

## 4. NSCLC stadie IV

Stadium IV NSCLC er en ikke-kurabel sygdom, hvor behandlingsmålet er pallierende dvs. med henblik symptomlindring og levetidsforlængelse. Vanligvis er behandlingen af metastatisk sygdom systemisk behandling i form af kemoterapi, immunterapi eller targeteret behandling. Det samme gælder til patienter i lavere stadier, hvis kurativt intenderet behandling ikke er gennemførlig pga f.eks. komorbiditet, dårlig performance status (PS) eller utilstrækkelig organfunktion. Den medicinske lungekræft behandling kombineres ofte med pallierende strålebehandling på et for patienten passende tidspunkt. I nogle tilfælde kan patienter med oligometastatisk sygdom opereres eller behandles med stereotaktisk strålebehandling, hvor målet med behandlingen sigter efter langtidsoverlevelse, men med større risiko for recidiv pga højt TNM stadie.

Tidligere bestod den systemiske behandling udelukkende af kemoterapi, men der er over de seneste mere end 10 år indført først targeteret behandling som standard behandling for patienter med påvist EGFR mutation og siden til patienter med ALK mutation.

Senest er behandlingsalgoritmen ændret væsentligt med godkendelsen af immunterapi til brug som først 2 linje behandling og nu til udvalgte patienter i 1. linje. Patienter udvælges til immunterapi bla ved bestemmelse af "programmed death ligand 1" (PD-L1) tumor proportion score (TPS) ved immunhistokemisk undersøgelse (IHC), hvor resultatet udtrykker den procentvise andel af cellerne der udtrykker PD-L1. Da der er godkendte stoffer i 1. linje rettet mod EGFR og ALK muterede patienter og da immunterapien er godkendt til patienter med PD-L1 ekspression med  $TPS \geq 50\%$  udføres der refleks test for EGFR og ALK mutation ligesom PD-L1 udtryk bestemmes ved den primære diagnose. Resultatet af disse undersøgelser er afgørende for valg af det systemiske behandlingstilbud. For patienter uden aktiverede mutationer (wildtype) skelnes mellem planocellulært karcinom og ikke-planocellulært karcinom af hensyn til valg af kemoterapi.

