%.

**Bivirkninger**

Bivirkninger er blevet rapporteret færre grad 3-4 bivirkninger i gruppen der modtog atezolizumab (16 versus 27%). Data er rapporteret samlet for POPLAR og OAK studierne.

I **POPLAR** studiet (et randomiseret fase II studie) blev 287 patienter randomiseret (1:1) mellem atezolizumab (1200 mg hver 3. uge) og docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup> hver 3. uge). Alle patienter var i PS 0-1 (66% ikke-plano/ 34% plano) (64).

**Effekt-data**

Studiet viste mOS på 12,6 mdr. i atezolizumab armen versus 9,7 mdr. i docetaxel-armen (HR 0,69).

**Bivirkninger**

Se ovenfor.

**Pembrolizumab**

**Keynote 010**, et randomiseret fase II/III studie, inkluderede kun patienter med PD-L1 > 1 % der tidligere havde fået kemoterapi. 1034 patienter blev randomiseret (1:1:1) til pembrolizumab 2 mg/m<sup>2</sup>, 10 mg/m<sup>2</sup> eller docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> hver 3. uge (65, 66).

**Effekt-data**

Der var signifikant bedre mOS i pembrolizumab-armen end i docetaxel-armen, men ingen væsentlig forskel mellem de to dosisniveauer af pembrolizumab. 2 mg/m<sup>2</sup>: 10,4 mdr. (HR 0,71) 10 mg/m<sup>2</sup>: 12,7 mdr. (HR 0,61) docetaxel: 8,5 mdr.

**Bivirkninger**

Grad 3-5 bivirkninger var hyppigere for patienter der modtog docetaxel (35% versus 13%/16%).

**Ad anbefaling 15**

For patienter, der har progression under eller umiddelbart efter immunterapi i 1. linje, er platinbaseret kemoterapi (typisk carboplatin og vinorelbin eller pemetrexed) den foretrukne behandling i 2. linje. For patienter i PS 0-1 kan vedligeholdelses-behandling med pemetrexed overvejes.

Anbefalingen er baseret på studier for 1. linje behandling (se anbefaling 4 og 8), det er ældre studier udført inden immunterapi blev indført.

Reinduktion med 1. linje-regimet kan overvejes ved god effekt af primærbehandlingen og langt behandlingsfrit interval. Se i øvrigt generelle overvejelser vedr. 2. linje behandling.

**Ad anbefaling 16, 17, 18 og 19**

For patienter, der har progression under eller umiddelbart efter kemo-immunterapi i 1. linje, er docetaxel standard behandling i 2. linje. Baggrunden for denne anbefaling er at docetaxel har vist bedre overlevelse end BSC for patienter der tidligere har modtaget platin. Se anbefaling 10, 11 og 12. Alternativer til docetaxel er pemetrexed, hvis patienten ikke har modtaget det som led i 1. linje inkl. vedligeholdelsesbehandling. Endelig kan man også overveje monoterapi med vinorelbin eller gemcitabin.

For patienter der har modtaget kombinations immun-kemoterapi, kan man dog også overveje reinduktion af tidligere behandling, se generelle betragtninger ved 2. linje behandling.

Medicinrådet anbefaler ikke mono immunterapi som mulig standardbehandling til patienter med ikke-planocellulær NSCLC med PD-L1 < 1 % og sygdomsprogression under eller efter platinbaseret kemoterapi. MR finder, at der ikke er et rimeligt forhold mellem den kliniske merværdi for ovennævnte patientgruppe og omkostningerne ved behandlingen.

**Ad anbefaling 20**

Se anbefaling 13.

**Patientværdier og – præferencer**

Ud fra den kliniske erfaring forventes det ikke, at der er stor variation i patienternes valg af behandling, når patienterne informeres om de gavnlige og skadelige effekter af behandlingen. Informerende onkolog har allerede ud fra sygdomsudbredning, patientens tilstand og komorbiditet vurdereret hvad der er det optimale behandlingstilbud til patienten. Den endelige beslutning om behandling bør ske ved fælles beslutningstagen.

**Rationale**

Anbefalingerne omkring pallierende medicinsk onkologisk behandling af NSCLC er evidensbaseret og bygger på de godkendelser der ligger til grund herfor i European Medicines Agency (EMA) og Medicinrådet (MR). Ikke alle EMA godkendte lægemidler / regimer er godkendte af MR. Der er allerede ved godkendelse i MR lagt vægt på afvejning af positiv effekt og skadevirkning.

