



# Pallierende behandling af ikke-småcellet lungekræft

## Version 3.0

### **GODKENDT**

#### **Faglig godkendelse**

3. december 2021 (DLCG)

#### **Administrativ godkendelse**

7. december 2021 (Sekretariatet for  
Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

### **REVISION**

Planlagt: 1. december 2022

### **INDEKSERING**

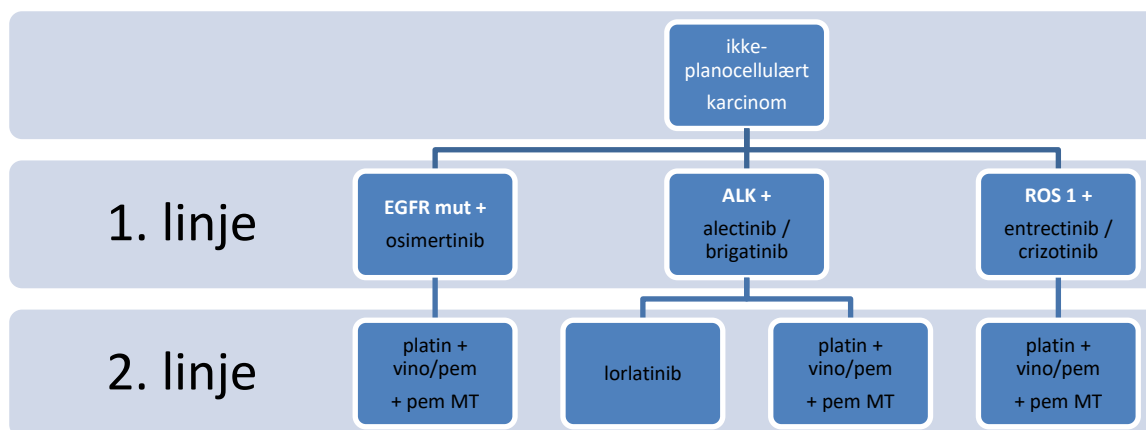
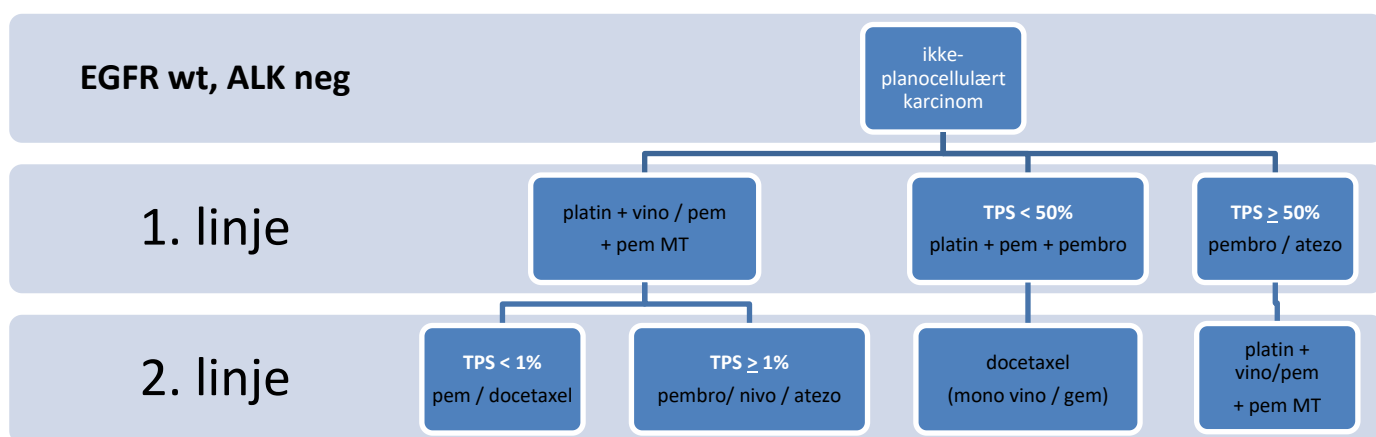
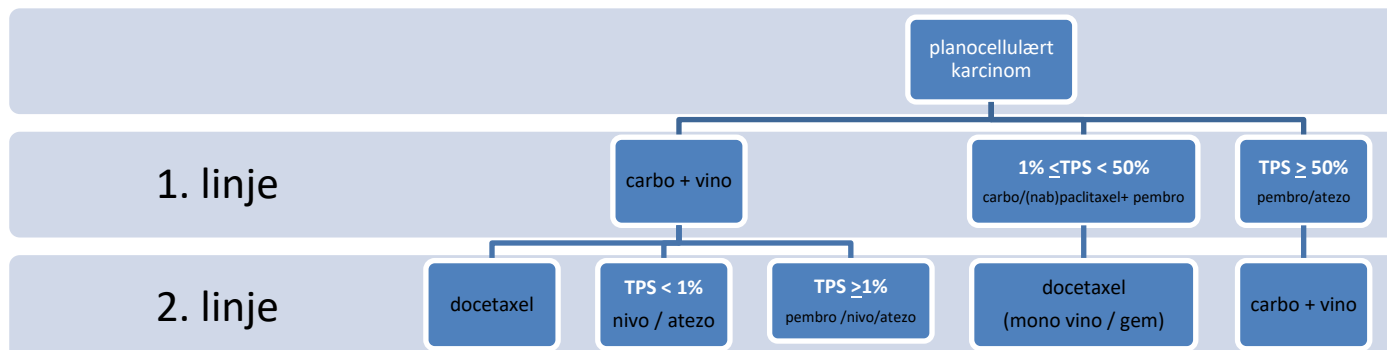
DOLG, DLCG, Pallierende behandling,  
lungekræft, ikke-småcellet.