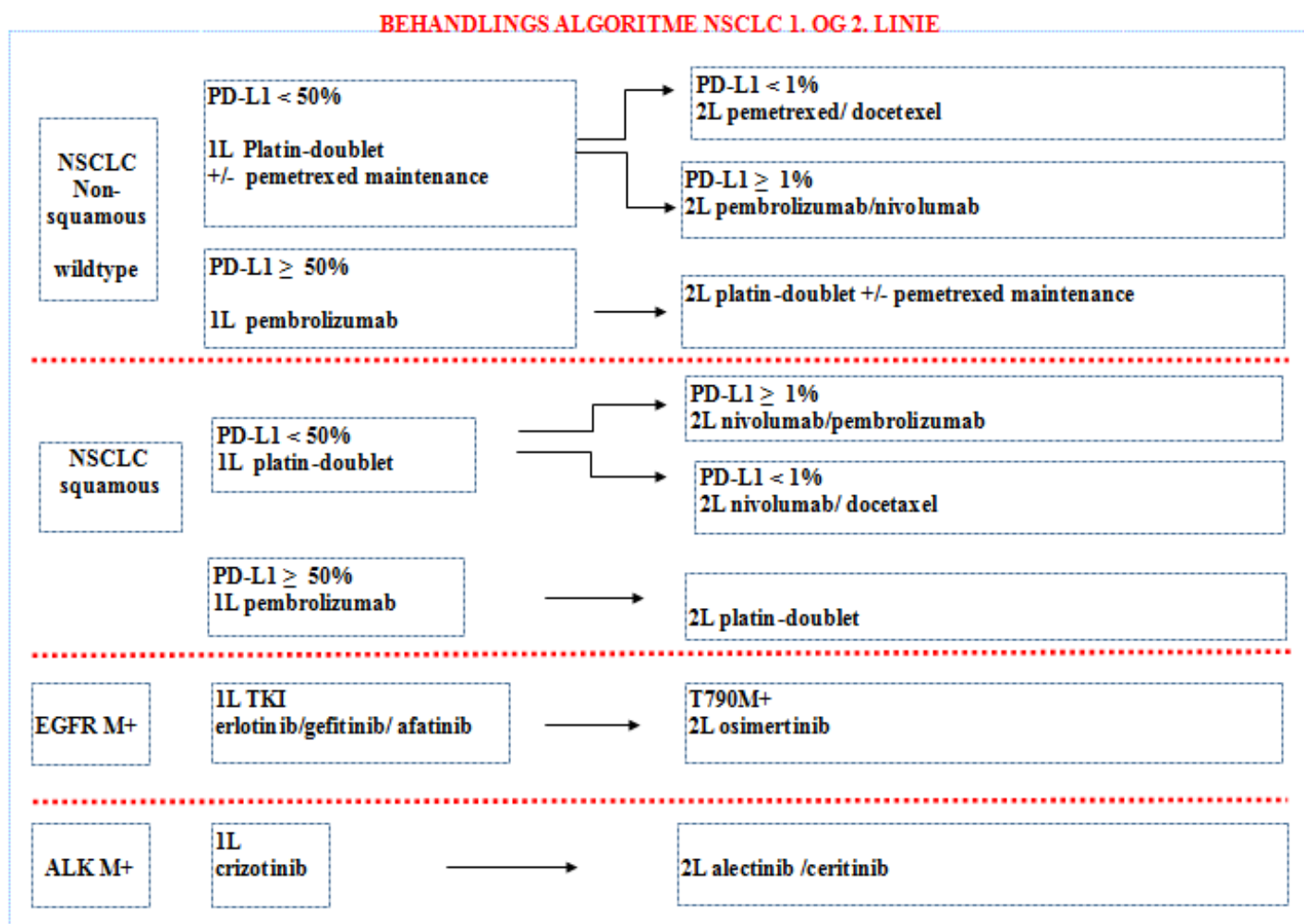
Med indførelsen af immunterapi forventes at vi de kommende år vil se en bedring af overlevelsen i denne patientgruppe, der ellers har haft en yderst dårlig prognose, da kun ganske få (eller ingen) bliver langtidsoverlevende på kemoterapi.

Behandlingsalgoritmen i DK er i DOLGs referenceprogram styret af, hvad der foreligger af evidensbaserede behandlingsmuligheder. Godkendelse af nye lægemidler i Koordinerings Rådet for Ibrugtagning af Sygehusmedicin (KRIS) er nu afløst af Medicinrådet (MR), men godkendelse er fortsat et krav for at det kan indføres som standard behandling i DK. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS) processen har tilsvarende sat sit præg på behandlingsalgoritmen i DK, da økonomien her får en afgørende rolle med valg af billigste lægemiddel, hvor der ikke er påvist en sikker forskel i effekt. Det er dog langt fra alle lægemidler til samme indikation, der er undersøgt overfor hinanden.

Der er i aug 2017 godkendt indstilling om udarbejdelse af udkast til en fælles regional behandlingsvejledning for NSCLC. Dernæst udarbejder MR fælles regionale behandlingsvejledninger, som er en sundhedsfaglig vurdering af hvilke lægemidler, der kan ligestilles inden for et terapiområde, og er estimeret til at tage 8 mdr, hvorfor den eksisterende behandlings vejledning fortsat langtfra er retvisende i forhold til klinisk praksis i dag. Der er i eksisterende behandlingsvejledning fra RADS/MR ikke taget højde for seneste godkendte lægemidler, men disse er naturligvis en del af DOLGs behandlings algoritme.

## BEHANDLINGSALGORITMEN I DK PR 01.04.18:

Alle patienter bør undersøges for PD-L1 ekspression samt aktiverende EGFR mutationer og EML4-ALK-translokation før 1. linjebehandling.



### 1. linje behandling (1L) ved planocellulært karcinom

Alle patienter undersøges for PD-L1 ekspression ved primære diagnostik.

