



Pallierende behandling af ikke-småcellet lungekræft

Version 2.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

18. december 2020 (DMCG)

Administrativ godkendelse

22. december 2020 (Sekretariatet for
Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 31. december 2021

INDEKSERING

DOLG, DLCG, Pallierende behandling,
lungekræft, ikke-småcellet.

Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide).....	2
Pallierende 1. linje onkologisk behandling af ikke-småcellet lungekræft.....	2
Pallierende 2. linje onkologisk behandling af ikke-småcellet lungekræft.....	2
2. Introduktion	4
3. Grundlag	6
Pallierende 1. linje onkologisk behandling af ikke-småcellet lungekræft.....	6
Pallierende 2. linje onkologisk behandling af ikke-småcellet lungekræft.....	13
4. Referencer	19
5. Metode	23
Litteratursøgning	23
6. Monitoreringsplan.....	26
7. Bilag	27
8. Om denne kliniske retningslinje.....	28

1. Anbefalinger (Quick guide)

Pallierende 1. linje onkologisk behandling af ikke-småcellet lungekræft

1. Patienter med aktiverende EGFR mutationer og performance status 0-2 kan tilbydes førstelinje behandling med tyrosinkinasehæmmer (osimertinib) (A).
2. Patienter med ALK translokation og performance status 0-2 kan tilbydes førstelinje behandling med tyrosinkinasehæmmer (alectinib) (A).
3. Patienter med planocellulært karcinom med performance status 0-1 og PD-L1 $\geq 50\%$ kan tilbydes førstelinje behandling med pembrolizumab (A).
4. Patienter med planocellulært karcinom med performance status 0-2 kan uanset PD-L1 tilbydes førstelinje behandling med platinbaseret kemoterapi (A).
5. Patienter med non-planocellulært karcinom med performance status 0-1 og PD-L1 $\geq 50\%$ uden aktiverende EGFR mutation, ALK eller ROS1 translokation kan tilbydes førstelinje behandling med pembrolizumab (A).
6. Patienter med non-planocellulært karcinom med med performance status 0-1 og PD-L1 $< 50\%$ uden aktiverende EGFR mutation, ALK eller ROS1 translokation kan tilbydes førstelinje behandling med kombinationsbehandling med platinbaseret kemoterapi (platin og pemetrexed) og pembrolizumab med eller uden pemetrexed og pembrolizumab vedligeholdelsesbehandling (A).
7. Patienter med ROS1 translokation og performance status 0-2 uden EGFR-aktiverende mutation eller ALK translokation kan tilbydes første linje crizotinib eller platinholdig kemoterapi.

Pallierende 2. linje onkologisk behandling af ikke-småcellet lungekræft

8. Patienter med aktiverende EGFR mutationer og performance status 0-2 kan tilbydes andenlinje behandling med platinbaseret kemoterapi ved udvikling af resistens for førstelinje TKI behandling (A).
9. Patienter med ALK translokation og performance status 0-2 kan tilbydes andenlinje behandling med platinbaseret kemoterapi (A).

10. Patienter med planocellulært karcinom med performance status 0-2 og PD-L1 $\geq 50\%$ kan tilbydes andenlinjebehandling med platinbaseret kemoterapi (A).
11. Patienter med planocellulært karcinom med performance score 0-2 og PD-L1 $< 50\%$ kan tilbydes andenlinje behandling med pembrolizumab/nivolumab/atezolizumab ved PD-L1 $\geq 1\%$ og nivolumab/docetaxel/atezolizumab ved PD-L1 $< 1\%$ (A).
12. Patienter med non-planocellulært karcinom med performance status 0-2 og PD-L1 $\geq 50\%$ kan tilbydes andenlinje behandling med platinbaseret kemoterapi med eller uden pemetrexed vedligeholdelsesbehandling (A).
13. Patienter med non-planocellulært karcinom med performance status 0-1 og PD-L1 $< 50\%$ uden aktiverende EGFR mutation, ALK eller ROS1 translokation kan tilbydes andenlinjebehandling med docetaxel (A).
14. Patienter med ROS1 translokeret NSCLC og performance status 0-2 uden aktiverende EGFR mutation eller ALK translokation kan tilbydes andenlinje platinholdig kemoterapi

2. Introduktion

Denne retningslinje omhandler pallierende behandling af patienter med dissemineret ikke-småcellet lungekræft (NSCLC). NSCLC stadiet inddeles på baggrund af TNM klassifikationen, 8th Edition of TNM (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 mere kompleks. Patienter udvælges til immunterapi blandt andet ved bestemmelse af "programmed death ligand 1" (PD-L1) tumor proportion score (TPS) ved immunhistokemisk undersøgelse (IHC), hvor resultatet viser den procentvise andel af cellerne, der udtrykker PD-L1. Da der er godkendte lægemidler i 1. linje, som er rettet mod mutationer i EGFR, ALK rearrangement og ROS1 translokation, og da immunterapien er godkendt til patienter med PD-L1 ekspresion med TPS > 50%, udføres der reflekstest for EGFR, ALK og ROS1, ligesom PD-L1 udtrykket bestemmes ved den primære diagnose. Resultatet af disse undersøgelser er afgørende for valg af det systemiske behandlingstilbud. For patienter uden aktiverede mutationer (wild type) skelnes mellem planocellulært karcinom og ikke-planocellulært karcinom af hensyn til valg af behandling. Alle patienter bør derfor undersøges for PD-L1 ekspresion og de ikke-planocellulære for aktiverende EGFR-mutationer, ROS1 og ALK rearrangement før en eventuel 1. linjebehandling.

Den targeterede behandling af patienter med NSCLC er under hastig udvikling, og flere stoffer har i tidlig-fase studier vist lovende effekt. Fremtiden byder på mere genomisk udredning både up-front ved diagnose og i særdeleshed ved sygdomsprogression med re-biopsi mhp at identificerer resistensmekanismer og på baggrund af genomisk udredning tilbyde patienten skræddersyet behandling. Next generation sequencing, NGS, forventes at blive en del af den daglige rutine i udredningen af NSCLC, særligt for de ikke-planocellulære, og er allerede indført flere steder i DK.

Alle patienter med planocellulær NSCLC undersøges for PD-L1 ekspresion ved primære diagnostik. Det er sjældent at disse patienter har aktiverende EGFR-mutation, ALK eller ROS1 translokation, og derfor undersøges ikke rutinemæssigt for disse tumormarkører. Der er aktuelt ingen andre aktiverende mutationer eller andre tumormarkører end PD-L1, der bruges i behandlingsvalget i første linje behandling af planocellulær NSCLC.

Der henvises i øvrigt til *Medicinrådets lægemiddelrekommandation og behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft og Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft* (3)

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftbehandling 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 stadiet. 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, Stadiet" for nærmere udredning og stadiet.