# Indholdsfortegnelse

Flow chart for behandling .....	2
Nyt siden sidst (ændringslog).....	3
1. Anbefalinger (Quick guide).....	3
Pallierende 1. linje onkologisk behandling af ikke-småcellet lungekræft.....	3
Pallierende 2. linje onkologisk behandling af ikke-småcellet lungekræft.....	4
2. Introduktion .....	6
3. Grundlag .....	8
Pallierende 1. linje onkologisk behandling af ikke-småcellet lungekræft.....	8
Pallierende 2. linje onkologisk behandling af ikke-småcellet lungekræft.....	12
4. Referencer .....	18
5. Metode .....	22
6. Monitorering .....	25
7. Bilag .....	26
8. Om denne kliniske retningslinje.....	27

# Flow chart for behandling

Behandlingsalgoritme ikke-kurabel lokalavanceret / metastaserende NSCLC



Carbo = carboplatin, cis= cisplatin, vino = vinorelbin, gem = gemcitabine, pem = pemetrexed  
 pembro = pembrolizumab, atezo = atezolizumab, nivo = nivolumab, MT = maintenance

## Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version 2.0

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring
Formål	Større revidering af introduktionen til retningslinjen
Anbefalinger	Anbefaling 4 er tilføjet: Patienter med planocellulært karcinom med performance status 0-1 og PD-L1 TPS $\geq$ 1% og $<$ 50 % kan tilbydes 1. linje kombinationsbehandling med platinbaseret kemoterapi (carboplatin og paclitaxel/nabpaclitaxel) og pembrolizumab (A)  De andre anbefalinger er præciseret og nogle har fået tilføjelser.
Litteratur- og evidensgennemgang	Der er sket en større revidering i afsnittene
Referencer	Flere referencer er tilføjet eller opdateret.

### 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 1. linje behandling med tyrosinkinasehæmmer (osimertinib) (A).**
2. **Patienter med ALK translokation og performance status 0-2 kan tilbydes 1. linje behandling med tyrosinkinasehæmmer (alectinib eller brigatinib) (A).**
3. **Patienter med planocellulært karcinom med performance status 0-1 og PD-L1 TPS  $\geq$  50 % kan tilbydes 1. linje behandling med pembrolizumab eller atezolizumab(A).**
4. **Patienter med planocellulært karcinom med performance status 0-1 og PD-L1 TPS  $\geq$  1% og  $<$  50 % kan tilbydes 1. linje kombinationsbehandling med platinbaseret kemoterapi (carboplatin og paclitaxel/nabpaclitaxel) og pembrolizumab (A)**
5. **Patienter med planocellulært eller ikke-planocellulært karcinom uden aktiverende EGFR mutation, ROS1 eller ALK translokation med performance status 0-2 kan uanset PD-L1 TPS tilbydes 1. linje behandling med platinbaseret kemoterapi (A).**

6. Patienter med ikke-planocellulært karcinom med performance status 0-1 og PD-L1 TPS  $\geq 50$  % uden aktiverende EGFR mutation eller ALK translokation kan tilbydes førstelinje behandling med pembrolizumab eller atezolizumab (A).
7. Patienter med ikke-planocellulært karcinom med performance status 0-1 og PD-L1  $< 50$  % uden aktiverende EGFR mutation eller ALK translokation kan tilbydes 1. linje kombinationsbehandling med platinbaseret kemoterapi (platin og pemetrexed) og pembrolizumab med eller uden pemetrexed og pembrolizumab vedligeholdelsesbehandling (A).
8. Patienter med ROS1 translokation og performance status 0-2 uden aktiverende EGFR mutation eller ALK translokation kan tilbydes 1. linje entrectinib eller crizotinib Pallierende 2. linje onkologisk behandling af ikke-småcellet lungekræft

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

9. Patienter med aktiverende EGFR mutationer og performance status 0-2 kan tilbydes 2. linje behandling med platinbaseret kemoterapi ved udvikling af resistens for 1. linje TKI behandling (A).
10. Patienter med ALK translokation og performance status 0-2 kan tilbydes 2. linje behandling med lorlatinib eller platinbaseret kemoterapi (A).
11. Patienter med planocellulært karcinom med performance status 0-2 og PD-L1 TPS  $\geq 50$  % kan tilbydes 2. linje behandling med platinbaseret kemoterapi (A).
12. Patienter med planocellulært karcinom med performance score 0-1 og PD-L1 TPS  $< 50$  % kan tilbydes 2. linje behandling med pembrolizumab/nivolumab/atezolizumab ved PD-L1 TPS  $\geq 1$  % og nivolumab/docetaxel/atezolizumab uafhængig af PD-L1 TPS (A).
13. Patienter med ikke-planocellulært karcinom med performance status 0-2 og PD-L1  $\geq 50$  % kan tilbydes 2. linje behandling med platinbaseret kemoterapi med eller uden pemetrexed vedligeholdelsesbehandling (A).
14. Patienter med ikke-planocellulært karcinom med performance status 0-1 og PD-L1  $< 50$  % uden aktiverende EGFR mutation, ALK eller ROS1 translokation kan tilbydes 2. linje behandling med docetaxel (A).