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

Er patienten ikke egnet til immunterapi eller er PD-L1 TPS < 50% er standardbehandling til patienter i PS 0-2 4(-6) serier carboplatin i kombination med enten vinorelbine, gemcitabin eller et taxan (paclitaxel). Herved opnås levetidsforlængelse og livskvalitetsforbedring, men ikke helbredelse (2, 3). Den hyppigst anvendte kombination i DK er carboplatin og vinorelbine per oralt. Den mediane overlevelse på kemoterapi er omkring 10 måneder. Patienter i PS 3-4 har ikke gavn af behandlingen.

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

## **2. linje behandling (2L) og senere ved planocellulært karcinom:**

For patienter der er egnede til, men som ikke har modtaget immunterapi i 1. linie er behandling med check-point inhibitorer mere effektiv og mindre toksisk end docetaxel, der har været standard behandling i 2. linie.

Nivolumab har i et randomiseret fase III studie vist bedre responsrate (20% vs 9%), PFS (3.5 mdr vs 2.8 mdr) og OS (9.2 mdr vs 6.0 mdr med 1 års ovl bedret fra 24% til 42%) sammenlignet med docetaxel givet som 2. linjebehandling til patienter i PS 0-1 med planocellulært lungekarcinom. PD-L1 udtryk var hverken prognostisk eller prædiktivt markør i studiet, og nivolumab blev godkendt uafhængig af PD-L1 udtryk i 2. linie til planocellulær NSCLC (4).

Pembrolizumab er tilsvarende godkendt til brug i 2. linie ved PD-L1 TPS  $\geq$  1% på baggrund af randomiseret fase II/III studie (5), hvor man undersøgte 2 dosisniveauer af pembrolizumab (hhv 2 og 10 mg) overfor docetaxel. I studiet indgik en valideringskohorte med PD-L1 TPS  $\geq$  50%. OS var signifikant længere for pembrolizumab end for docetaxel, men ingen forskel imellem de 2 dosisniveauer af pembrolizumab med OS på hhv 10.4, 12.7 og 8.5 mdr for hhv 2 mg, 10 mg og docetaxel. For patienter med PD-L1 TPS  $\geq$  50% var OS ligeledes signifikant længere for pembrolizumab end for docetaxel, men ingen forskel imellem de 2 dosisniveauer af pembrolizumab med OS hhv 14.9, 17.3 og 8.2 måneder for hhv 2 mg, 10 mg og docetaxel. For PD-L1 TPS  $\geq$  50% var PFS var signifikant længere for pembrolizumab end for docetaxel men ingen forskel imellem de 2 dosisniveauer af pembrolizumab med PFS hhv 5.0, 5.2 og 4.1 mdr måneder for hhv 2 mg, 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 TPS  $\geq$  50% var RR 45.2%

Således er pembrolizumab godkendt til NSCLC i 2.L ved PD-L1 TPS  $\geq$  1 og nivolumab er godkendt uafhængig af PD-L1 status. Stofferne gives hhv hver 3. (pembro) og 2. (nivo) uge med forskellig infusionstid. Der foreligger ikke head to head undersøgelser af stofferne, og de er endnu ikke vurderet i MR, hvorfor de enkelte centre vælger hvilken af de to behandlinger der anvendes.

FDA har i marts 2018 godkendt administration af nivolumab som flat-dose 480 mg infusion over 30 minutter hver 4. uge for allerede godkendte indikationer, herunder tidligere behandlet NSCLC.

Næste check-point inhibitor der har vist lovende resultater i 2L NSCLC er atezolizumab, der er undersøgt overfor docetaxel i OAK studiet (28). Ibrugtagning af atezolizumab på denne indikation i DK afventer foreløbig proces i MR.

For patienter (PD-L1 TPS  $\geq$  50%), der har modtaget pembrolizumab i 1L er foretrukne 2L behandling platin-doublet, der typisk omfatter carboplatin og vinorelbine.

For patienter, der har modtaget kemoterapi i 1.L, og som ikke er egnede til immunterapi er 2L behandling som standard docetaxel ligesom reinduktion med 1L-regimet kan overvejes ved god effekt af primærbehandlingen og langt behandlingsfrit interval (> 6 mdr).