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 aktiverende EGFR mutationer og performance status 0-2 kan tilbydes førstelinje behandling med tyrosinkinasehæmmer (osimertinib) (A).**
2. **Patienter med ALK translokation og performance status 0-2 kan tilbydes førstelinje behandling med tyrosinkinasehæmmer (alectinib) (A).**
3. **Patienter med planocellulært karcinom med performance status 0-1 og PD-L1 $\geq 50\%$ kan tilbydes førstelinje behandling med pembrolizumab (A).**
4. **Patienter med planocellulært karcinom med performance status 0-2 kan uanset PD-L1 tilbydes førstelinje behandling med platinbaseret kemoterapi (A).**
5. **Patienter med non-planocellulært karcinom med performance status 0-1 og PD-L1 $\geq 50\%$ uden aktiverende EGFR mutation, ALK eller ROS1 translokation kan tilbydes førstelinje behandling med pembrolizumab (A).**
6. **Patienter med non-planocellulært karcinom med performance status 0-1 og PD-L1 $< 50\%$ uden aktiverende EGFR mutation, ALK eller ROS1 translokation kan tilbydes førstelinje behandling med kombinationsbehandling med platinbaseret kemoterapi (platin og pemetrexed) og pembrolizumab med eller uden pembrolizumab og pemetrexed maintenance (A).**
7. **Patienter med ROS1 translokeret NSCLC og performance status 0-2 uden aktiverende EGFR mutation eller ALK translokation kan tilbydes førstelinje behandling med crizitinib**

Litteratur og evidensgennemgang

På baggrund af de nedenstående undersøgelser og systematiske 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.

NSCLC er en heterogen gruppe, hvor behandling afhænger af patologi, mutationsstatus og PD-L1 ekspresion samt performancestatus, organfunktion, sygdomsudredning og patientpræference. Det er derfor på nuværende tidspunkt hensigtsmæssigt at patienter med NSCLC inddeles i syv grupper og beskrive behandlingen for hver enkelt gruppe. De syv grupper fordeler sig således; 1) patienter med aktiverende EGFR-

mutation, 2) patienter med ALK translokation, 3) patienter med planocellulært karcinom med PD-L1 $\geq 50\%$, 4) patienter med planocellulært karcinom med PD-L1 $< 50\%$, 5) patienter med non-planocellulært karcinom med PD-L1 $\geq 50\%$, 6) patienter med non-planocellulært karcinom med PD-L1 $< 50\%$ og 7) patienter med ROS1 translokation.

Patienter med aktiverende EGFR mutationer og performance status 0-2

Patienter med aktiverende EGFR mutation med forventet effekt af tyrosinkinasehæmmere (TKI) tilbydes 1. linjebehandling med osimertinib som førstevalg. Behandlingen fortsætter til progression (PD) eller uacceptabel toksicitet. Osimertinib er en 3.generations irreversibel EGFR-TKI, der selektivt hæmmer både EGFR-TKI-sensitizing og EGFR T790M resistensmutationer. Osimertinib er undersøgt i førstelinje i studiet FLAURA, hvor ubehandlede EGFR-mutationspositive patienter med exon 19 deletion eller L858R blev randomiseret 1:1 i en dobbeltblindet fase 3 undersøgelse mellem standard TKI (gefitinib eller erlotinib) og osimertinib (4). Primære endepunkt var (investigatorbedømt) PFS. 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).

Patienterne i standard-armen i FLAURA var tilladt overkrydsning til osimertinib ved PD og påvist T790M, og 47% fik netop osimertinib som overkrydsning ved PD i standard TKI-gruppen.

I en opdateret overlevelsesanalyse (5) var den mediane overlevelse (OS) 38,6 mdr i osimertinib-gruppen og 31,8 mdr i comparator gruppen (hazard ratio (HR) for død 0,80), hvor 47% havde modtaget osimertinib som overkrydsning.

Uafhængigt af forekomsten af CNS-metastaser baseline så man CNS-progression i 6% i osimertinib-gruppen og 15% i standard EGFR-TKI-gruppen. Effekten i CNS er vigtig, idet det er et hyppigt sted for metastasering hos patienter med EGFR-muteret NSCLC.

Som alternativ til osimertinib kan gefitinib, erlotinib eller afatinib overvejes. De nævnte TKI har vist bedre responsrater (ORR) og progressionsfri overlevelse (PFS) end platinholdig kemoterapi i denne patientgruppe, og som vanligvis tolereres bedre end kemoterapi. I et randomiseret studie blev 230 patienter randomiseret til førstelinjebehandling med gefitinib eller carboplatin/paclitaxel. PFS var signifikant længere i gefitinib-gruppen med median PFS på 10,8 mdr sammenlignet med 5,4 mdr i kemoterapi gruppen, HR 0,30 (95% CI; 0,22-0,41, $p < 0,001$) (6). Resultater af et andet randomiseret studie med gefitinib og cisplatin/docetaxel viste samme effekt på PFS til fordel for gefitinib med HR ,49 (95% CI; 0,34-0,71, $p < 0,001$) (7). OPTIMAL-studiet randomiserede mellem erlotinib og carboplatin/gemcitabin som førstelinjebehandling til patienter med aktiverede EGFR-mutation. Median PFS var signifikant længere for erlotinib: 13,1 mdr vs. 4,6 mdr for kemoterapi med HR 0,16 (95% CI; 0,10-0,26, $p < 0,001$) (8). EURTAC-studiet, der også var et randomiseret studie mellem erlotinib og standard kemoterapi, viste også signifikant forskel på PFS med en HR på 0,37 (95% CI; 0,25-0,54, $p < 0,001$) (9). LUX-Lung 3-studiet af afatinib og cisplatin/pemetrexed viste en median PFS på 11,1 mdr for afatinib mod 6,9 mdr for kemoterapi med en HR på 0,58 (95% CI; 0,43-0,65, $p < 0,001$). I alle de nævnte studier fortsatte patienter med TKI indtil progression eller intolerable bivirkninger.

EGFR-hæmmeren dacomitinib er godkendt af EMA til brug ved nydiagnosticeret EGFR-muteret NSCLC på baggrund af fase 3 studiet ARCHER 1050, der undersøgte andengenerations TKI dacomitinib overfor erlotinib/gefitinib (10, 11). Selv om dacomitinib viste forbedret OS overfor gefitinib/erlotinib, var dacomitinib relativt toksisk og udløste en del dosisreduktioner. I studiet indgik ikke patienter med hjernemetastaser i modsætning til FLAURA-studiet med osimertinib. Ved behandling af dacomitinib i MR har man ikke anbefalet denne behandling med begrundelsen i toksicitetsprofilen og de manglende CNS effekt-data.

Patienter med ALK translokation og performance status 0-2

Alectinib er undersøgt overfor crizotinib i et randomiseret studie (ALEX studiet) for tidligere ubehandlet patienter med avanceret ALK-muteret NSCLC (12). 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% ved alectinib og 68% i crizotinib-gruppen. Investigator-bedømt median PFS blev 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 påvistes CNS-progression hos 12% sammenlignet med 45% i crizotinib gruppen (årsagsspecifik HR 0,16). Alectinib er aktuelt førstevalg til førstelinjebehandling ved ALK positiv NSCLC.

I en opdateret analyse af ALEX-studiet (13) er både effektivitets- og toxicitetsdata blevet bekræftet.

Crizotinib var den første tyrosinkinsehæmmer, der blev godkendt som førstelinjebehandling til patienter med EML4-ALK-translokation og blev oprindeligt undersøgt i et randomiseret studie mellem crizotinib og platinpemetrexed (PROFILE 1014) (14). Crizotinib 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% ved crizotinib. Crizotinib blev givet indtil progression eller intolerable bivirkninger.

Crizotinib er således fortsat en behandlingsmulighed i første linje, hvis patienten vurderes uegnet til alectinib.

Der er således foreløbig to af Medicinrådet godkendte stoffer, der anbefales til brug i førstelinjebehandling. På grund af den bedre effekt af alectinib på CNS-metastaser og forbedret PFS er denne behandling at foretrække fremfor crizotinib. Der er flere ALK hæmmere på vej i første linje.