## 4. Referencer

1. Larønningen S AG, Bray F, Dahl-Olsen ED, Engholm G, Ervik M, Guðmundsdóttir EM, Gulbrandsen J, Hansen HL, Hansen HM, Johannesen TB, Kristensen S, Kristiansen MF, Kønig SM, Lam F, Laversanne M, Lydersen LN, Maliila N, Mangrud OM, Miettinen J, Pejicic S, Petterson D, Skog A, Steig BÅ, Tian H, Aagnes B, Storm HH NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries, Version 9.4 (29.08.2024). Association of the Nordic Cancer Registries Cancer Registry of Norway. 2024(9.4).
2. Dansk Lunge Cancer Register. Årsrapport 2022. Dansk Lunge Cancer Register; 2023.
3. Lababede O, Meziane MA. The Eighth Edition of TNM Staging of Lung Cancer: Reference Chart and Diagrams. *Oncologist*. 2018;23(7):844-8.
4. DLCC. Lungecancer - Patologi. Version 2.2. 2020.
5. DLCC. Lungecancer – Visitation, Diagnose, Stadie Version. Version 2.0. Dansk Lunge Cancer Gruppe; 2020.
6. DLCC. Bronkopulmonale neuroendokrine neoplasmer (BP-NEN). Dansk Lunge Cancer Gruppe; 2022.
7. DLCC. Pallierende onkologisk behandling af onkogen-dreven ikke-småcellet lungekræft. Version 1.0. Dansk Lunge Cancer Gruppe; 2024.
8. Skov BG, Rørvig SB, Jensen THL, Skov T. The prevalence of programmed death ligand-1 (PD-L1) expression in non-small cell lung cancer in an unselected, consecutive population. *Modern Pathology*. 2020;33(1):109-17.
9. Stanley KE. Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1980;65(1):25-32.
10. Fiorin de Vasconcellos V, Rcc Bonadio R, Avanço G, Negrão MV, Pimenta Riechelmann R. Inpatient palliative chemotherapy is associated with high mortality and aggressive end-of-life care in patients with advanced solid tumors and poor performance status. *BMC Palliat Care*. 2019;18(1):42.
11. Leong SS, Toh CK, Lim WT, Lin X, Tan SB, Poon D, et al. A Randomized Phase II Trial of Single-Agent Gemcitabine, Vinorelbine, or Docetaxel in Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer Who Have Poor Performance Status and/or Are Elderly. *Journal of Thoracic Oncology*. 2007;2(3):230-6.
12. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score  $\geq$  50%. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(21):2339-49.
13. De Castro G, Kudaba I, Wu Y-L, Lopes G, Kowalski DM, Turna HZ, et al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy as First-Line Therapy in Patients With Non–Small-Cell Lung Cancer and Programmed Death Ligand-1 Tumor Proportion Score  $\geq$  1% in the KEYNOTE-042 Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(11):1986-91.
14. Özgüroğlu M, Kilickap S, Sezer A, Gümüş M, Bondarenko I, Gogishvili M, et al. First-line cemiplimab monotherapy and continued cemiplimab beyond progression plus chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 50% or more (EMPOWER-Lung 1): 35-month follow-up from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2023;24(9):989-1001.
15. Jassem J, De Marinis F, Giaccone G, Vergnenegre A, Barrios CH, Morise M, et al. Updated Overall Survival Analysis From IMpower110: Atezolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy in Treatment-Naive Programmed Death-Ligand 1–Selected NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology*. 2021;16(11):1872-82.

16. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, et al. Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2023;34(4):358-76.
17. Medicinrådet. Medicinrådets lægemiddelrekommandation og behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft. Version 3.1. 2024.
18. Medicinrådet. Tillæg til Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft. Direkte indplacering af cemiplimab til patienter med PD-L1-ekspression  $\geq 50\%$ . 2021.
19. Medicinrådet. Tillæg til Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft. Direkte indplacering af cemiplimab i kombination med kemoterapi til patienter med PD-L1-ekspression  $\geq 1\%$ . 2024.
20. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(19):1823-33.
21. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(7):537-46.
22. Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(12):1600-9.
23. Mok TSK, Wu Y-L, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2019;393(10183):1819-30.
24. European Medicines Agency. Bilag I Produktresumé - Keytruda. 2017.
25. Sezer A, Kilickap S, Gümüş M, Bondarenko I, Özgüroğlu M, Gogishvili M, et al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. *The Lancet*. 2021;397(10274):592-604.
26. Gümüş M, Chen CI, Ivanescu C, Kilickap S, Bondarenko I, Özgüroğlu M, et al. Patient-reported outcomes with cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer with PD-L1 of  $\geq 50\%$ : The EMPOWER-Lung 1 study. *Cancer*. 2023;129(1):118-29.
27. Herbst RS, Giaccone G, De Marinis F, Reinmuth N, Vergnenegre A, Barrios CH, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1–Selected Patients with NSCLC. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(14):1328-39.
28. European Medicines Agency. Bilag I Produktresumé - Tecentric. 2017.
29. Burotto M, Zvirbulė Z, Mochalova A, Runglodvatana Y, Herraes-Baranda L, Liu SN, et al. IMscin001 Part 2: a randomised phase III, open-label, multicentre study examining the pharmacokinetics, efficacy, immunogenicity, and safety of atezolizumab subcutaneous versus intravenous administration in previously treated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer and pharmacokinetics comparison with other approved indications. *Annals of Oncology*. 2023;34(8):693-702.
30. Makharadze T, Gogishvili M, Melkadze T, Baramidze A, Giorgadze D, Penkov K, et al. Cemiplimab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Advanced NSCLC: 2-Year Follow-Up From the Phase 3 EMPOWER-Lung 3 Part 2 Trial. *Journal of Thoracic Oncology*. 2023;18(6):755-68.

31. Novello S, Kowalski DM, Luft A, Gümüş M, Vicente D, Mazières J, et al. Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Squamous Non–Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Update of the Phase III KEYNOTE-407 Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(11):1999-2006.
32. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(21):2040-51.
33. Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, Robinson A, Soto Parra H, Mazières J, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407. *Journal of Thoracic Oncology*. 2020;15(10):1657-69.
34. Mazieres J, Kowalski D, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, et al. Health-Related Quality of Life With Carboplatin-Paclitaxel or nab-Paclitaxel With or Without Pembrolizumab in Patients With Metastatic Squamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(3):271-80.
35. Gogishvili M, Melkadze T, Makharadze T, Giorgadze D, Dvorkin M, Penkov K, et al. Cemiplimab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in non-small cell lung cancer: a randomized, controlled, double-blind phase 3 trial. *Nature Medicine*. 2022;28(11):2374-80.
36. Makharadze T, Gogishvili M, Melkadze T, Baramidze A, Sezer A, Kilickap S, et al. 1438P Cemiplimab for advanced non-small cell lung cancer: Squamous subgroup analysis for EMPOWER-Lung 1 and 3. *Annals of Oncology*. 2023;34:S818.
37. Makharadze T, Quek RGW, Melkadze T, Gogishvili M, Ivanescu C, Giorgadze D, et al. Quality of life with cemiplimab plus chemotherapy for first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: Patient-reported outcomes from phase 3 EMPOWER-Lung 3. *Cancer*. 2023;129(14):2256-65.
38. Carbone DP, Ciuleanu T-E, Schenker M, Cobo M, Bordenave S, Juan-Vidal O, et al. Four-year clinical update and treatment switching-adjusted outcomes with first-line nivolumab plus ipilimumab with chemotherapy for metastatic non-small cell lung cancer in the CheckMate 9LA randomized trial. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2024;12(2):e008189.
39. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi til førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft.; 2022.
40. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende pembrolizumab i kombination med kemoterapi til behandling af planocellulær ikke-småcellet lungekræft med PD-L1-ekspression < 50 %. Vol. Version 1. 2021.
41. Paz-Ares L, Ciuleanu T-E, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2021;22(2):198-211.
42. Reck M, Ciuleanu TE, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab with two cycles of chemotherapy versus chemotherapy alone (four cycles) in advanced non-small-cell lung cancer: CheckMate 9LA 2-year update. *ESMO Open*. 2021;6(5):100273.
43. Paz-Ares LG, Ciuleanu T-E, Cobo M, Bennouna J, Schenker M, Cheng Y, et al. First-Line Nivolumab Plus Ipilimumab With Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone for Metastatic NSCLC in CheckMate 9LA: 3-Year Clinical Update and Outcomes in Patients With Brain Metastases or Select Somatic Mutations. *Journal of Thoracic Oncology*. 2023;18(2):204-22.
44. Reck M, Ciuleanu T-E, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab with two cycles of chemotherapy versus chemotherapy alone (four cycles) in metastatic non-small cell lung cancer: CheckMate 9LA 2-year patient-reported outcomes. *European Journal of Cancer*. 2023;183:174-87.

45. Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy and supportive care versus supportive care alone for advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010;2012(10).
46. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of Four Chemotherapy Regimens for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2002;346(2):92-8.
47. Delbaldo C, Michiels S, Syz N, Soria J-C, Le Chevalier T, Pignon J-P. Benefits of Adding a Drug to a Single-Agent or a 2-Agent Chemotherapy Regimen in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Meta-analysis. *JAMA*. 2004;292(4):470.
48. Vasconcellos VF, Marta GN, Da Silva EM, Gois AF, De Castria TB, Riera R. Cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs for advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020;2020(1).
49. Grossi F, Aita M, Defferrari C, Rosetti F, Brianti A, Fasola G, et al. Impact of Third-Generation Drugs on the Activity of First-Line Chemotherapy in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analytical Approach. *The Oncologist*. 2009;14(5):497-510.
50. Rossi A, Chiodini P, Sun J-M, O'Brien MER, Von Plessen C, Barata F, et al. Six versus fewer planned cycles of first-line platinum-based chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *The Lancet Oncology*. 2014;15(11):1254-62.
51. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin. Behandlingsvejledning inkl. lægemiddelrekommandation for medicinsk behandling af ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) i stadium IV. 2015:37.
52. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(22):2078-92.
53. Rodríguez-Abreu D, Powell SF, Hochmair MJ, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, et al. Pemetrexed plus platinum with or without pembrolizumab in patients with previously untreated metastatic nonsquamous NSCLC: protocol-specified final analysis from KEYNOTE-189. *Annals of Oncology*. 2021;32(7):881-95.
54. Garassino MC, Gadgeel S, Speranza G, Felip E, Esteban E, Dómine M, et al. Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Platinum in Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the Phase 3 KEYNOTE-189 Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(11):1992-8.
55. Garassino MC, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, Speranza G, Domine M, et al. Patient-reported outcomes following pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum in patients with previously untreated, metastatic, non-squamous non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-189): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2020;21(3):387-97.
56. Paz-Ares L, De Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol J-L, Bidoli P, et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2012;13(3):247-55.
57. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, Kim JH, Krzakowski M, Laack E, et al. 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. *The Lancet*. 2009;374(9699):1432-40.
58. DLCC. Thorakal stereotaktisk strålebehandling. Dansk Lunge Cancer Gruppe; 2024.
59. DLCC. Pallierende strålebehandling af lungekræft Version 2.0. 2020.
60. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al. Prospective Randomized Trial of Docetaxel Versus Best Supportive Care in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Platinum-Based Chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2000;18(10):2095-103.

61. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(2):123-35.
62. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, Von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*. 2017;389(10066):255-65.
63. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leigh N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the Treatment of Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(21):2018-28.
64. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanetz M, Vansteenkiste J, Mazieres J, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *The Lancet*. 2016;387(10030):1837-46.
65. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2016;387(10027):1540-50.
66. Herbst RS, Garon EB, Kim D-W, Cho BC, Gervais R, Perez-Gracia JL, et al. Five Year Survival Update From KEYNOTE-010: Pembrolizumab Versus Docetaxel for Previously Treated, Programmed Death-Ligand 1–Positive Advanced NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology*. 2021;16(10):1718-32.



## 5. Metode

### Litteratursøgning

Der er foretaget litteratursøgning i pubmed med modificeret version af [medicinrådets søgeprotokol](#) (17). Der er ligeledes fremsøgt litteratur ad hoc, herunder er ESMO guidelines og medicinrådets anbefalinger gennemgået for referencer, ligesom litteratur fra tidligere version af DLCG retningslinje for palliativ behandling af ikke-småcellet lungekræft version 4 er anvendt.

### Litteraturgennemgang

Der er i denne version af DOLGs retningslinjer anvendt nedenstående udgave af Oxfordskala: 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> (se bilag 2).

Randomiserede kontrollerede studier fase III studier, metaanalyser og systematiske reviews af høj kvalitet er prioriteret og inkluderet i gennemgang. Litteraturgennemgangen blev udført af retningslinjens forfattere.

Denne revideret udgave tager udgangspunkt i allerede eksisterende retningslinje ”pallierende behandling af ikke små-cellet lungekræft, version 4”, godkendt i DOLG i november 2022.