Docetaxel og gemcitabin kan i udvalgte tilfælde have effekt ved anvendelse i senere linjer samt til patienter, der ikke er egnede til immunterapi (6)

## 1. linie behandling (1L) af ikke-planocellulært karcinom og uden EGFR-aktiverende mutationer eller EML-ALK4 translokation :

For patienter med PD-L1 TPS  $\geq$  50% og PS 0-1 er standardbehandlingen såfremt patienten er egnet til immunterapi pembrolizumab på baggrund af randomiseret fase III studie, hvor pembrolizumab 200mg flat dose hver 3. uge er undersøgt overfor kemoterapi (1). Median PFS var 10.3 og 6.0 mdr i hhv pembrolizumab og kemoterapi gruppen. HR for sygdomsprogression eller død var 0,50. Også her er vi af Danske Regioner pålagt at anvende vægtbaseret dosis 2mg/kg.

Standardbehandling til patienter der ikke skal behandles med immunterapi (PD-L1 TPS < 50%, PS  $\geq$  2 eller kontraindikationer for immunterapi) er to-stofs kombinationer med enten cisplatin eller carboplatin sammen med vinorelbine eller pemetrexed. Herved opnås levetidsforlængelse og livskvalitetsforbedring, men ikke helbredelse. Den mediane overlevelse er omkring 12 måneder. Patienter i PS 3-4 har ikke gavn af behandlingen.

Den cisplatin-baserede kombination forventes mere effektiv, idet man i metaanalyse har set en mindre overlevelsesgevinst ved non-squamous NSCLC, men cisplatin er også mere toksisk end carboplatin-baseret behandling (7), hvorfor cisplatin-baseret behandling kun anbefales til patienter i god almentilstand, PS 0-1 og som i øvrigt vurderes at være cisplatin-egnede.

Platin-doublet gives som typisk 4 serier afhængig af effekt og toxicitet. I DK anvendes almindeligvis platin med enten vinorelbine eller pemetrexed. Pemetrexed er godkendt til brug sammen med cisplatin, men anvendes ofte i kombination med carboplatin. I RADS rekommandationen fra 2015 er 4 serier cisplatin og vinorelbine standard behandling ved PS 0-1 med efterfølgende pemetrexed maintenance til progression eller uacceptabel toxicitet, mens patienter i PS 2 anbefales behandlet med 4 serier carboplatin og vinorelbine uden maintenance.

### *Vedligeholdelsesbehandling (maintenance)*

er fortsat behandling efter gennemført platin-doublet med 4 serier induktionsbehandling og inden påvist progression på 1. linjebehandling. Patienterne modtager vedligeholdelses kemoterapi som monoterapi indtil progression eller uacceptabel toxicitet. Vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed har vist positiv effekt på den progressionsfri overlevelse og samlet overlevelse både anvendt som *continuation* og *switch maintenance* (8+9).

Ved *continuation maintenance*(8) gives vedligeholdelsesbehandling med forenklet regime med samme kemoterapeutikum, men uden platin, og denne strategi anvendes, når der gives platin og pemetrexed som induktionsbehandling og efterfølgende pemetrexed maintenance.

Den anden mulighed er skift til vedligeholdelsesbehandling med andet stof, *switch maintenance*(9), og denne strategi anvendes ved indledende platin og vinorelbin med efterfølgende skift til pemetrexed maintenance.

Tillæg af det antiangiogenetiske antistof bevacizumab til platin-baseret 2-stofs-kemoterapi har vist bedre effekt end kemoterapi alene i to randomiserede undersøgelser, hvor det er givet til progression (men er ikke sammenlignet med regime uden bevacizumab vedligeholdelsesbehandling) (10+11). Nøje patientseleksion er nødvendig pga bevacizumabs bivirkningsprofil. Bevacizumab anvendes kun yderst sjældent i DK efter at RADS har valgt at lade det udgå som en del af standard behandlingen i DK.