Brigatinib er blevet undersøgt overfor crizotinib i et open-label, fase 3 studie med 1:1 randomisering (brigatinib $n = 137$; crizotinib $n = 138$) (15). Ved første interimanalyse (99 events), var median follow-up 11,0 mdr i brigatinib-gruppen og 9,3 mdr i crizotinib-gruppen. Den progressionsfri 12 mdr overlevelsesrate var højere med brigatinib end med crizotinib (67% vs. 43% med HR 0,49 [95% CI, 0,33 to 0,74]. Den bekræftede ORR var 71% med brigatinib og 60% med crizotinib. Man fandt bedre effekt i CNS ved brigatinib frem for crizotinib med bekræftet intrakranielt respons på patienter med målbare CNS læsioner på 78% og 29% til fordel for brigatinib. I anden interimanalyse (16) efter 150 events med median follow-up på 24,9 mdr ved brigatinib, var der fortsat forbedret (BIRC-bedømt) PFS for brigatinib overfor crizotinib med median PFS på 24,0 v 11,0 mdr (HR 0,49 [95% CI, 0,35 til 0,68]; log-rank $P < ,0001$;). Investigator-assessed PFS HR var 0,43 (95% CI, 0,31 til 0,61; median, 29,4 v 9,2 mdr). Ingen nye forhold omkring sikkerhed. Brigatinib afventer behandling i MR mhp godkendelse som førstelinjebehandling på samme indikation som alectinib. Der foreligger ingen direkte undersøgelse af brigatinib overfor alectinib.

Ceritinib er ligesom crizotinib godkendt som førstelinjebehandling på baggrund af et studie, (10) der sammenligner med platinholdig kemoterapi, men ceritinib er ikke undersøgt i randomiserede undersøgelser overfor crizotinib eller anden ALK-hæmmer. Førstelinje ceritinib viste statistisk signifikant og klinisk

meningsfuld forbedring af median PFS overfor kemoterapi fra 8,1 til 16,6 mdr med HR 0,55 [95% CI 0,42–0,73]; $p < 0,00001$).

Lorlatinib er undersøgt overfor crizotinib i et randomiseret førstelinje fase 3 studie, CROWN, (17). Det primære endepunkt var PFS og sekundære endepunkter var OR og intrakranielt respons.

Ved første interimanalyse var 78% af patienterne i live uden PD ved 12 mdr i lorlatinib-gruppen mod 39% ved crizotinib (HR 0,28). Den ORR var 76% ved lorlatinib og 58% ved crizotinib, og blandt patienter med målbare hjernemetastaser havde hhv 82% og 23% et intrakranielt response til fordel for lorlatinib, heraf opnåede 71% i lorlatinib-gruppen med intrakranielt komplet remission.

Der er således flere potentielle ALK-hæmmere på vej mod godkendelsesproces i første linje.

Patienter med planocellulært karcinom med performance status 0-1 og PD-L1 $\geq 50\%$

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 (KN-024), hvor pembrolizumab 200mg hver 3. uge er undersøgt overfor kemoterapi ved metastatisk NSCLC og høj PD-L1 ekspresion ($\geq 50\%$) (18). Pembrolizumab forbedrede signifikant det primære endepunkt PFS fra 6,0 mdr ved kemoterapi til 10,3 mdr ved pembrolizumab med 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 pembrolizumab-gruppen 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 førstelinjebehandling af NSCLC i stedet for flat dose 200 mg.

I en opdateret analyse (19) fandt man en vedvarende overlevelsesgevinst for patienter behandlet med pembrolizumab ved PD-L1 $\geq 50\%$. Median OS var 30 mdr overfor 14,2 mdr ved kemoterapi (HR 0,63) og 2 års-overlevelsesraten var forbedret fra 34,5% til 51,5% til fordel for pembrolizumab. Ca 2/3 af patienterne fik immunterapi enten som overkrydsning i protokol eller udenfor protokol, og når man justerer OS herfor i kemoterapi-gruppen er median OS 8,7 mdr (HR 0,49).

Pembrolizumab er undersøgt som led i kombinationsbehandling med kemoterapi i studiet KN-407 (20), der inkluderede patienter uafhængig af PD-L1 niveau. Patienterne modtog 4 serier platin-doublet og 35 serier pembrolizumab eller placebo i randomiseret undersøgelse. Median OS og median PFS var signifikant forbedret i pembrolizumab-armen og på alle PD-L1 niveauer, men med stigende effekt ved højere TPS. Kombinationsbehandling til denne gruppe blev ikke godkendt af MR idet man vurderer at der ikke er dokumenteret bedre effekt på OS eller PFS ved kombinationsbehandlingen. Sagen er under revurdering i MR.

Der er positiv CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) of the European Medicines Agency (EMA)) på førstelinjebehandling med op til 2 års dobbelt-immunterapi (ipilimumab og nivolumab) i kombination med 2 serier histologibaseret kemoterapi overfor op til fire serier kemoterapi alene med mulighed for vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed til metastatisk NSCLC uafhængig af PD-L1 status på baggrund af det randomiserede open-label fase 3 studie CheckMate -9LA. Det primære endepunkt blev opfyldt med signifikant forbedret OS. Data (21) er blev præsenteret med median OS 15,6 mdr ved dobbelt immunterapi overfor 10,9 mdr ved kemoterapi alene (HR 0,66) uafhængig af PD-L1 TPS og histologisk undertype.

Cemiplimab er endnu et stof der har vist effekt som førstelinjebehandling af NSCLC med PS 0-1 og PD-L1 $\geq 50\%$. Studiet EMPOWER-Lung 1 behandlede avanceret NSCLC; PD-L1 ekspresion $\geq 50\%$; uden

targetebare *EGFR*, *ALK*, or *ROS1* mutationer med randomisering mellem cemiplimab og platin-doublet. Data fra anden interimanalyse blev præsenteret på ASCO 2020 (22) efter median follow-up på 13,1 mdr. Median OS var 22,1 mdr ved cemiplimab vs 14,3 mdr ved kemoterapi ($P = 0,0022$). Tilsvarende forbedret 12-mdrs OS på hhv 70,3% vs 55,7%, 24-mdrs OS hhv 48,6% vs 29,7%, median PFS hhv 6,2 vs 5,6 mdr ($P < 0,0001$), 12-mdrs PFS hhv 37,8% vs 7,2% og 18-mdrs PFS var hhv 28% vs 3,9%. Cemiplimab afventer behandling i MR (23).

Patienter med planocellulært karcinom med performance status 0-2 PD-L1 <50%

For patienter med PD-L1 <50% i PS 0-2 er standardbehandlingen 4(-6) serier carboplatin i kombination med enten vinorelbine, gemcitabin eller et taxan (paclitaxel). Herved opnås levetidsforlængelse og livskvalitetsforbedring, men ikke helbredelse (24, 25). 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. I guidelines fra National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (26) beskrives effekten af pallierende kemoterapi til NSCLC med 1-års og 2-års overlevelse på hhv 30%–40% og 10%–15%. og som hovedregel ingen langtidsoverlevelse. For de planocellulære NSCLC er der ikke godkendte regimer med vedligeholdelsesbehandling efter gennemført platinholdig kemoterapi.