- 15. Patienter med ROS1 translokeret NSCLC og performance status 0-2 uden aktiverende EGFR mutation eller ALK translokation kan tilbydes 2. linje platinholdig kemoterapi**

## 2. Introduktion

Denne retningslinje omhandler pallierende behandling af patienter med dissemineret ikke-småcellet lungekræft (NSCLC). NSCLC stadiendeles 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. Niveauet af PD-L1 ekspression er afgørende for hvilken behandling der tilbydes patienten i første og senere linjer. Følgende cut-points for PD-L1 TPS anvendes for nuværende ved metastatisk sygdom <1%, ≥1% og ≥50%.

Da der er godkendte lægemidler i 1. linje, som er rettet mod diverse driver mutationer (aktiverende EGFR mutationer, ALK rearrangement og ROS1 translokation), udføres der reflekstest for EGFR, ALK og ROS1 ved NGS analyse, hvor der også påvises andre potentielle driver mutationer. NGS er ikke et krav til analysemetode, idet man også kan påvise genomiske targets ved enkeltanalyser fx ALK og ROS1 ved IHC eller FISH analyse. Tendensen er dog at NGS erstatter enkeltanalyser.

Resultatet af disse undersøgelser er således afgørende for valg af det systemiske behandlingstilbud. For patienter uden driver mutationer (wild type) skelnes desuden mellem planocellulært karcinom og ikke-planocellulært karcinom af hensyn til valg af kemoterapi. Alle patienter bør derfor subklassificeres som plano- eller ikke-planocellulært karcinom, undersøges for niveau af PD-L1 ekspression og de ikke-planocellulære for aktiverende EGFR mutationer, ROS1 og ALK rearrangement før en eventuel 1. linje behandling.

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 identificere resistensmekanismer og på baggrund af genomisk udredning tilbyde patienten skræddersyet behandling.

Alle patienter med planocellulær NSCLC undersøges for PD-L1 ekspression 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 1. linje behandling af uheldelig ikke-småcellet lungekræft og Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til 1. linje behandling af uheldelig 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 DMCGs retningslinje "Lunsecancer – Visitation, Diagnose, Stadiet" for nærmere udredning og stadiet (4).

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 1. linje behandling med tyrosinkinasehæmmer (osimertinib) (A).
2. Patienter med ALK translokation og performance status 0-2 kan tilbydes 1. linje behandling med tyrosinkinasehæmmer (alectinib eller brigatinib) (A).
3. Patienter med planocellulært karcinom med performance status 0-1 og PD-L1 TPS  $\geq$  50 % kan tilbydes 1. linje behandling med pembrolizumab (A).
4. Patienter med planocellulært karcinom med performance status 0-1 og PD-L1 TPS  $\geq$  1% og  $<$  50 % kan tilbydes 1. linje kombinations behandling med platinbaseret kemoterapi (carboplatin og paclitaxel/nabpaclitaxel) og pembrolizumab (A)
5. Patienter med planocellulært eller ikke-planocellulært karcinom uden aktiverende EGFR mutation, ROS1 eller ALK translokation med performance status 0-2 kan uanset PD-L1 TPS tilbydes 1. linje behandling med platinbaseret kemoterapi (A).
6. Patienter med ikke-planocellulært karcinom med performance status 0-1 og PD-L1 TPS  $\geq$  50 % uden aktiverende EGFR mutation eller ALK translokation kan tilbydes 1. linje behandling med pembrolizumab eller atezolizumab (A).
7. Patienter med ikke-planocellulært karcinom med performance status 0-1 og PD-L1 TPS  $<$  50 % uden aktiverende EGFR mutation eller ALK translokation kan tilbydes 1. linje behandling med kombinationsbehandling med platinbaseret kemoterapi (platin og pemetrexed) og pembrolizumab med eller uden pembrolizumab og pemetrexed maintenance (A).
8. Patienter med ROS1 translokeret NSCLC og performance status 0-2 uden aktiverende EGFR mutation eller ALK translokation kan tilbydes 1. linje behandling med entrectinib eller 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 otte grupper og beskrive behandlingen for hver enkelt gruppe. De otte grupper fordeler sig således:

- 1) patienter med aktiverende EGFR-mutation
- 2) patienter med ALK translokation
- 3) patienter med planocellulært karcinom med PD-L1 TPS  $\geq 50$  %
- 4) patienter med planocellulært karcinom med PD-L1 TPS  $< 50$  % og  $\geq 1$  %
- 5) patienter med planocellulært eller ikke-planocellulært karcinom uden aktiverende EGFR mutation, ROS1 eller ALK translokation, PS 0-2, uegnede til immunterapi og uafhængig af PD-L1 TPS
- 6) patienter med ikke-planocellulært karcinom med PD-L1  $\geq 50$  %
- 7) patienter med ikke-planocellulært karcinom med PD-L1  $< 50$  %
- 8) 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. linje behandling med osimertinib. 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 1. linje 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 (5). PFS og mediane varighed af respons var signifikant bedre ved osimertinib og man så mindre CNS progression på osimertinib. 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 (6, 7), erlotinib (8, 9) eller afatinib (10) overvejes. De nævnte TKI har vist bedre responsrater (ORR) og progressionsfri overlevelse (PFS) og mindre toksicitet end platinholdig kemoterapi.

