Pallierende onkologisk behandling af onkogen-dreven ikke-småcellet lungekræft

Version 1.0

GODKENDT
Faglig godkendelse
24. juni 2024 (DLCG)
Administrativ godkendelse
1.juli 2024 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 1. juni 2025

INDEKSERING
DOLG, NSCLC, Onkogen-dreven, pallierende behandling

Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide) 3
Pallierende 1. linje onkologisk behandling af onkogen-dreven ikke-småcellet lungekræft 3
Pallierende 2. linje onkologisk behandling af onkogen-dreven ikke-småcellet lungekræft 4
Flow chart for behandling 5
2. Introduktion 6
3. Grundlag 8
Pallierende 1. linje onkologisk behandling af onkogen-dreven ikke-småcellet lungekræft 8
Pallierende 2. linje onkologisk behandling af onkogen-dreven ikke-småcellet lungekræft 22
4. Referencer 37
5. Metode 45
6. Monitorering 47
7. Bilag 48
Bilag 1 – Søgestrategi 48
Bilag 2 - Forkortelser og forklaringer 56
Bilag 3 - Vejledning i ansøgning om enkelt-patient ibrugtagning af EMA (og evt. FDA) godkendte (og tilgængelig i DK) dyre lægemidler som enten er afvist af eller ikke-vurderet i MR: 58
8. Om denne kliniske retningslinje 60

1. Anbefalinger (Quick guide)

Pallierende 1. linje onkologisk behandling af onkogen-dreven ikke-småcellet lungekræft

1. **Patienter med inkurable pulmonale adenokarcinomer og NSCLC NOS samt enkelte udvalgte patienter med inkurabel pulmonal planocellulært karcinom bør udredes med et targeteret NGS-panel indeholdende retningslinjens beskrevne varianter**

2. **Patienter med klassiske aktiverende EGFR mutationer og performance status 0-3 kan tilbydes 1. linje behandling med osimertinib (A)**

3. **Patienter med ALK translokation og performance status 0-3 kan tilbydes 1. linjebehandling med ALK-TKI (brigatinib, alectinib eller lorlatinib) (A)**

4. **Patienter med ROS1 translokation og performance status 0-3 kan tilbydes 1. linje behandling med entrectinib, alternativt crizotinib (B)**

5. **Patienter med RET translokation og PS 0-2 kan tilbydes 1. linje platinholdig kemoterapi. Overvej selpercatinib efter godkendelse i regionale medicinudvalg. (A)**

6. **Patienter med aktiverende BRAF V600E og performance status 0-2 kan tilbydes 1. linje behandling med kemoterapi +/- immunterapi i henhold til non-onkogen dreven NSCLC retningslinjer (A)**

7. **Patienter med aktiverende MET exon 14 skipping varianter eller MET amplifikation og performance status 0-2 kan tilbydes 1. linje behandling med kemoterapi +/-immunterapi i henhold til non-onkogendreven NSCLC-retningslinjer (A)**

8. **Patienter med aktiverende KRAS G12C og performance status 0-2 kan tilbydes 1. linje behandling med kemoterapi +/-immunterapi i henhold til non-onkogendreven NSCLC-retningslinjer (A)**

9. **Patienter med aktiverende EGFR exon20 ins / HER2 /NTRK-varianter og PS 0-2 kan tilbydes 1. linje behandling med platinbaseret kemoterapi (A)**

10. **Patienter med øvrige sjældne aktiverende EGFR-varianter og PS 0-2 kan tilbydes 1. linje behandling med osimertinib (B)**

Pallierende 2. linje onkologisk behandling af onkogen-dreven ikke-småcellet lungekræft

11. **Patienter med klassiske aktiverende EGFR mutationer og performance status 0-2 og systemisk progression (efter re-biopsi) kan tilbydes 2. linje behandling med platin-baseret kemoterapi (A)**

12. **Patienter med ALK translokation og performance status 0-2(3) og systemisk progression (efter rebiopsi), kan tilbydes 2.-3. linje behandling med lorlatinib eller kemoterapi (A-B)**

13. **Patienter med ROS1 translokation og performance status 0-2 og systemisk progression og ingen mulighed for yderligere ROS1 rettet TKI, kan tilbydes 2. linje behandling med platinbaseret kemoterapi (A)**

14. **Patienter med RET translokation og performance status 0-1 kan tilbydes 2. linje behandling med selpercatinib (A)**