## 2. linje behandling (2L) og senere ved ikke-planocellulært karcinom uden EGFR-aktiverende mutationer eller EML-ALK4 translokation :

Valg af behandling afhænger af hvad der er anvendt i 1L. For patienter der er egnede til, men som ikke har modtaget immunterapi i 1L er behandling med check-point inhibitorer mere effektiv og mindre toksisk end docetaxel, der har været standard behandling i 2L, og som har været anvendt som komparator i de studier

der har dannet grundlag for godkendelsen af hhv pembrolizumab og nivolumab i 2L. For patienter der ikke har modtaget pemetrexed som led i 1L behandling incl maintenance er den reelle komparator til immunterapien pemetrexed, men der foreligger ikke randomiserede undersøgelser der belyser dette.

KRIS godkendte juni 2016 nivolumab som standardbehandling til patienter, der tidligere har modtaget 1 tidligere behandling (kemoterapi), og som har en positiv PD-L1 ekspresion med TPS  $\geq$  1%. Godkendelsen var på baggrund af randomiseret fase III undersøgelse af nivolumab overfor docetaxel i 2L non-squamous NSCLC patienter, der tidligere var behandlet med platin-doublet i 1L og som var i PS = 0-1 (12). Nivolumab forbedrede det primære endepunkt OS fra 9.4 til 12.2 mdr (HR 0.73) og 1-års OS var forbedret fra 39% i docetaxel armen til 51% i nivolumab armen. Til trods for at median PFS ikke var forbedret på nivolumab behandling fandt man en forbedret 1 års PFS fra 8% i docetaxel armen til 19% ved behandling med nivolumab. KRIS lagde i afgørelsen vægt på at 78% kunne karakteriseres for PD-L1 ekspresion, og at data indikerer at effekten af nivolumab er forbundet med graden af PD-L1 ekspresion. Således konkluderede man at man ikke forventede effekt af nivolumab ved negativt PD-L1 udtryk, og derfor blev kravet for brug i 2L minimum 1% udtryk af PD-L1. KRIS bemærkede, at der ikke er nivolumab data, der understøtter 3. linje behandling, patienter med CNS metastaser (tidligere behandlet) og patienter med EGFR mutation-positiv status.

KRIS godkendte sept 2016 pembrolizumab som standardbehandling til NSCLC i 2L ved PD-L1 TPS  $\geq$  1% på baggrund af randomiseret fase II/III studie (5), hvor man undersøgte 2 dosisniveauer af pembrolizumab (hhv 2 og 10 mg) overfor docetaxel. Effektdata er beskrevet under 2L og senere ved planocellulært carcinom.

Således er både pembrolizumab og nivolumab godkendt til non-squamous NSCLC i 2.L ved PD-L1 TPS  $\geq$  1%. Nivolumab er ikke KRIS godkendt til brug senere end 2L, mens pembrolizumab er godkendt til brug i 2L eller senere. Stofferne gives hhv hver 3. (pembro) og 2. (nivo) uge med forskellig infusionstid. Der foreligger ikke head to head undersøgelser af stofferne, og de er endnu ikke vurderet i RADS/MR, hvorfor de enkelte centre vælger hvilken af de to behandlinger der anvendes.

FDA har i marts 2018 godkendt administration af nivolumab som flat-dose 480 mg infusion over 30 minutter hver 4. uge for allerede godkendte indikationer, herunder tidligere behandlet NSCLC.

Som anført under squamous 2L har atezolizumab(28) vist lovende resultater i 2L og afventer behandling i MR.

#### *For patienter der er uegnede til immunterapi i 2L:*

Patienterne vurderes med henblik på 2L kemoterapi og valg af regime afhænger af hvad der er anvendt i 1L incl maintenance. Både pemetrexed, vinorelbine, docetaxel og erlotinib kan have effekt og kan anvendes til patienter i PS 0-2.

Efter RADSs behandlingsvejling pr 1. sept 2015, hvor valget faldt på carboplatin og vinorelbin anvendes pemetrexed i mindre omfang i 1L incl maintenance end tidligere, og derfor er pemetrexed ligeledes et godt bud på 2L behandling(13).