### **Patienter med ALK translokation og performance status 0-2**

Alectinib er undersøgt og fundet mere effektiv end crizotinib i et randomiseret studie (ALEX) for tidligere ubehandlede patienter med avanceret ALK-muteret NSCLC (11). I studiet indgik patienter med hjernemetastaser (BM). Alectinib har været førstevalg til 1. linje behandling ved ALK positiv NSCLC, men aktuelt er også brigatinib godkendt til brug i 1. linje. Brigatinib er ligesom alectinib undersøgt overfor crizotinib

og fundet mere effektiv (12), men alectinib og brigatinib er ikke undersøgt overfor hinanden. Begge stoffer har vist god effekt incl effekt i CNS og acceptabel toxicitet.

Crizotinib var den første tyrosinkinasehæmmer, der blev godkendt som 1. linje behandling til patienter med EML4-ALK-translokation og blev oprindeligt undersøgt i et randomiseret studie overfor platin-pemetrexed og fundet mere effektiv end kemoterapien (13). Crizotinib er således fortsat en behandlingsmulighed i 1. linje, hvis patienten vurderes uegnet til alectinib eller brigatinib.

Ceritinib er ligesom crizotinib godkendt som 1. linje behandling på baggrund af et studie (14), der sammenligner med platinholdig kemoterapi, men ceritinib er ikke undersøgt overfor crizotinib eller anden ALK-hæmmer. Crizotinib og ceritinib er ikke første valg i 1. linje behandling.

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

For patienter med PD-L1  $\geq$  50% og PS 0-1 er standardbehandlingen, såfremt patienten er egnet til immunterapi, pembrolizumab (15, 16) eller atezolizumab (17). På baggrund af randomiserede fase III studier hvor immunterapi er undersøgt overfor kemoterapi ved metastatisk NSCLC og høj PD-L1 ekspression ( $\geq$  50 %). Pembrolizumab studiet inkluderede kun patienter med PD-L1 TPS  $\geq$  50% mens atezolizumab studiet inkluderede helt ned til PD-L1 TPS  $\geq$  1 %. I MRs vurdering af atezolizumab indgik kun data fra subpopulationen med PD-L1 TPS  $\geq$  50 % og begge lægemidler er godkendte til denne patientgruppe.

### ***Patienter med planocellulært karcinom PS 0-1 og PD-L1 TPS $\geq$ 1% og $<$ 50 %***

Pembrolizumab er ligeledes undersøgt som kombinationsbehandling med kemoterapi i studiet KN-407 (18) 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 (19) forsvandt signifikansen ved PD-L1  $<$  1 % Godkendelsen i Danmark er således til PD-L1 TPS  $\geq$  1 % og  $<$  50 %.

### ***Patienter med planocellulært eller ikke-planocellulært karcinom med performance, uden aktiverende EGFR mutation, ROS1 eller ALK translokation, status 0-2 og uafhængig af PD-L1 TPS***

For patienter der enten er uegnede til immunterapi eller patienter med planocellulær NSCLC med PD-L1 TPS  $<$  1 % i PS 0-2 er standardbehandlingen 4 serier platinholdig kemoterapi. Herved kan for nogle opnås levetidsforlængelse og livskvalitetsforbedring, men ikke helbredelse (20, 21). 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. For de **planocellulære** gives carboplatin hyppigst i kombination med vinorelbine, eller som alternativ kan anvendes gemcitabin eller et taxan (paclitaxel). For de planocellulære NSCLC er der ikke godkendte regimer med vedligeholdelsesbehandling efter gennemført platinholdig kemoterapi.

For ikke-planocellulære/**adenocarcinomer** anvendes almindeligvis platin med enten vinorelbine eller pemetrexed. Pemetrexed er godkendt til brug sammen med cisplatin, men anvendes i kombination med carboplatin som kemo-backbone ved kombination med immunterapi. I Danmark 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 uden påvist progression på 1. linje behandling. Patienterne modtager vedligeholdelseskemoterapi som monoterapi indtil progression eller uacceptabel toksicitet. Den cisplatin-baserede kombination forventes mere effektiv, idet man i metaanalyse har set en mindre overlevelsesgevinst ved ikke-planocellulær NSCLC (22). 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. Vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed har vist positiv effekt på den progressionsfri overlevelse og samlet overlevelse både anvendt som *continuation* og *switch maintenance* (23, 24). 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 (24). 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 (23).

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

For patienter med PD-L1  $\geq$  50% og PS 0-1 er standardbehandlingen, såfremt patienten er egnet til immunterapi, pembrolizumab (15, 16) eller atezolizumab (17). På baggrund af randomiserede fase III studier hvor immunterapi er undersøgt overfor kemoterapi ved metastatisk NSCLC og høj PD-L1 ekspresion ( $\geq$  50 %) og fundet mere effektiv.

I KN-189 (25) 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 %.

Pembrolizumab studiet inkluderede kun patienter med PD-L1 TPS  $\geq$  50 % mens atezolizumab studiet inkluderede helt ned til PD-L1 TPS  $\geq$  1 %, men i MRs vurdering af atezolizumab indgik kun data fra subpopulationen med PD-L1 TPS  $\geq$  50 % og begge lægemidler er godkendte til denne patientgruppe.