Flere studier har viste interessante data for patienter med planocellulært karcinom med performance status 0-2 og PD-L1 <50%. Efter godkendelsen af pembrolizumab til PD-L1 $\geq 50\%$, er lægemidlet tilsvarende undersøgt overfor platin-doublet hos patienter med inkurabel ubehandlet NSCLC uden targeterbare mutationer og PD-L1 $\geq 1\%$ i i KN-042 (27).

FDA udvidede indikationen for brug af pembrolizumab monoterapi i førstelinje behandling af NSCLC idet man nedsatte grænsen for PD-L1 TPS til ≥ 1 på baggrund af KEYNOTE-042, men EMA opretholdt TPS ≥ 50 da de konkluderede at den kliniske gevinst af pembrolizumab var mest udtalt for patienter med højt udtryk af PD-L1.

Pembrolizumab er ligeledes undersøgt som kombinationsbehandling med kemoterapi i studiet KN-407 (20) som inkluderede patienter uafhængig af PD-L1 niveau. Patienterne modtog 4 serier platin-doublet og 35 serier pembrolizumab eller placebo i en randomiseret undersøgelse. Median OS og median PFS var signifikant forbedret i pembrolizumab armen og på alle PD-L1 niveauer, men med stigende effekt ved højere TPS. Det skal bemærkes at i opdateret analyse (28) forsvandt signifikansen ved PD-L1 < 1% (HR 0.79 (0.56-1.11)). Kombinationsbehandling til denne gruppe er ikke godkendt i MR, og er derfor ikke en del af behandlingsalgoritmen.

Der er positiv CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) of the European Medicines Agency (EMA)) på førstelinjebehandling med op til 2 års dobbelt immunterapi (ipilimumab og nivolumab) i kombination med 2 serier histologibaseret kemoterapi overfor op til fire serier kemoterapi alene med mulighed for pemetrexed vedligeholdelsesbehandling til metastatisk NSCLC uafhængig af PD-L1 status på baggrund af et randomiseret open-label fase 3 studie, CheckMate -9LA. Det primære endepunkt blev opfyldt med signifikant forbedret OS. Data (21) blev præsenteret med median OS 15,6 mdr ved dobbelt immunterapi overfor 10,9 mdr ved kemoterapi alene (HR 0.66) uafhængig af PD-L1 TPS og histologisk undertype.

Patienter med non-planocellulær karcinom med performance status 0-1 og PD-L1 $\geq 50\%$ uden aktiverende *EGFR* mutation, *ALK* eller *ROS1* translokation

For patienter med PD-L1 $\geq 50\%$ og PS 0-1 er standardbehandlingen, hvis patienten er egnet til immunterapi, pembrolizumab på baggrund af randomiseret fase III studie (KN-024), hvor pembrolizumab 200mg hver 3. uge er undersøgt overfor kemoterapi (18). Median PFS var 10,3 og 6,0 mdr ved hhv. pembrolizumab og

kemoterapi 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 førstelinjebehandling af NSCLC i stedet for 200 mg.

I en opdateret analyse (19) fandt man en vedvarende overlevelsesgevinst for patienter behandlet med pembrolizumab ved PD-L1 $\geq 50\%$. Median OS var 30 mdr overfor 14,2 mdr ved kemoterapi (HR 0,63). Og 2-års overlevelsen var forbedret fra 34,5% til 51,5% til fordel for pembrolizumab. Ca 2/3 af patienterne fik immunterapi enten som overkrydsning i protokol eller udenfor protokol, og når man justerer OS for cross-over i kemoterapiarmen er median OS på 8,7 mdr (HR 0,49).

I KN-189 (29) der undersøgte kombinationsbehandling af platinholdig kemoterapi og pembrolizumab indgik ligeledes patienter med PD-L1 TPS $\geq 50\%$. MR finder, at der ikke er dokumenteret bedre effekt på OS eller PFS ved kombinationsbehandlingen til patienter med høj ekspresion af PD-L1 i forhold til pembrolizumab som monoterapi. Fagudvalget vurderer således, at i fravær af sådanne fund er pembrolizumab monoterapi at foretrække fremfor pembrolizumab i kombination med kemoterapi ved PD-L1 TPS $\geq 50\%$.

Der er positiv CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) of the European Medicines Agency (EMA)) på førstelinjebehandling med op til 2 års dobbelt immunterapi (ipilimumab og nivolumab) i kombination med 2 serier histologibaseret kemoterapi overfor op til fire serier kemoterapi alene med mulighed for pemetrexed vedligeholdelsesbehandling til metastatisk NSCLC uafhængig af PD-L1 status på baggrund af et randomiseret open-label fase 3 studie, CheckMate -9LA. Det primære endepunkt blev opfyldt med signifikant forbedret OS. Data (21) blev præsenteret med median OS 15,6 mdr ved dobbelt immunterapi overfor 10,9 mdr ved kemoterapi alene (HR 0.66) uafhængig af PD-L1 TPS og histologisk undertype.

Cemiplimab er et lægemiddel, der har vist effekt som førstelinjebehandling af NSCLC med performance status 0-1 og PD-L1 $\geq 50\%$. Studiet EMPOWER-Lung 1 inkluderede patienter med avanceret NSCLC; PD-L1 expression $\geq 50\%$; uden targeterbare EGFR, ALK, or ROS1 mutationer og havde randomisering mellem cemiplimab og platin-doublet. Data fra anden interimanalyse blev præsenteret på ASCO 2020 (22) efter median follow-up på 13,1 mdr.

Median OS var 22,1 mdr med cemiplimab vs 14,3 mdr med kemoterapi ($P = 0,0022$). Tilsvarende forbedret 12-mdrs OS på hhv 70,3% vs 55,7%, 24-mdrs OS hhv 48,6% vs 29,7%, median PFS hhv 6,2 vs 5,6 mdr ($P < 0,0001$), 12-mdrs PFS hhv 37,8% vs 7,2% og 18-mdrs PFS var hhv 28% vs 3,9%.

Cemiplimab afventer behandling i MR (23)

Patienter med non-planocellulær karcinom med performance status 0-1 og PD-L1 <50% uden aktiverende EGFR mutationer, ALK eller ROS1 translokation

For patienter, der er egnede til immunterapi, anbefales kombinationsbehandling med 4 serier platin, pemetrexed og pembrolizumab med efterfølgende vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed og pembrolizumab. Denne behandling er godkendt i MR som førstevalg ved inkurabel ikke-planocellulær NSCLC og er godkendt på baggrund af KN-189 (29) et dobbelt-blindet førstelinje fase 3 studie med 2:1 randomisering af 616 patienter med metastatisk ikke-planocellulær NSCLC (negative for EGFR or ALK), der behandles med 4 serier platin og pemetrexed kombineret med enten pembrolizumab 200 mg eller placebo med efterfølgende pembrolizumab eller placebo op til 35 serier og pemetrexed vedligeholdelsesbehandling. Overkrydsning til pembrolizumab monoterapi var tilladt ved PD for patienter, der modtog placebokombinationen. Primære endepunkt var OS og PFS. Man stratificerede for PD-L1 TPS ($< 1\%$ vs $\geq 1\%$). Efter median follow-up på 10,5

mdr var den estimerede 12 mdrs overlevelse 69,2% (95% CI 64,1-73,8) i pembrolizumab-kombinationsgruppen versus 49,4% (95% CI 42,1 - 56,2) i placebokombinationsgruppen (HR 0,49; 95% CI, 0,38-0,64; P<0,001). Median PFS var 8,8 mdr i pembrolizumab-kombinationsgruppen og 4,9 mdr i placebo-kombinationsgruppen (HR 0,52; 95% CI 0,43-0,64; P<0,001).