For patienter der tidligere har modtaget pemetrexed i 1L og/eller som maintenance vurderes patienten med henblik på docetaxel (ifølge RADS) eller enkeltstof vinorelbin. Erlotinib anvendes fortrinsvis til patienter med kendte EGFR-aktiverede mutationer (i 1L), da effekten er drevet af mutationerne, men erlotinib er dog godkendt til brug i 2.-3. linje i den uselektede patientpopulation (14). Reinduktion med 1. linje-regimet kan overvejes ved god effekt af primærbehandlingen. Også gemcitabin, vinorelbin og paclitaxel kan have effekt og kan anvendes i udvalgte tilfælde i senere linjer (14-16).

#### **Patienter med EGFR-aktiverende mutationer:**

Patienter med aktiverende EGFR-mutation med forventet effekt af tyrosinkinasehæmmere (TKI) tilbydes 1. linjebehandling med TKI (gefitinib, erlotinib eller afatinib), som har vist bedre effekt og som sædvanligvis tolereres bedre end kemoterapi ved denne patientgruppe. Behandlingen fortsættes indtil progression eller intolerable bivirkninger (17-21). RADS rekommandationen blev pr 1. juli 2017 ændret fra gefitinib til

erlotinib uden at det eksisterende fagudvalg var involveret, og man har således ikke kigget på de seneste effekt og toxicitets data der foreligger på de 3 TKI'er siden det primære baggrundsnotat fra 2015. Erlotinib er således standard behandling i 1L i DK jvf RADS.

Osimertinib er en irreversibel 3. generations EGFR-TKI der hæmmer både aktiverende EGFR- mutationer og EGFR T790M-resistens mutationen, og har endvidere udvist klinisk effekt overfor CNS metastaser. Resistensmutationen T790M udvikles hos > 50% af patienterne under TKI behandling eller kan sjældent være til stede som resistensmutation allerede ved diagnosen NSCLC. Osimertinib anbefales som standardbehandling af lokalavanceret eller metastatisk ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) med aktiverende mutation i EGFR-genet, efter svigt af tidligere behandling med EGFR-TKI og tilkomst af T790M-mutation (udviklet resistens), eller som primær behandling ved aktiverende mutation i EGFR-genet og samtidig T790-mutation (primær resistens) (22).

Det bemærkes at godkendelsen af osimertinib var på baggrund af fase 1 og 2 data, men der foreligger fase 3 data (32), hvor osimertinib efter tidligere TKI behandling undersøges overfor platin-pemetrexed doublet (2:1) med forbedring af PFS fra 4.4 til 10.1 mdr (HR 0.30) og RR fra 31% til 71% og responsvarighed, DoR, fra 4.1 til 9.7 mdr til fordel for osimertinib.

Osimertinib er desuden undersøgt i 1L i fase 3 studiet FLAURA (29) hvor EGFR mutations positive patienter med exon 19 deletion eller L858R blev randomiseret mellem standard TKI (gefitinib eller erlotinib) og osimertinib. Den mediane PFS var signifikant bedre i osimertinib armen 18.9 mdr vs. 10.2 mdr i standard TKI armen (HR 0.46). Den objektive responsrate var ens i de 2 grupper (80% ved osimertinib og 76% ved standard TKI), mens den mediane varighed af respons var signifikant bedre ved osimertinib (17.2 mdr vs 8.5 mdr). Der afventes endelige data på OS, men ved interim analyse fandt man forbedring af 18 mdr OS fra 71% (standard TKI) til 83% (osimertinib) (HR 0.63). Osimertinib er endnu ikke behandlet i MR til 1L behandling i DK, men blev på baggrund af FLAURA data EMA godkendt til 1L i nov 2017. Effekten på CNS metastaser gør behandlingen attraktiv til patienter med hjernemetastaser.

Patienter der progredierer på godkendte TKI'er i hhv 1. og 2. linje tilbydes typisk efterfølgende kemoterapi jvf retningslinjen for wild-type non-squamous NSCLC. Principielt kan patienterne tilbydes immunterapi ved positivt PD-L1 udtryk.

#### **Patienter med EML4-ALK-translokation:**

KRIS godkendt marts 2016 Tyrosinkinasehæmmeren Crizotinib som 1L behandling til patienter med EML4-ALK-translokation på baggrund af randomiseret fase III undersøgelse (profile 1014) (23), hvor crizotinib overfor kemoterapi viste forbedring af median PFS fra 7.0 mdr til 10.9 mdr (HR 0.45). 18-mdr PFS var tilsvarende forbedret fra 5% i kemoterapi armen til 31% i crizotinib armen.