**Patienter med ikke-planocellulær karcinom med performance status 0-1 og PD-L1 TPS < 50 % uden aktiverende EGFR mutationer eller ALK 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 (25, 26) et fase 3 studie der undersøgte effekt og sikkerhed af pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi sammenlignet med platinbaseret kemoterapi til behandling af metastatisk ikke-planocellulær NSCLC uden ALK-translokation eller aktiverende EGFR

mutation. Der behandles med 4 serier platin og pemetrexed kombineret med enten pembrolizumab eller placebo med efterfølgende pembrolizumab eller placebo op til 35 serier og pemetrexed vedligeholdelsesbehandling. Man fandt forbedret PFS og OS til fordel for pembrolizumab kemoterapi kombinationen.

### **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 effekt overfor ROS1, men kliniske data herpå er relativt sparsomme (27).

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 (28) undersøgte man effekten af crizotinib i ROS1-rearrangement NSCLC patienter i en ekspansionskohorte med ROS1-rearrangement NSCLC og fandt ORR 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 specikke rearrangementer/fusionspartnere og OS. Dette førte til indikations udvidelse til ROS1 pos NSCLC.

Entrectinib er en tyrosin kinase hæmmer (TKI), der virker ved hæmning af neurotrophin receptor tyrosin kinaser (NTRK), ALK og ROS1. Entrectinib hæmmer således ROS1 (27) og er godkendt af MR (29) og ligestillet med crizotinib til 1. linje behandling af ROS1 positiv NSCLC på baggrund af integreret analyse af flere tidlige fase studier (30). Man fandt median respons varighed > 24 mdr. Hjernemetastaser ses ved 36 % af nydiagnosticerede ROS1 positive NSCLC patienter (31). Entrectinib er formentlig mere effect i CNS end crizotinib (32).

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

9. **Patienter med aktiverende EGFR mutationer og performance status 0-2 kan tilbydes 2. linje behandling med kemoterapi ved udvikling af resistens for 1. linje TKI behandling (A).**
10. **Patienter med ALK translokation og performance status 0-2 kan tilbydes 2. linje behandling med TKI (lorlatinib) eller kemoterapi (A).**
11. **Patienter med planocellulært karcinom med performance status 0-2 og PD-L1  $\geq$  50 % kan tilbydes 2. linje behandling med platinbaseret kemoterapi (A).**
12. **Patienter med planocellulært karcinom med performance status 0-1 og PD-L1 < 50 % kan tilbydes 2. linje behandling med pembrolizumab/nivolumab/atezolizumab ved PD-L1  $\geq$  1 % og nivolumab/docetaxel/atezolizumab ved PD-L1 < 1 % (A).**

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

#### Litteratur og evidensgennemgang

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

#### **Patienter med aktiverende EGFR mutationer og performance status 0-2**

Osimertinib er 1. linje behandling, men for patienter, der ikke har modtaget osimertinib tidligere, er det et oplagt 2. linje valg efter PD på første- eller andengenerations TKI. Osimertinib er en irreversibel tredjegerations EGFR-TKI, der hæmmer både aktiverende EGFR mutationer og EGFR T790M resistensmutation. Osimertinib har desuden udvist klinisk effekt overfor CNS-metastaser. Osimertinib er anbefalet som standardbehandling af lokalavanceret eller metastatisk NSCLC med aktiverende mutation i EGFR-genet efter svigt af tidligere behandling med EGFR-TKI og tilkomst af T790M mutation (erhvervet resistens). Resistensmutationen T790M udvikles hos  $>$  50 % af patienterne under TKI-behandling (33). Osimertinib blev fundet mere effektivt end kemoterapi som 2. linje behandling i et randomiseret studie mellem osimertinib og platin/pemetrexed +/- pemetrexed vedligeholdelsesbehandling af patienter med T790M mutation efter progression på 1. linje TKI.

Brug af osimertinib uden påvist T790M resistens mekanisme anvendes i klinikken med ofte god effekt og er tilsvarende beskrevet i klinisk studie (34).

Patienter, der progredierer på 1. linje osimertinib, tilbydes typisk efterfølgende kemoterapi jf. retningslinjen for 1. linje behandling af ikke-planocellulær NSCLC. Oplægget er platinholdig kemoterapi, men der foreligger ikke data, der underbygger immunterapi, da de studier (KN-024 og KN-189), der førte 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 flere potente ALK hæmmere godkendt til 2. linje behandling. Efter progression på crizotinib vurderes patienten med henblik på 2. linje 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. Lorlatinib blev godkendt af EMA til ALK-positive metastatisk NSCLC efter PD på alectinib eller ceritinib som 2. linje behandling eller efter crizotinib og mindst en anden ALK TKI som minimum 3. linje behandling.

Lorlatinib er nu også blevet godkendt af MR til brug i Danmark som 2. linje behandling, typisk efter alectinib eller brigatinib eller som 3. linje behandling hvis patienten har modtaget både crizotinib og en anden ALK hæmmer (35-37).

Ceritinib var det første præparat godkendt til 2. linje behandling 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. (38). Der er ligeledes publiceret et randomiseret studie (ASCEND-5), hvor ceritinib blev undersøgt overfor pemetrexed eller docetaxel hos patienter tidligere behandlet med crizotinib (39). Ceritinib forbedrede median PFS i sammenligning med kemoterapi. Ceritinib er godkendt til 2. linje behandling, men ikke første valg.

Alectinib blev som næste ALK hæmmer godkendt til brug i Danmark i 2. linje på baggrund af poolanalyse (40, 41) af to post-crizotinib fase 2 studier hhv. NP28673 (40) og NP28761 (42), som viste klinisk relevante responsrater og responsvarigheder samt en acceptabel bivirkningsprofil. Patienter uden CNS-metastaser ved behandlingsstart udviklede i mindre grad CNS PD end ekstrakraniel PD.