### Formulering af anbefalinger

DOLG lægger sine retningslinjer op ad anbefalinger af Medicinrådet og ESMO guidelines, baseret på en overvejende overensstemmelse mellem danske forhold og de europæiske anbefalinger, dog er der taget højde for eventuelle forskelle begrundet i nationale forhold. Anbefalinger er formuleret af medlemmerne af DOLG.

### Interessentinvolvering

Udover medlemmerne af DOLG og kliniske eksperter har der ikke været interessent involvering i udarbejdelsen af retningslinjen.

### Høring

Denne retningslinje har ikke været i offentlig høring.

### Godkendelse

Faglig godkendelse:

Fagligt godkendt 4. december.

Administrativ godkendelse:

12. december 2024.

### Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Anbefalingerne vurderes ikke at give merudgifter i afdelingerne i forhold til det, der er klinisk praksis på nuværende tidspunkt.

### Behov for yderligere forskning

Ej anført.

### Forfattere og habilitet

Lise Saksø Mortensen, onkologi, afdelingslæge, Kræftafdelingen, Århus Universitetshospital. Ingen interessekonflikter.

Daniela Zitnjak, onkologi, ledende overlæge, Kræftsygdomme, Blodsygdomme og Team for Lindrende behandling, Medicinske sygdomme, Sygehus Sønderjylland. Ingen interessekonflikter.

Rikke Andersen, onkologi, afdelingslæge, Afdeling for Kræftbehandling, Herlev og Gentofte Hospital. Ingen interessekonflikter.

Jf. [Habilitetspolitikken](#) henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside for detaljerede samarbejdsrelationer: <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger>

### Plan for opdatering

Retningslinjer opdateres en gang årligt, formand af DLGG er ansvarlig for processen.

### Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.3 af skabelonen.

## 6. Monitorering

Udvikling af kvaliteten på dette område understøttes af viden fra DLCR i regi af Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP), idet indikatorerne i databasen skal belyse relevante kliniske retningslinjer.

Den kliniske kvalitetsdatabases styregruppe har mandatet til at beslutte databasens indikatorsæt, herunder hvilke specifikke processer og resultater der monitoreres i databasen.

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).

# 7. Bilag

## Bilag 1 – Evidens og Anbefalingsstyrkegraderingsskala

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

### Evidensniveauer og styrkegraderinger af anbefalinger, baseret på Oxford 2009

Anbefaling	Evidensniveau	Behandling/forebyggelse/skadevirkninger	Prognose	Diagnose	Differentiel diagnose / prævalensstudier	Sundhedskonomiske- og beslutningsanalyser	
<b>A</b>	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")	"Patognomoniske" 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>B</b>	2a	Systematisk review af homogene kohortestudier	Systematisk review af homogene retrospektive kohortestudier eller af 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 udførelse af 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	
<b>C</b>	4	Opgørelser, kasustikker, case-series	Opgørelser, kasustikker, case-series	Studier, hvor referencetesten ikke er anvendt blindt og uafhængigt	Opgørelser eller afledte referencestandarder	Analyse uden sensitivitetsanalyse	
<b>D</b>	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	
<b>MS</b>	-	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 3.018. Bæltvedt, Sørensen, et al. (2018) har udarbejdet en revideret udgave af CEBM Levels of Evidence Medicine Group. "The Oxford 2009 Levels of Evidence"

## Bilag 2 – Forkortelser

BSC = best supportive care

EMA = European Medicines Agency

FDA = Food and Drug Administration

ICI = immune checkpoint inhibitor

ITT = intent to treat

mDOR = median duration of response

mdr. = måneder

MR = Medicinrådet

mFU = median follow-up

NSCLC = non-small cell lung cancer

ORR = objective response rate

OS = overall survival

PD-L1 = programmed death-ligand-1

PFS = progression free survival

PRO = patientrapporterede oplysninger / patient reported outcomes

PS = ECOG performance status

## 8. 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](http://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, ud over de centrale anbefalinger (kapitel 1 – quick guide), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundsiggende evidens (kapitel 3), referencer (kapitel 4) og anvendte metoder (kapitel 5).

Anbefalinger mærket A baserer sig på stærkeste evidens og anbefalinger mærket D baserer sig på svageste evidens. 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:

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

Retningslinjeskabelonen er udarbejdet på baggrund af internationale kvalitetskrav til udvikling af kliniske retningslinjer som beskrevet af både [AGREE II](#), [GRADE](#) og [RIGHT](#).

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/>

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