I en opdateret analyse af KN-189 (30) er median OS hhv 22,0 og 10,7 mdr (HR 0,56), estimeret 24-mdr OS rater hhv 45,5% og 29,9%, median PFS hhv 9,0 og 4,9 mdr (HR 0,48) og estimeret 24-mdr PFS-rate hhv 20,5% og 1,5% alle til fordel for pembrolizumab-gruppen og uafhængig af PD-L1 ekspression. Med hensyn til OS og PFS fordel for patienter PD-L1 TPS < 1% var HRs [95% CI] for OS og PFS hhv 0,52 [0,36-0,74] og 0,64 [0,47- 0,89] . Desuden beskrives at 40,8% fik pembrolizumab ved overkrydsning i studiet og i alt 53,4% modtog PD-L1- rettet terapi i eller udenfor protokol. I overensstemmelse med høj grad af overkrydsning belyses PFS-2 (beregnet ud fra tidspunkt for PD på andenlinje beh, dato for skift til 3 linje uden PD eller død). Median PFS-2 var 17,0 mdr i pembrolizumab-kombinations gruppen og 9,0 mdr i placebo-kombination gruppen (HR 0,49). Den opdaterede mediane OS var til fordel for pembrolizumabkombinationen med 22,0 mdr versus 10,7 mdr (HR 0,56). Forbedringen i OS og PFS-2 ved pembrolizumab var uafhængig af niveau af PD-L1 ekspression.

Førstevalget er således for førstelinjebehandling for patienter med performance status 0-1 og PD-L1 TPS < 50% kombinationsbehandling med 4 serier platin, pemetrexed og pembrolizumab med efterfølgende vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed og pembrolizumab (max 35 serier) eller til PD eller uacceptabel toksicitet.

Der er positiv CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) of the European Medicines Agency (EMA)) på førstelinjebehandling med op til 2 års dobbelt immunterapi (ipilimumab og nivolumab) i kombination med 2 serier histologibaseret kemoterapi overfor op til fire serier kemoterapi alene med mulighed for pemetrexed vedligeholdelsesbehandling til metastatisk NSCLC uafhængig af PD-L1 status på baggrund af et randomiseret open-label fase 3 studie, CheckMate -9LA. Det primære endepunkt blev opfyldt med signifikant forbedret OS . Data (21) blev præsenteret med median OS 15,6 mdr ved dobbelt immunterapi overfor 10,9 mdr ved kemoterapi alene (HR 0.66) uafhængig af PD-L1 TPS og histologisk undertype.

Standardbehandling til patienter med PD-L1<50% har gennem flere år været to-stofs kombinationer med enten cisplatin eller carboplatin sammen med vinorelbine eller pemetrexed (24) og er fortsat en del af behandlingsalgoritmen til patienter med performance status 0-2 og for patienter, der er uegnede til immunterapi i kombination til kemoterapien. Med pallierende kemoterapi opnås levetidsforlængelse og livskvalitetsforbedring, men ikke helbredelse. Den mediane overlevelse er omkring 9 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 overlevelsesgevinst ved ikke-planocellulær NSCLC (31). 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 toksicitet. 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 DK anvendes fortsat KRIS (Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin) rekommandationen fra 2015 med 4 serier (cis)platin og vinorelbine som standardbehandling ved PS 0-1 med

efterfølgende pemetrexed vedligeholdelsesbehandling til progression eller uacceptabel toksicitet, mens patienter i PS 2 anbefales behandlet med 4 serier carboplatin og vinorelbine uden pemetrexed vedligeholdelsesbehandling.

Vedligeholdelsesbehandling er fortsat behandling efter gennemført platin-doublet med 4 serier induktionsbehandling og inden påvist progression på førstelinjebehandling. Patienterne modtager vedligeholdelseskemoterapi som monoterapi indtil progression eller uacceptabel toksicitet.

Vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed har vist positiv effekt på den progressionsfri overlevelse og samlet overlevelse både anvendt som *continuation* og *switch maintenance* (32, 33). 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 vedligeholdelsesbehandling (32). 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 vedligeholdelsesbehandling (33).

Patienter med ROS1 translokeret NSCLC og performance status 0-2 uden aktiverende EGFR mutation eller ALK translokation

ROS1-fusionerede gener er en onkogen *driver* ved blandt andet ikke-småcellet lungekræft (NSCLC). Flere af de tilgængelige ALK hæmmere har vekslende affekt overfor ROS1, men kliniske data herpå er relativt sparsomme (34).

Crizotinib blev oprindeligt udviklet som en MET hæmmer, men blev sidenhen godkendt til behandling af ALK positiv NSCLC. I en opdateret analyse af fase 1 studiet PROFILE 1001 (35) undersøgte man effekten af crizotinib i ROS1-rearrangeret NSCLC patienter i en ekspansionskohorte efter median follow-up på 62,6 mdr. Blandt 50 patienter med ROS1-rearrangeret NSCLC fandt man ORR på crizotinib på 72%, median responsvarighed på 24,7 mdr og median PFS nåede 19,3 mdr. Median OS var 51,4 mdr. Der var ingen åbenlys sammenhæng mellem de specifikke rearrangementer/ fusionspartnere og OS.

I overensstemmelse med ESMO guidelines (36) anbefales crizotinib til førstelinjebehandling til stadie IV NSCLC med ROS1 rearrangement.

Entrectinib hæmmer desuden ROS1, der også ved fusion med andre gener kan resultere i aktiverede proteiner(34). Entrectinib er endnu ikke godkendt til brug i DK, men der pågår sagsbehandling i MR (37).

Pallierende 2. linje onkologisk behandling af ikke-småcellet lungekræft

- 8. Patienter med aktiverende EGFR mutationer og performance status 0-2 kan tilbydes andenlinje behandling med kemoterapi ved udvikling af resistens for førstelinje TKI behandling (A).**
- 9. Patienter med ALK translokation og performance status 0-2 kan tilbydes andenlinje behandling med tyrosinkinasehæmmere (crizotinib/ceritinib/brigatinib) eller kemoterapi (A).**

10. **Patienter med planocellulært karcinom med performance status 0-2 og PD-L1 \geq 50% kan tilbydes andenlinje behandling med platinbaseret kemoterapi (A).**
11. **Patienter med planocellulært karcinom med performance status 0-2 og PD-L1 <50% kan tilbydes andenlinje behandling med pembrolizumab/nivolumab/atezolizumab ved PD-L1 \geq 1% og nivolumab/docetaxel/atezulizumab ved PD-L1 <1% (A).**
12. **Patienter med non-planocellulært karcinom med performance status 0-2 og PD-L1 \geq 50% uden aktiverende EGFR mutation, ALK eller ROS translokation kan tilbydes andenlinje behandling med platinbaseret kemoterapi med eller uden pemetrexed maintenance (A).**
13. **Patienter med non-planocellulært karcinom med performance status 0-2 og PD-L1 <50% uden aktiverende EGFR mutation, ALK eller ROS1 translokation kan tilbydes andenlinje behandling med pembrolizumab/nivolumab/atezolizumab ved PD-L1 \geq 1% og pemetrexed/docetaxel ved PD-L1 <1% (A).**
14. **Patienter med ROS1 translokeret NSCLC med performance status 0-2 uden aktiverende EGFR mutation eller ALK translokation kan tilbydes andenlinje behandling med kemoterapi**

Litteratur og evidensgennemgang

På baggrund af de nedenstående randomiserede undersøgelser og systematiske 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.