Brigatinib blev godkendt af MR i 2. linje på baggrund af et randomiseret fase 2 studie, ALTA (43), der undersøgte 2 dosisniveauer af brigatinib med tilfredsstillende effekt data incl. CNS effekt og acceptabel toxicitet.

Fortsat ALK rettet terapi prioriteres højt og det ikke mindst for patienter med komplicerende hjernemetastaser. 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 ikke-planocellulært NSCLC. Oplægget er platinholdig kemoterapi, men der foreligger ikke data der underbygger immunterapi da de studier (KN-024 og KN-189) der førte til godkendelsen af hhv. pembrolizumab monoterapi eller kombinationsbehandling med platin/pemetrexed/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 immunterapi i 1. linje, er foretrukne 2. linje behandling platindoublet, der typisk omfatter carboplatin og vinorelbine (21). For patienter, der trods PD-L1 TPS  $\geq$  50 % har modtaget kemoterapi i 1. linje, og som fortsat ikke er egnede til immunterapi, er 2. linje behandling som standard docetaxel (44) ligesom reinduktion med 1. linje-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 1. linje men kemoterapi trods høj PD-L1 expression, bør tilbydes immunterapi som 2. linje ved PS 0-1, idet behandling med immunterapi er effektiv og mindre toksisk end docetaxel, der har været standardbehandling i 2. 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 kombinations kemo- og immunterapi er 2. linje behandling som standard docetaxel (44). For patienter, der har modtaget platin-dublet i første linje er behandling med immunterapi (check-point inhibitorer, CPI) mere effektiv og mindre toksisk end docetaxel, der har været standard behandling i anden linje og kan tilbydes ved PS 0-1. I de pivotale studier med CPI har docetaxel været komparator.

Nivolumab har i et randomiseret fase III studie vist signifikant bedre OS, RR og PFS sammenlignet med docetaxel givet som 2. linje behandling til patienter i PS 0-1 med planocellulært lungekarcinom (45). PD-L1 udtryk var hverken prognostisk eller prædiktiv markør i studiet, og nivolumab blev godkendt uafhængig af PD-L1 udtryk i 2. linje til planocellulær NSCLC.

Atezolizumab er i et randomiseret fase III studie (OAK) sammenlignet med docetaxel i 2. linje behandling og fundet mere effektivt (46). Overlevelsen blev forbedret uanset PD-L1 ekspression.

Pembrolizumab er tilsvarende godkendt til brug i 2. 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 (47).

Således er immunterapi en mulighed i 2. linje ved PS 0-1 hvis tidligere ubehandlet med immunterapi, hvor pembrolizumab er godkendt til NSCLC i 2. linje behandling 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 ikke-planocellulær karcinom med performance status 0-2 og PD-L1 ≥ 50 % uden aktiverende EGFR mutationer eller ALK translokation***

For patienter, der har modtaget immunterapi i 1. linje er foretrukne 2. linje behandling platindoublet, der typisk omfatter carboplatin og vinorelbine og evt. vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed ved PS 0-1. For patienter, der har modtaget kemoterapi i 1. linje, og som fortsat ikke er egnede til immunterapi er 2. linje behandling som standard docetaxel (44) eller pemetrexed, såfremt det ikke er givet tidligere i 1. linje inkl. vedligeholdelsesbehandling. Genbehandling med 1. linje regimet 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 1. linje, men kemoterapi trods høj PD-L1 expression, bør tilbydes immunterapi som 2. linje behandling ved PS 0-1 (se næste afsnit), idet behandling med immunterapi er effektiv og mindre toksisk end kemoterapi.

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

For patienter der har modtaget kombinations kemo- og immunterapi er 2. linje behandling som standard docetaxel (44). For patienter, der har modtaget platin-dublet i 1. linje er behandling med immunterapi til PS 0-1 mere effektiv og mindre toksisk end docetaxel, der har været standard behandling i 2. linje. I de pivotale



studier med immunterapi har docetaxel været komparator. Immunterapien er ikke undersøgt overfor pemetrexed.

Nivolumab er godkendt som standardbehandling til patienter med PD-L1 > 1 %, der tidligere har modtaget kemoterapi på baggrund af en randomiseret fase III undersøgelse af nivolumab overfor docetaxel (48). Da data indikerede, at effekten af nivolumab er forbundet med graden af PD-L1 ekspresion forventede man ikke effekt af nivolumab ved negativt PD-L1 udtryk, og derfor blev kravet for brug i 2. linje behandling minimum 1 % TPS udtryk af PD-L1.

Pembrolizumab er godkendt som standardbehandling til NSCLC PS 0-1 i 2. linje ved PD-L1 > 1 % på baggrund af et randomiseret fase II/III studie, hvor man undersøgte 2 dosisniveauer af pembrolizumab overfor docetaxel (47).

Atezolizumab som mulig 2. linje behandling er tilsvarende godkendt på baggrund af to randomiserede studier, hvor man undersøgte atezolizumab overfor docetaxel (46, 49). I en subgruppeanalyse blev det vist, at alle patienter havde forbedret overlevelse af atezolizumab sammenlignet med docetaxel, men patienter med højst PD-L1 immunhistokemisk ekspresion i tumorceller eller tumorinfiltrerende celler havde den største overlevelsesgevinst. MR valgte at indsnævre indikationen til kun at gælde patienter med PD-L1 expression > 1 % ved ikke-planocellulær NSCLC, hvilket er samme strategi, der blev anvendt 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 2. linje ved PD-L1 > 1 % og kan anvendes ved PS 0-1.