15. **Patienter med aktiverende BRAF V600E og performance status 0-2(3) og tidligere behandlet med platinbaseret kemoterapi og immunterapi (hvor relevant) kan tilbydes 2. (3.) linje behandling med dabrafenib plus trametinib, alternativt encorafenib plus binimetinib efter godkendelse af afdelingsledelsen/ regionale medicinudvalg (B)**

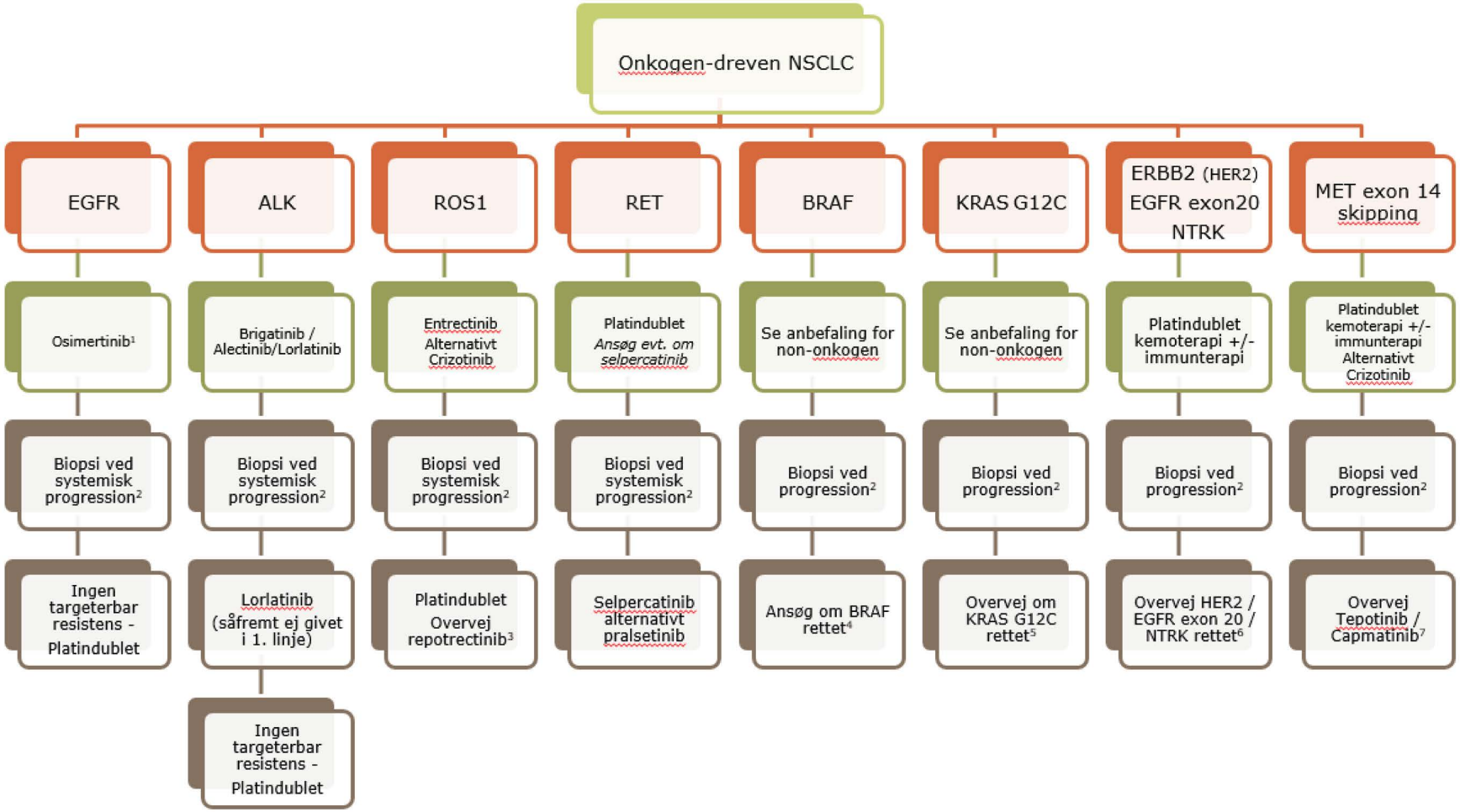
16. **Patienter med aktiverende MET exon 14 skipping mutation eller MET amplifikation og performance status 0-2 og tidligere behandlet med platinbaseret kemoterapi +/- immunterapi kan tilbydes 2 (3). linje behandling med capmatinib eller tepotinib efter godkendelse ved regionale medicinudvalg, alternativt crizotinib (B/C)**