Patienter med aktiverende EGFR mutationer og performance status 0-2

Osimertinib er førstevalg i førstelinjebehandling, men for patienter, der ikke har modtaget osimertinib tidligere, er det et oplagt andenlinje valg efter PD på første- eller andengenerations TKI. Osimertinib er en irreversibel tredjengenerations EGFR-TKI, der hæmmer både aktiverende EGFR-mutationer og EGFR T790M-resistens mutation. Osimertinib har desuden 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 (erhvervet resistens), eller som primær behandling ved aktiverende mutation i EGFR-genet og samtidig T790-mutation (primær resistens) (38). I et randomiseret studie mellem osimertinib og platin/pemetrexed +/- pemetrexed vedligeholdelsesbehandling af patienter med T790M-mutation efter progression på førstelinje TKI var median PFS 10,1 mdr i osimertinibgruppen mod 4,4 mdr i kemoterapigruppen med en HR 0,30 (95% CI; 0,23-0,41, $p < 0,001$) (39).

Patienter, der progredierer på godkendte TKI'er i hhv 1. og 2. linje, tilbydes typisk efterfølgende kemoterapi jf. retningslinjen for førstelinje behandling ikke-planocellulær NSCLC. Oplægget er platinholdig kemoterapi, men der foreligger ikke data, der underbygger immunterapi, da de studier (KN-024 og KN-189), der første til

godkendelsen af hhv pembrolizumab monoterapi eller kombinationsbehandling med platin/pemetrexed/pembrolizumab, ikke inkluderede patienter med aktiverende EGFR-mutationer.

Yderligere targeteret behandling kan gives hvor der foreligger klinisk dokumentation fx på baggrund af genomisk udredning efter re-biopsi med henblik på resistensmekanismer.

Patienter med ALK translokation og performance status 0-2

Der er i Medicinrådets anbefaling af alectinib som førstelinjebehandling beskrevet, at sekventiel behandling med lægemidler med samme virkningsmekanisme (ALK-hæmmere) ikke anbefales, medmindre der foreligger klinisk dokumentation. Yderligere targeteret behandling kan gives, hvor der foreligger klinisk dokumentation for behandling rettet mod targets påvist ved genomisk udredning efter re-biopsi med henblik på resistensmekanismer.

Der er flere potente ALK hæmmere godkendt til andenlinjebehandling, dog ikke post-alectinib. Efter progression på crizotinib vurderes patienten med henblik på andenlinje ALK hæmmer.

Både alectinib, ceritinib, brigatinib og lorlatinib har vist effekt ved crizotinib-refraktær sygdom. Der foreligger ingen sammenlignende randomiserede undersøgelser af disse stoffer indbyrdes.

Ceritinib var det første præparat godkendt til andenlinjebehandling efter PD på crizotinib, hvilket skete på baggrund af et fase II studie, hvor man undersøgte PFS og OS ved sekventiel crizotinib og ceritinib og fandt en samlet PFS på 17 mdr (40). Der er ligeledes publiceret et randomiseret studie (ASCEND-5), hvor ceritinib blev undersøgt overfor pemetrexed eller docetaxel hos patienter tidligere behandlet med crizotinib (41). 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, $p < 0,001$). Ceritinib er godkendt til andenlinjebehandling, men ikke første valg.

Alectinib blev som næste ALK hæmmer godkendt til brug i DK på baggrund af to post-crizotinib fase-2 studier hhv NP28673 (42) og NP28761 (43), som viste klinisk relevante responsrater og responsvarigheder med median PFS hhv 8,9 mdr og 8,1 mdr samt en acceptabel bivirkningsprofil. Ved poolanalyse (44) med data cut-off i 2016 og 18,8 mdr follow-up var median PFS 8,3 mdr og median OS 26,0 mdr.

Der er fortaget en opdateret analyse af OS og sikkerhed fra de to pivotale studier af alectinib i anden linje. (45). Efter data cut-off i 2017 og 21 mdr follow up var 53,3% døde, 39,1% i live og i follow-up og 7,6% uden follow-up. Median OS på alectinib var 29,1 mdr. Alectinib viste lovende CNS effekt (46).

Patienter uden CNS-metastaser ved behandlingsstart udviklede i mindre grad CNS PD end ekstrakraniel PD.

Brigatinib blev godkendt i anden linje på baggrund af et randomiseret fase 2 studie, ALTA (47), der undersøgte 2 dosisniveauer af brigatinib. Man randomiserede 222 patienter til henholdsvis 90 mg (arm A med 112 patienter) og 180 mg efter en uges lead-in på 90 mg (arm B med 110 patienter). På baggrund af studiet var den af EMA efterfølgende godkendte dosis 180 mg på grund af forbedret overall respons rate (ORR) fra 45% til 54%, og bedre investigator-bedømt median PFS fra 9,2 måneder til 12,9 måneder i henholdsvis arm A og B. Tilsvarende bedres CNS-ORR hos patienter med målbare hjernemetastaser ved baseline på 42% i arm A og 67% i arm B. Brigatinib er godkendt i MR som andenlinjebehandling.

Lorlatinib er godkendt af EMA til ALK-positive metastatisk NSCLC efter PD på alectinib eller ceritinib som andenlinjebehandling eller efter crizotinib og mindst en anden ALK TKI som minimum tredjelinjebehandling (48). *Lorlatinib* har været vurderet i MR men er ikke godkendt som standardbehandling i DK. Der afventes yderligere sagsbehandling i MR.

Patienter, der progredierer på godkendte ALK hæmmere, og hvor der ikke er klinisk dokumentation for yderligere ALK-rettet terapi, tilbydes typisk efterfølgende kemoterapi ved performance status 0-2 jf. retningslinjen for non-planocellulært NSCLC. Oplægget er platinholdig kemoterapi, men der foreligger ikke data der underbygger immunterapi da de studier (KN-024 og KN-189) der første til godkendelsen af hhv pembrolizumab monoterapi eller kombinationsbehandling med platin/pembrolizumab/pembrolizumab ikke inkluderede ALK positive patienter.

Patienter med planocellulært karcinom med performance status 0-2 og PD-L1 $\geq 50\%$

For patienter (PD-L1 $\geq 50\%$), der har modtaget pembrolizumab i førstelinje, er foretrukne andenlinjebehandling platindoublet, der typisk omfatter carboplatin og vinorelbine (24). For patienter, der har modtaget kemoterapi i førstelinje, og som ikke er egnede til immunterapi, er andenlinjebehandling som standard docetaxel (49) ligesom reinduktion med førstelinje-regimet kan overvejes ved god effekt af primærbehandlingen og langt behandlingsfrit interval (> 6 mdr).

Patienter, der er egnede til, men som ikke har modtaget immunterapi i førstelinje, men kemoterapi trods høj PD-L1 expression, bør tilbydes immunterapi som anden linje, idet behandling med check-point inhibitorer er effektiv og mindre toksisk end docetaxel, der har været standardbehandling i anden linje efter platin-dublet. Se næste afsnit.

Patienter med planocellulært karcinom med med performance status 0-2 og PD-L1 <50%

For patienter, der har modtaget platin-dublet i første linje er behandling med check-point inhibitorer (CPI) mere effektiv og mindre toksisk end docetaxel, der har været standard behandling i anden linje. I de pivotale studier med CPI har docetaxel været komparator.