Patienter, der er vurderet uegnet til immunterapi i 2. linje behandling, vurderes med henblik på kemoterapi ved performance status 0-2, og valg af regime afhænger af, hvad der er anvendt i 1. linje inkl. vedligeholdelse. Pemetrexed, vinorelbine og docetaxel kan have effekt og kan anvendes til patienter i PS 0-2. Efter RADS' behandlingsvejledning pr. 1. september 2015, hvor valget faldt på carboplatin og vinorelbine anvendes pemetrexed i mindre omfang end tidligere, og derfor er pemetrexed ligeledes et godt bud på 2. linje behandling hvis patienten ikke har modtaget det som led i 1. linje inkl. vedligeholdelsesbehandling (50). Patienter, der tidligere har modtaget pemetrexed i første linje og/eller som vedligeholdelse, vurderes 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. Erlotinib er dog godkendt til brug i 2.-3. linje i den uselekerede patientpopulation (51) men indgår ikke i behandlingsalgoritmen til EGFR wildtype. Re-induktion med 1. linje regimet 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 1. linje, tilbydes typisk efterfølgende platinbaseret kemoterapi jf. retningslinjen for 1. linjebehandling til hhv. planocellulær og ikke-planocellulær NSCLC. Der foreligger ikke data, der underbygger eller ekskluderer anvendelsen af immunterapi, da de studier (KN-024 og KN-189), der førte til godkendelsen af hhv. pembrolizumab monoterapi eller kombinationsbehandling med platin/pemetrexed/pembrolizumab ikke ekskluderede patienter med ROS1.

Valget af terapi i 2. linje beror på et klinisk skøn ud fra histologisk undertype og PD-L1 ekspression.

Hvis patienten har modtaget platinbaseret kemoterapi i 1. linje kan patienten tilbydes crizotinib eller entrectinib som 2. linje behandling.

## 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 2021 [Available from: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/behandlingsvejledninger/ikke-smacellet-lungekraeft-1-linje>].
4. DLCC. Lungecancer – Visitation, Diagnose, Stadiet 2020 [Available from: [https://www.dmcg.dk/siteassets/forside/kliniske-retningslinjer/godkendte-kr/dlcc/dlcc\\_visitation\\_diagn\\_stadie\\_v.2.0\\_admgodk141220.pdf](https://www.dmcg.dk/siteassets/forside/kliniske-retningslinjer/godkendte-kr/dlcc/dlcc_visitation_diagn_stadie_v.2.0_admgodk141220.pdf)].
5. 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. *The New England journal of medicine*. 2018;378(2):113-25.
6. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Hata H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *The New England journal of medicine*. 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. *The Lancet Oncology*. 2010;11(2):121-8.
8. 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. *The Lancet Oncology*. 2012;13(3):239-46.
9. 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. *The Lancet Oncology*. 2011;12(8):735-42.
10. Yang C, Schuler M, Yamamoto M, O'Byrne K, Hirsh V. LUX-Lung 3: A randomized, open-label, phase III study of afatinib versus pemetrexed and cisplatin as first-line treatment for patients with advanced adenocarcinoma of the lung harboring EGFR-activating mutations. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30.
11. 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. *The New England journal of medicine*. 2017;377(9):829-38.
12. 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.
13. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *The New England journal of medicine*. 2014;371(23):2167-77.
14. 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 (London, England)*. 2017;389(10072):917-29.
15. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csoszi T, Fulop A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine*. 2016;375(19):1823-33.

16. 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. *J Clin Oncol*. 2019;37(7):537-46.
17. 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. *The New England journal of medicine*. 2020;383(14):1328-39.
18. 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.
19. 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.
20. 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. *British journal of cancer*. 2007;97(3):283-9.
21. 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. *The New England journal of medicine*. 2002;346(2):92-8.
22. 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.
23. 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 (London, England)*. 2009;374(9699):1432-40.
24. 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.
25. 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.
26. Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G, Esteban E, Felip E, Domine 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.
27. Lin JJ, Shaw AT. Recent Advances in Targeting ROS1 in Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2017;12(11):1611-25.
28. 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. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2019;30(7):1121-6.
29. Medicinrådet. Medicinrådets vurdering vedrørende entrectinib til behandling af uhelbredelig ROS1-positiv ikke-småcellet lungekræft 2021 [Available from: [https://medicinraadet.dk/media/mpbjfm0v/medicin%C3%A5dets\\_vurdering\\_vedr\\_entrectinib\\_til\\_ros1-positiv\\_ikke-sm%C3%A5cellet\\_lungekr%C3%A6ft-vers-1-0\\_adlegacy.pdf](https://medicinraadet.dk/media/mpbjfm0v/medicin%C3%A5dets_vurdering_vedr_entrectinib_til_ros1-positiv_ikke-sm%C3%A5cellet_lungekr%C3%A6ft-vers-1-0_adlegacy.pdf)].