Behandlingen gives indtil progression eller intolerable bivirkninger. Behandlingen med ALK hæmmeren crizotinib har været brugt til denne patientgruppe siden KRIS godkendelsen 04.04.13 hvor crizotinib blev godkendt som national standardbehandling i 2. L eller senere efter platin dublet hos ALK positiv NSCLC på baggrund af fase II data (profile 1005) og fase III (profile 1007) (24) hvor crizotinib i 2L viste signifikant forbedret PFS fra 3.0 til 7.7 mdr (HR 0.49) sammenholdt med kemoterapi (pemetrexed eller docetaxel).

Efter progression på crizotinib vurderes patienten med henblik på 2L ALK hæmmere(15), hvor ceritinib blev KRIS godkendt 9. sept 2015 som 2L behandling efter progression på crizotinib på baggrund af fase II studie (25), hvor man undersøgte PFS og OS ved sekventiel crizotinib og ceritinib og fandt en samlet PFS på 17 mdr. Den kliniske erfaring med anvendelse af ceritinib som post-crizotinib behandling giver udfordringer særligt i forhold til GI- og hepatotoxicitet, hvorfor behandlingen ofte gives i reduceret dosis. Det bemærkes at KRIS godkendelsen af ceritinib var på baggrund af fase 2 data, og at der siden hen er publiceret fase 3 data(31), hvor ceritinib er undersøgt overfor kemoterapi hos patienter tidligere behandlet med crizotinib i studiet ASCEND-5. Ceritinib forbedrede median PFS fra 1.6 til 5.4 mdr (HR 0.49)

KRIS godkendte alectinib april 2017 til brug i 2L på baggrund af fase II studie, hvor alectinib viste overbevisende klinisk effekt med objektiv respons rate på 48% og beskeden toxicitet (26). Alectinib er undersøgt i 1L overfor crizotinib i ALEX studiet (30) som er et randomiseret fase 3 studie i tidligere ubehandlet avanceret ALK muteret NSCLC. I studiet indgik patienter med hjernemetastaser (BM). Efter en median follow-up på 17.6 mdr (crizotinib) og 18.6 mdr (alectinib) så man sygdomsprogression eller død hos 41% i alectinib og 68% i crizotinib gruppen. Investigator-assessed PFS var primære endepunkt og median PFS var ikke nået i alectinib gruppen. 12-mdrs PFS var 68.4% for alectinib og 48.7% for crizotinib (HR for PD eller død var 0.47). I alectinib gruppen så man CNS progression hos 12% sammenlignet med 45% i crizotinib gruppen. (cause-specific HR, 0.16). Alectinib er endnu ikke godkendt i 1L af MR men er EMA godkendt, og er et attraktivt behandlings valg hos patienter med hjernemetastaser.

Der er således 2 godkendte stoffer til brug i 2L i DK. Der foreligger ikke sammenlignende undersøgelser af ceritinib overfor alectinib, og der er endnu ikke lavet vurdering i MR, hvorfor den behandlende læge beslutter hvad der tjener patienten bedst.

Der foreligger desuden EMA godkendte effekt data på brigatinib fra randomiseret fase 2 studie(33), og der er præsenteret lovende FDA godkendte fase 2 data på post-crizotinib lorlatinib.

Der er således flere potente ALK hæmmere (ALK-I) på vej og udfordringen vil blive at vælge den rigtige rækkefølge af lægemidlerne. Både alectinib, ceritinib, brigatinib og lorlatinib har vist effekt ved crizotinib refraktær sygdom. Alectinib forventes godkendt i 1L, og der er pågående 1L studier af de øvrige ALK inhibitorer hvor komparatoren er crizotinib. Selvom lægemidlerne ikke er lige langt i godkendelses procedurerne forventes flere godkendte ALK-I til samme indikation i hhv 1L og 2L.

Rebioptering ved PD og kortlægning af mutationer/translokationer ved NGS har allerede, og vil, når flere lægemidler godkendes, få en afgørende betydning for valg af rette ALK-I.