17. **Patienter med aktiverende KRAS G12C og performance status 0-2 og tidligere behandlet med platinbaseret kemoterapi og immunterapi (hvor relevant) kan tilbydes 2 (3). linje behandling med sotorasib eller adagrasib efter godkendelse i regionale medicinudvalg (A)**

18. **Patienter med aktiverende EGFR exon20 ins / ERBB2 (HER 2) / NTRK-varianter og performance status 0-1 kan tilbydes 2. linje behandling i henhold til EMA godkendt behandling af matchet variant (amivantamab / trastuzumab-deruxtecan / entrectinib eller larotrectinib efter godkendelse i regionale medicinråd (A/B/B)**

19. **Patienter med øvrige sjældne aktiverende EGFR-varianter og performance status 0-2 og systemisk progression (ved rebiopsi) kan tilbydes 2. linje behandling med platin-baseret kemoterapi +/- immunterapi (A)**

Flow chart for behandling



1. Osimertinib tilbydes til alle aktiverende EGFR varianter (både sjældne og klassiske) , bortset fra EGFR exon 20ins. Se anbefaling 2, 9 og 10.
2. Patienter med onkogen-dreven NSCLC anbefales at blive tilbudt rebiopsi, hvor klinisk relevant, i forbindelse med systemisk progression for at afklare resistensmekanismer med behandlingsmuligheder. Patienter med oligoprogression –overvej lokal behandling uden TKI skift.
3. Repotrectinib er aktuelt ikke godkendt i EMA. Ansøg evt. om NPP ved firma eller regionens medicinudvalg. Se vejledning, under bilag 3.
4. BRAF rettet behandling er godkendt af EMA. Ansøg ledelsen og/eller det regionale medicinudvalg. Dabrafenib/trametinib/encorafenib/ binimetinib. Se vejledning under bilag.
5. Sotorasib og adagrasib er godkendt af EMA. Ansøg det regionale medicinudvalg om tilladelse. Se vejledning under bilag 3.
6. HER2: Trastuzumab-deruxtecan (EMA godkendt). EGFR exon20ins: Amivantamab (EMA godkendt). NTRK: Entrectinib eller larotrectinib (begge EMA godkendte). Ansøg det regionale medicinudvalg om tilladelse. Se vejledning under bilag
7. Tepotinib og capmatinib er godkendt af EMA. Ansøg det regionale medicinudvalg om tilladelse. Se vejledning under bilag.

2. Introduktion

Onkogen-dreven lungecancer er en yderst heterogen og biologisk ustabil kræftsygdom med mange forskellige behandlingsmuligheder. Gruppen af patienter udgør ca. 60 % af alle patienter med pulmonale adenocarcinomer. Behandlingsmulighederne er komplekse og baseret på genomisk profilering af patienternes tumores og/eller frit tumor DNA i blod (ctDNA). Forståelsen af de molekylærbiologiske mekanismer er i rivende udvikling efter indførelsen af next-generation-sequencing (NGS). Udviklingen går mod en behandling, skræddersyet til de enkelte gen-fejl (varianter); –en EGFR mutation skal behandles helt forskelligt ud fra hvilken protein-ændring genfejlen (varianten) i EGFR genet medfører (f.eks. EGFR exon 19 del versus EGFR exon 20 insertion). På grund af denne dybere forståelse af sygdommens biologi og den afledte endnu mere målrettet behandling, vil udviklingen af nye lægemidler i stigende grad blive baseret på studier med færre patientpopulationer. Vores klassiske vurdering af effekt på baggrund af store randomiserede fase III studier vil blive udfordret.

Behandlingen af denne patientgruppe kræver derfor et tæt tværfagligt samarbejde mellem molekylærbiologer, patologer og onkologer i forståelsen af varianternes kliniske betydning, fortrinsvis (hvis tilgængeligt) på molekylære tumor boards (MDT).

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.
Behandlingen af onkogen-dreven NSCLC er i rivende udvikling og mange nye lægemidler godkendes årligt af FDA (fast-track) og ofte efterfølgende af EMA. Denne udvikling skal danske patienter også være en del af hvilket kalder på en samlet dansk indsats og overvågning, i tæt samarbejde med medicinrådet (MR).
Denne retningslinje er et forsøg på at samle og årligt opdatere den nye viden og de nye godkendelser i FDA, EMA og MR inden for feltet.