30. Drilon A, Siena S, Dziadziuszko R, Barlesi F, Krebs MG, Shaw AT, et al. Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *The Lancet Oncology*. 2020;21(2):261-70.
31. Patil T, Smith DE, Bunn PA, Aisner DL, Le AT, Hancock M, et al. The Incidence of Brain Metastases in Stage IV ROS1-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer and Rate of Central Nervous System Progression on Crizotinib. *J Thorac Oncol*. 2018;13(11):1717-26.
32. Fischer H, Ullah M, de la Cruz CC, Hunsaker T, Senn C, Wirz T, et al. Entrectinib, a TRK/ROS1 inhibitor with anti-CNS tumor activity: differentiation from other inhibitors in its class due to weak interaction with P-glycoprotein. *Neuro Oncol*. 2020;22(6):819-29.
33. Janne PA, Yang JC, Kim DW, Planchard D, Ohe Y, Ramalingam SS, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *The New England journal of medicine*. 2015;372(18):1689-99.
34. Eide IJZ, Helland A, Ekman S, Mellempgaard A, Hansen KH, Cicens S, et al. Osimertinib in T790M-positive and -negative patients with EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer (the TREM-study). *Lung Cancer*. 2020;143:27-35.
35. Bauer TM, Shaw AT, Johnson ML, Navarro A, Gainor JF, Thurm H, et al. Brain Penetration of Lorlatinib: Cumulative Incidences of CNS and Non-CNS Progression with Lorlatinib in Patients with Previously Treated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *Target Oncol*. 2020;15(1):55-65.
36. Medicinrådet. Bilag til Medicinrådets anbefaling vedrørende lorlatinib til behandling af uhelbredelig ALK-positiv ikke-småcellet lungekræft. Vers. 2.0 2021 [Available from: [https://medicinraadet.dk/media/coog2n0c/baggrund\\_til\\_anbefaling\\_inkl-bilag\\_adlegacy-1.pdf](https://medicinraadet.dk/media/coog2n0c/baggrund_til_anbefaling_inkl-bilag_adlegacy-1.pdf)].
37. Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, Felip E, Soo RA, Camidge DR, et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2018;19(12):1654-67.
38. 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.
39. 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. *The Lancet Oncology*. 2017;18(7):874-86.
40. 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.
41. 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.
42. 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. *The Lancet Oncology*. 2016;17(2):234-42.
43. 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.

44. Garassino MC, Martelli O, Broggin 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. *The Lancet Oncology*. 2013;14(10):981-8.
45. 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. *The New England journal of medicine*. 2015;373(2):123-35.
46. 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 (London, England)*. 2017;389(10066):255-65.
47. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leigh N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *The New England journal of medicine*. 2015;372(21):2018-28.
48. 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. *The New England journal of medicine*. 2015;373(17):1627-39.
49. 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 (London, England)*. 2016;387(10030):1837-46.
50. 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.
51. 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.
52. <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 forenkledede 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 spærret 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 anden revideret udgave taget udgangspunkt i allerede eksisterende retningslinje i DOLG 2018 (52). Medlemmer er udelukkende læger, men der er tæt samarbejde med DOLGs radioterapiudvalg, hvor der også er fysikere, der arbejder med strålebehandling.

### Høring og godkendelse

Processen i revisionerne har været, at den er blevet udformet til DMCGs 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
- Anja Pagh, Onkologi, Læge, Aalborg Universitetshospital
- Mette Thune Mourutzen, Onkologi, Læge, Aalborg Universitetshospital
- Weronika Maria Szeiniuk, 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
- Louise Mahncke Guldbrandt, , Onkologi, Læge, Aarhus Universitetshospital
- Maiken Parm Ulhøi, Onkologi, Læge, Aarhus Universitetshospital
- Rasmus Blechingberg Friis, Onkologi, Læge, Aarhus Universitetshospital Trine Heide Øllegaard. 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
- Halla Skuladottir, Onkologi, Læge, Regionshospitalet Herning
- Carsten Rytter, Onkologi, Læge, Regionshospitalet Herning
- Hanne Linnet, Onkologi, Læge, Regionshospitalet Herning
- Line Brøndum, Onkologi, Læge, Regionshospitalet Herning
- Anne Fia Grann Onkologi, Læge, Regionshospitalet Herning
- Lars Bo Drivsholm, Onkologi, Læge, Hillerød Sygehus
- Stine Wahlstrøm, Onkologi, Læge, Hillerød Sygehus
- Kristine Chemnitz, Onkologi, Læge, Hillerød Sygehus
- Kenneth F. Hofland, Onkologi, Læge, Næstved Sygehus
- Miroslaw Stelmach, Onkologi, Læge, Næstved Sygehus



- Kell Erik Østerlind, Onkologi, Læge, Næstved Sygehus
- Malene Støchkel Frank, Onkologi, Læge, Næstved Sygehus
- Subashini Thisabuban, Onkologi, Læge, Næstved Sygehus
- Tanja Cruusberg Weble, 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
- Maria Thorsen, 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
- Morten Hiul Suppli, Onkologi, Læge, Rigshospitalet
- Steen Riisgaard de Blanck, Onkologi, Læge, Rigshospitalet
- Jeanette Haar Ehlers, Onkologi, Læge, Sjællands Universitetshospital, Roskilde
- Daniela Zitnjak, Onkologi, Læge, Sjællands Universitetshospital, Roskilde
- Liv Ebbeskov Lauritsen, Onkologi, Læge, Sjællands Universitetshospital, Roskilde
- Vladimira Horvat, 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

### Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.2 af skabelonen.

## 6. Monitorering

### 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 nytilkommet 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	
<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")	"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>B</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	
<b>C</b>	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	
<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 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](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, 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](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 sidehenvielse 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.