Patienter der progredierer på godkendte ALK hæmmere i hhv 1. og 2. linje tilbydes typisk efterfølgende kemoterapi jvf retningslinjen for wild-type non-squamous NSCLC. Principielt kan patienterne tilbydes immunterapi ved positivt PD-L1 udtryk.

### **Supplerende behandling ved knogledissemineret NSCLC**

Zoledronsyre reducerer skeletrelaterede hændelser (patologiske frakturer, behov for stråleterapi på knogler, og metastatisk spinalt tryk). Det kan anvendes ved stadie IV NSCLC med knoglemetastaser og administreres i.v. som en 10-minutters infusion hver 3.-4. uge. Denosumab har i en randomiseret undersøgelse vist sig at være ligeværdigt i forhold til zoledronsyre, og med tendens imod bedre resultat mht skeletrelaterede hændelser og overlevelse (27). Denosumab administreres subkutant og kan med fordel anvendes ved patienter med nedsat nyrefunktion. Opdaterede vejledninger findes på Regionens hjemmeside under RADS dokumenterne.

## Referencer:

1. Reck et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Nov 10;375(19):1823-18
2. Schiller et al. Comparison of Four Chemotherapy Regimens for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *New Eng J Med* 2002; 346: 92-8.
3. Helbekkmo et al. Vinorelbine/carboplatin vs gemcitabine/carboplatin in advanced NSCLC shows similar efficacy, but different impact of toxicity. *Br J Cancer* 2007;97: 283-9.
4. Brahmer et al. Nivolumab versus Docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 123-35 2015.
5. Garon et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015 May 21;372(21):2018-28.
6. Garassino 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: 981-8.
7. Ardizzoni 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: 847-57.
8. Paz-Ares 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: 2895-902.
9. Ciuleanu 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 Oct 24;374(9699):1432-40.
10. Sandler et al. Paclitaxel-Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non-Small-Cell Lung Cancer. *New Eng J Med* 2006; 355: 2542-50.
11. Reck et al. Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVAiL). *Ann Oncol* 2010; 21: 1804-9.
12. Borghaei et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Oct 22;373(17):1627-39.
13. Hanna 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 May 1;22(9):1589-97.
14. Shepherd 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* 18: 2095-2103, 2000.
15. Scagliotti et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy naive patients with advanced non-small-cell-lung-cancer. *J Clin Oncol* 26: 3543-51, 2006.



16. Shepherd et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 353: 123-32, 2005
17. Meamondo et al. Gefitinib or Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer with Mutated EGFR. *New Engl J Med* 2010;362: 2380-8.
18. Mitsudomi 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: 121-8.
19. Zhou 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: 735-42.
20. Rosell 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: 239-46.
21. Sequist et al. Phase III Study of Afatinib or Cisplatin Plus Pemetrexed in Patients With Metastatic Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. *J Clin Oncol* 2013;31:3327-34.
22. Jänne et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015 Apr 30;372(18)
23. Solomon et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2014 Dec 4;371(23):2167-77.
24. Shaw et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *Engl J Med*. 2013 Jun 20;368(25):2385-94.
25. Gainor et Al. Progression-Free and Overall Survival in ALK-Positive NSCLC Patients Treated with Sequential Crizotinib and Ceritinib. *Clin Cancer Res*. 2015 Jun 15;21(12):2745-52.
26. Shaw et al. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Feb;17(2):234-42.
27. Henry DH et al. Randomized, double blind study of denusomab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 29: 1125-1132, 2011.
28. Rittmeyer et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*, Volume 389, Issue 10066, 21–27 January 2017, Pages 255-265
29. Soria et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;378:113-25
30. Peters et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017;377:829-38.
31. Shaw et al, *The Lancet Oncology*, Volume 18, No. 7, p874–886, July 2017
32. Mok et al. Osimertinib or Platinum–Pemetrexed in EGFR T790M–Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; 376:629-640
33. Kim et al. Brigatinib in Patients With Crizotinib-Refractory Anaplastic Lymphoma Kinase–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol* 35:2490-2498.