Patientgruppe

Retningslinjens patientgruppe er patienter med inkurabel stadie III-IV NSCLC, hvor der ved genomisk profilering af tumor, på diagnosetidspunktet, er fundet følgende varianter i generne:
EGFR, KRAS (G12C), BRAF (V600E), MET, ERBB2, ALK, RET, ROS1 og NTRK.

Patienter med onkogen-dreven NSCLC har generelt en bedre prognose end de øvrige patienter med NSCLC. Patientgruppen har ofte færre komorbiditeter og ingen eller sparsom ryganamnese (gælder ikke for KRAS G12C varianten) sammenlignet med den øvrige gruppe af patienter med NSCLC. Onkogen-dreven NSCLC kan dog forekomme hos rygere og derfor bør alle patienter med adenocarcinomer eller NSCLC NOS udredes med bred genomisk profil, uafhængig af rygeanamnese. Desuden bør genomisk profilering af tumorer fra patienter med planocellulært karcinom i ung alder eller patienter med planocellulært karcinom kombineret med sparsom eller negativ rygeanamnese overvejes. Se derudover under anbefaling 1 for NGS.

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 og molekylærpatologer i det danske sundhedsvæsen.

3. Grundlag

Indledning

Man må betragte onkogen-dreven NSCLC som en sygdom i konstant molekylær udvikling i den enkelte patient. Behandlingsbeslutningerne bør derfor afspejle denne udvikling. Det anbefales derfor at patienter i progression under TKI får foretaget en ny genetisk profilering på progredierende metastase og at denne profil gerne drøftes på et molekylært tumor board (hvis tilgængelig) eller med kolleger på patologisk afdeling. Generelt anbefales det at behandle den enkelte patient så længe som muligt med relevante TKIer, også beskrevet i ESMO og NCCN guidelines. Måden hvorpå progressionen viser sig hos patienterne under TKI behandlingen har betydning for behandlingsvalget. Ved oligoprogression kan man overveje at lokalbehandle de metastatiske sites under fortsat TKI. Ved asymptomatisk systemisk progression kan man overveje at behandle med TKI "beyond progression" under tættere monitorering af sygdomsaktiviteten. Ved symptomatisk systemisk progression, kan en rebiopsi fra en progrederende metastase, være afgørende for det næste behandlingsvalg.

I det nedenstående gennemgås evidensen for den anbefalede behandling, målrettet den enkelte patients genomiske profil over tid.

Pallierende 1. linje onkologisk behandling af onkogen-dreven ikke-småcellet lungekræft

1. Patienter med inkurable pulmonale adenokarcinomer og NSCLC NOS samt enkelte udvalgte patienter med inkurabel pulmonal planocellulært karcinom bør udredes med et targeteret NGS-panel indeholdende retningslinjens beskrevne varianter.

Litteratur og evidensgennemgang

Ad. anbefaling 1

I tråd med ESMO guidelines anbefales det, på baggrund af velundersøgte targeterede behandlingsmuligheder, til patienter med NSCLC, at der udføres genetisk profilering både på diagnosetidspunkt af inkurabel NSCLC og ved progression under targeteret behandling.

Efter en national høring blandt patologer (DaLuPa) med særligt ansvar på lungecancer er der opnået nedenstående konsensus (april 2024).

Hvilke patienter

1) Diagnostik af inkurabel NSCLC af typen pulmonalt adenocarcinom eller NSCLC NOS (not otherwise specified) (alle patienter)
2) Diagnostik af inkurabel planocellulært carcinom og aldrig ryger (<15 pakkeår) eller alder <50 år.
3) Ved progression under behandling for onkogen-dreven NSCLC, udvalgte patienter (god AT, rimelig forventet restlevetid) med forventet behandlingskonsekvens ("tab" af primære onkogene driver/histologisk transformation og/eller nytilkomne targeterbare resistens varianter).

4) Ved progression under behandling for non-onkogen-dreven NSCLC - Udvalgte patienter (ganske få) hvor der mistænkes ny primær tumor / histologisk transformation.