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 andenlinjebehandling til patienter i PS 0-1 med planocellulært lungekarcinom (50). PD-L1 udtryk var hverken prognostisk eller prædiktiv markør i studiet, og nivolumab blev godkendt uafhængig af PD-L1 udtryk i anden linje til planocellulær NSCLC.

Atezolizumab er i et randomiseret fase III studie (OAK) sammenlignet med docetaxel i andenlinjebehandling (51). *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 anden linje 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 (52). I studiet indgik en valideringskohorte med PD-L1 $\geq 50\%$. OS var signifikant længere for pembrolizumab sammenlignet med docetaxel, men der var 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 der var ingen forskel imellem de to 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 der var ingen forskel imellem de to 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 andenlinjebehandling ved PD-L1 $>$ 1% og nivolumab og atezolizumab er godkendt uafhængig af PD-L1 status. Stofferne blev oprindeligt godkendt til at blive givet hver tredje uge for pembrolizumab og atezolizumab og hver anden uge for nivolumab med forskellig infusionstid.

Patienter med non-planocellulær karcinom med performance status 0-2 og PD-L1 \geq 50% uden aktiverende EGFR mutationer, ALK eller ROS1 translokation

For patienter (PD-L1 \geq 50%), der har modtaget pembrolizumab i første linje er foretrukne andenlinjebehandling platindoublet, der typisk omfatter carboplatin og vinorelbine og evt vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed. For patienter, der har modtaget kemoterapi i førstelinje, og som ikke er egnede til immunterapi er andenlinjebehandling som standard docetaxel (49) eller pemetrexed, såfremt det ikke er givet tidligere i førstelinje inkl. vedligeholdelsesbehandling. Genbehandling med førstelinjeregimet kan overvejes ved god effekt af primærbehandlingen og langt behandlingsfrit interval ($>$ 6 mdr).

For patienter, der er egnede til, men som ikke har modtaget immunterapi i førstelinje, men kemoterapi trods høj PD-L1 expression, bør tilbydes immunterapi som andenlinjebehandling, idet behandling med checkpoint inhibitorer er effektiv og mindre toksisk end docetaxel (er ikke undersøgt overfor pemetrexed), der har været standardbehandling i anden linje efter platin-dublet.

Patienter med non-planocellulær karcinom med performance status 0-2 og PD-L1 $<$ 50% uden aktiverende EGFR mutation og ALK eller ROS1 translokation

KRIS godkendte i juni 2016 *nivolumab* som standardbehandling til patienter med PD-L1 $>$ 1%, der tidligere har modtaget kemoterapi. Godkendelsen skete på baggrund af en randomiseret fase III undersøgelse af nivolumab overfor docetaxel i anden linje hos patienter med ikke-planocellulær NSCLC, der tidligere var behandlet med platin-dublet i første linje og som var i PS 0-1 (53). 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 fandt man en forbedret 1 års PFS fra 8% ved docetaxel 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 konkluderede man, at man ikke forventede effekt af nivolumab ved negativt PD-L1 udtryk, og derfor blev kravet for brug i andenlinjebehandling minimum 1% udtryk af PD-L1. KRIS bemærkede, at der ikke er nivolumab-data, der understøtter tredjelinjebehandling, patienter med CNS-metastaser (tidligere behandlet) og patienter med EGFR mutation-positiv status.

KRIS godkendte i 2016 *pembrolizumab* som standardbehandling til NSCLC i anden linje ved PD-L1 $>$ 1% på baggrund af et randomiseret fase II/III studie, hvor man undersøgte 2 dosisniveauer af pembrolizumab

(hhv 2 og 10 mg) overfor docetaxel (52). Effektdata er beskrevet under andenlinjebehandling og senere ved planocellulært karcinom med PD-L1 < 50%.

Atezolizumab som mulig andenlinjebehandling er undersøgt i to randomiserede studier (1 fase II studie og 1 fase III studie), hvor man undersøgte atezolizumab overfor docetaxel (51, 54). Effektdata fra OAK-studiet er tidligere beskrevet. Som en tilføjelse kan det nævnes, at der i OAK-studiet foreligger en subgruppe analyse, hvor det blev vist, at alle patienter havde forbedret overlevelse af atezolizumab sammenlignet med docetaxel, men patienter med højest PD-L1 immunhistokemisk ekspresion i tumorceller eller tumorinfiltrerende celler havde den største overlevelsesgevinst 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 anden linje ved PD-L1 >1%.

Patienter, der er vurderet uegnet til immunterapi i andenlinjebehandling, vurderes med henblik på kemoterapi ved performance status 0-2, og valg af regime afhænger af hvad der er anvendt i første linje inkl. vedligeholdelse. Pemetrexed, vinorelbine og docetaxel 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. vedligeholdelsesbehandling end tidligere, og derfor er pemetrexed ligeledes et godt bud på andenlinjebehandling (55). For patienter, der tidligere har modtaget pemetrexed i første linje og/eller som vedligeholdelse vurderes patienten med henblik på docetaxel eller enkeltstof vinorelbine. Erlotinib anvendes i praksis kun til patienter med kendte EGFR-aktiverede mutationer, da effekten er drevet af mutationerne, men erlotinib er dog godkendt til brug i 2.-3. linje i den uselektede patientpopulation (56). Re-induktion med førstelinjeregimet kan overvejes ved god effekt af primærbehandlingen.

Patienter med ROS1 translokeret NSCLC og performance status 0-2 uden aktiverende EGFR mutation eller ALK translokation

Patienter, der progredierer på godkendt TKI i første linje, tilbydes typisk efterfølgende platinbaseret kemoterapi jf. retningslinjen for førstelinjebehandling til hhv planocellulær og ikke-planocellulær NSCLC. Oplægget er platinholdig kemoterapi. Der foreligger ikke data, der underbygger eller ekskluderer anvendelsen af immunterapi, da de studier (KN-024 og KN-189), der første til godkendelsen af hhv pembrolizumab monoterapi eller kombinationsbehandling med platin/pemetrexed/pembrolizumab. ikke ekskluderede patienter med ROS1.

Valget af terapi i anden linje beror på et klinisk skøn ud fra histologisk undertype og PD-L1 ekspresion.

Hvis patienten har modtaget platinbaseret kemoterapi i første linje kan patienten tilbydes crizotinib som andenlinjebehandling.

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. Medicinraadet. Behandlingsvejledning og lægemiddelrekommandation 2020 [Available from: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/behandlingsvejledninger/ikke-smacellet-lungekraeft-1-linje>].
4. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(2):113-25.
5. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *New England Journal of Medicine*. 2019;382(1):41-50.
6. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*. 2010;362(25):2380-8.
7. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al. 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):121-8.
8. Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, et al. 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):735-42.
9. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. 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):239-46.
10. Soria JC, Tan DSW, Chiari R, Wu YL, Paz-Ares L, Wolf J, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2017;389(10072):917-29.
11. Wu YL, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(11):1454-66.
12. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(9):829-38.
13. Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM, Rosell R, Dziadziuszko R, Kim DW, et al. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naive advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. *Annals of Oncology*. 2020;31(8):1056-64.
14. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2014;371(23):2167-77.
15. Camidge DR, Kim HR, Ahn M-J, Yang JC-H, Han J-Y, Lee J-S, et al. Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(21):2027-39.
16. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, Yang JCH, Han JY, Hochmair MJ, et al. Brigatinib Versus Crizotinib in Advanced ALK Inhibitor-Naive ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Second Interim Analysis of the Phase III ALTA-1L Trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(31):3592-603.
17. Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, Felip E, Goto Y, Liu G, et al. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(21):2018-29.

18. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csoszi T, Fulop A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1823-33.
19. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csoszi 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. *J Clin Oncol*. 2019;37(7):537-46.
20. 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.
21. Bristol Myers Squibb. Opdivo (nivolumab) Plus Yervoy (ipilimumab) with Limited Chemotherapy Significantly Improves Overall Survival vs. Chemotherapy Alone for Patients with First-Line Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer in CheckMate -9LA Study 2020 [Available from: <https://news.bms.com/news/partnering/2020/Opdivo-nivolumab-Plus-Yervoy-ipilimumab-with-Limited-Chemotherapy-Significantly-Improves-Overall-Survival-vs-Chemotherapy-Alone-for-Patients-with-First-Line-Metastatic-Non-Small-Cell-Lung-Cancer-in-CheckMate--9LA-Study/default.aspx>].
22. Sezer A, Kilickap S, Gumus M, Bondarenko I, Ozguroglu M, Gogishvili M, et al. EMPOWER-Lung 1: Phase III first-line (1L) cemiplimab monotherapy vs platinum-doublet chemotherapy (chemo) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) \geq 50%. *Annals of Oncology*. 2020;31:S1182-S3.
23. Medicinraadet. Cemiplimab (Libtayo) 2020 [Available from: <https://medicinraadet.dk/igangvaerende-vurderinger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/cemiplimab-libtayo-uhelbredelig-ikke-smacellet-lungekraeft-med-pd-l1-ekspression-50>].
24. 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. *N Engl J Med*. 2002;346(2):92-8.
25. Helbekkmo N, Sundstrom SH, Aasebo U, Brunsvig PF, von Plessen C, Hjelde HH, et al. Vinorelbine/carboplatin vs gemcitabine/carboplatin in advanced NSCLC shows similar efficacy, but different impact of toxicity. *Br J Cancer*. 2007;97(3):283-9.
26. National Comprehensive Cancer Network. NSCLC Guidelines v7.2015 2015 [Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx].
27. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Torna 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. *Lancet*. 2019;393(10183):1819-30.
28. 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. *J Thorac Oncol*. 2020;15(10):1657-69.
29. 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.
30. Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G, Esteban E, Felip E, Dómine M, et al. Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2020;38(14):1505-17.
31. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, Fossella FV, Schiller JH, Paesmans M, et al. 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):847-57.
32. Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol JL, Bidoli P, et al. 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):2895-902.

33. 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. *Lancet*. 2009;374(9699):1432-40.
34. Lin JJ, Shaw AT. Recent Advances in Targeting ROS1 in Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2017;12(11):1611-25.
35. Shaw AT, Riely GJ, Bang YJ, Kim DW, Camidge DR, Solomon BJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. *Ann Oncol*. 2019;30(7):1121-6.
36. Besse B, Adjei A, Baas P, Meldgaard P, Nicolson M, Paz-Ares L, et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: non-small-cell lung cancer first-line/second and further lines of treatment in advanced disease. *Ann Oncol*. 2014;25(8):1475-84.
37. Medicinraadet. Entrectinib (Rozlytrek) 2020 [Available from: <https://medicinraadet.dk/igangvaerende-vurderinger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/entrectinib-rozlytrek-ros1-positiv-ikke-smacellet-lungekraeft>].
38. Janne PA, Yang JC, Kim DW, Planchard D, Ohe Y, Ramalingam SS, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(18):1689-99.
39. Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017;376(7):629-40.
40. Gainor JF, Tan DS, De Pas T, Solomon BJ, Ahmad A, Lazzari C, et al. Progression-Free and Overall Survival in ALK-Positive NSCLC Patients Treated with Sequential Crizotinib and Ceritinib. *Clin Cancer Res*. 2015;21(12):2745-52.
41. Shaw AT, Kim TM, Crino L, Gridelli C, Kiura K, Liu G, et al. 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):874-86.
42. Ou SH, Ahn JS, De Petris L, Govindan R, Yang JC, Hughes B, et al. Alectinib in Crizotinib-Refractory ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Global Study. *J Clin Oncol*. 2016;34(7):661-8.
43. Shaw AT, Gandhi L, Gadgeel S, Riely GJ, Cetnar J, West H, et al. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(2):234-42.
44. Yang JC, Ou SI, De Petris L, Gadgeel S, Gandhi L, Kim DW, et al. Pooled Systemic Efficacy and Safety Data from the Pivotal Phase II Studies (NP28673 and NP28761) of Alectinib in ALK-positive Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2017;12(10):1552-60.
45. Ou SI, Gadgeel SM, Barlesi F, Yang JC, De Petris L, Kim DW, et al. Pooled overall survival and safety data from the pivotal phase II studies (NP28673 and NP28761) of alectinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2020;139:22-7.
46. Gadgeel SM, Shaw AT, Govindan R, Gandhi L, Socinski MA, Camidge DR, et al. Pooled Analysis of CNS Response to Alectinib in Two Studies of Pretreated Patients With ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(34):4079-85.
47. Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ, Reckamp KL, Hansen KH, Kim SW, et al. Brigatinib in Patients With Crizotinib-Refractory Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Multicenter Phase II Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(22):2490-8.
48. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EMA EPAR Lorlatinib. 2019.
49. Garassino MC, Martelli O, Brogginini M, Farina G, Veronese S, Rulli E, et al. 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):981-8.

50. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crino L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(2):123-35.
51. 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. *Lancet*. 2017;389(10066):255-65.
52. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leigh N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(21):2018-28.
53. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(17):1627-39.
54. 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. *Lancet*. 2016;387(10030):1837-46.
55. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, et al. 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):1589-97.
56. 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. *J Clin Oncol*. 2000;18(10):2095-103.
57. <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 anden 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 forenklede 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 og opdateret 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 (57). 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.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Ingen for nuværende om end den anbefalede medicin er meget og vurderes i Medicinrådet.

Forfattere

- Karin Holmskov Hansen, Onkologi, læge Odense Universitetshospital
Førsteforfatter til denne retningslinje har ingen interessekonflikter
- Tine Mcculloch, 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
- Maria Kandi, Onkologi, Læge, Aarhus Universitetshospital
- Hjørdis Hjalting Schmidt, Onkologi, Læge, Aarhus Universitetshospital
- Lise Saksø Mortensen, Onkologi, Læge, Aarhus Universitetshospital
- Marianne Ingerslev Holt, 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
- Mirosław Stelmach, Onkologi, Læge, Næstved Sygehus

- Karin Holmskov, Onkologi, Læge, Odense Universitetshospital
 - Olfred Hansen, Onkologi, Læge, Odense Universitetshospital
 - Tine Schytte, Onkologi, Læge, Odense Universitetshospital
 - Eva Holtved, Onkologi, Læge, Odense Universitetshospital
 - Lotte Holm Land, Onkologi, Læge, Odense Universitetshospital
 - Lise Eckhoff, Onkologi, Læge, Odense Universitetshospital
 - Mia Jelin, 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
-
- Kim Wedervang, Onkologi, Læge, Sønderborg Sygehus
-
- Christa Haugaard Nyhus, Onkologi, Læge, Vejle Sygehus
 - Torben S. Hansen, Onkologi, Læge, Vejle Sygehus
 - Lisbeth Bertelsen, Onkologi, Læge, Vejle Sygehus
 - Charlotte Kristiansen, 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 (DLCC) 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".

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

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.