Hvilke varianter

Følgende varianter bør undersøges, i tråd med ESMO guidelines, på både diagnostisk biopsi og ved progression under specielt onkogen-dreven behandling (se beskrivelser af resistensmekanismer under de enkelte varianters anbefalinger):

1. EGFR varianter (alle i exon 18-21 med beskrivelse af variant)
2. ALK fusioner (alle varianter med beskrivelse af fusionspartnere)
3. ALK varianter øvrige
4. ROS1 fusioner (alle varianter med beskrivelse af fusionspartner)
5. BRAF V600E
6. NTRK re-arrangementer
7. MET exon 14 skipping mutationer
8. MET varianter øvrige og amplifikationer
9. RET fusioner (alle varianter med beskrivelse af fusionspartnere)
10. KRAS G12C
11. ERBB2 mutationer og amplifikationer

Hvilket materiale

Sufficient og nok materiale er nødvendigt for at sikre muligheden for fuld genetisk profilering. Dette kan være udfordrende for de udredende afdelinger og patienterne. Re-biopsier grundet sparsomt materiale, dvs. en lav andel af tumor celler i biopsien, kan inducere en forsinkelse i udredningen og der skal derfor være fokus på at sikre sufficient materiale fra start af udredningsforløbet.

Biopsier af tumorvæv

Finnålsaspirater (fx EBUS) eller histologiske biopsier (GNB/endoskopiske) med sufficient materiale til genetisk profilering, bør anvendes.

OBS: vær opmærksom på, at der kræves koagelmateriale på cytologisk materiale for, at immunhistokemisk analyse for PD-L1 kan foretages.

Pleuravæske / Blod (ctDNA)

1. Pleuravæske

Pleuravæske kan anvendes, men vær opmærksom på, at der er tilstrækkeligt antal tumorceller til genetisk profilering, også RNA baseret NGS.

2. Blod

ctDNA – circulating tumor DNA

Indsamling af tilstrækkelige og gentagne vævsprøver kan have sin begrænsning i klinisk praksis. Derfor er en potentiel løsning på disse udfordringer at teste cirkulerende cellefrit tumor DNA (ctDNA) i plasma, som supplement til vævsbiopsier. Påvisningen af ctDNA i plasma skyldes at kræftsygdommen udskiller ctDNA i blodbanen (shedding tumor), men mængden af udskilt tumor-DNA kan variere fra tumor til tumor. I henhold til

ESMO guidelines, for patienter med fremskreden onkogen-dreven NSCLC, er der validerede og tilstrækkeligt følsomme ctDNA-tests, der kan bruges rutinemæssig i klinisk praksis. ctDNA-analyser kan med fordel bruges, når der er behov for gentagne analyser eller når vævsbiopsier ikke er mulige eller uhensigtsmæssige. Fortolkningen af ctDNA-resultater bør foregå i dialog med patolog og molekylær biolog.

Analyser på ctDNA er ikke fuldt implementeret i DK og er derfor ikke tilgængelige som standard i flere regioner. Dertil kan manglende fund at varianter undersøgt på ctDNA ikke anvendes til at udelukke tilstedeværelsen af en variant.

Andre eksempler på begrænsninger ved ctDNA-analyserne: 1) Manglende evne til at detektere fænotypiske ændringer (eksempel transformation til anden cancer). 2) Ikke alle NGS paneler kan identificere fusioner og kopiantalsændringer.

Hvilke metoder

Brug af multiplex DNA og RNA-baserede platforme (NGS) anbefales til undersøgelse for onkogen-dreven NSCLC. I tilfælde af sparsomt vævsmateriale, hvor validiteten af en NGS-analysen vil være tvivlsom kan der i stedet anvendes immunhistokemisk- eller FISH- analyse til detektion af ALK- eller ROS1-fusion, men i fald disse er positive bør der foretages rebioptering mhp. detektion af fusionspartneren ved NGS. Dertil er det vigtig at være opmærksom på at gen-deletioner og amplifikationer ikke kan detekteres med tilstrækkelig sikkerhed, hvis tumorprocenten i det foreliggende vævsmateriale er lav. I tråd med dette overvejes ved undersøgelse for cMET-amplifikation, immunhistokemisk undersøgelse, som i fald af høj og kraftig positivitet i tumorcellerne bør bekræftes af FISH-undersøgelse for cMET.

For ctDNA

TSO500 eller Oncomine Lung cfDNA panelet, anvendes på de centre der analyserer ctDNA i DK. I henhold til ESMO guidelines, kan validerede paneler bruges til at identificere targeterbare mutationer i rutinemæssig klinisk praksis, forudsat af begrænsningerne af assaysene tages i betragtning (for eksempel falske negative resultater), herunder testning for EGFR mutationer og ALK fusioner/mutationer [1a]. Testning for øvrige biomarkører har evidensgrad [1b] (MET exon 14 skipping, KRAS G12C, BRAF V600E, RET), [1c] (NTRAK 1/2/3), [2a] (MET amplifikation) og [2b] (BRBB2 og BRAF non-V600E) (1).

2. Patienter med aktiverende klassiske EGFR mutationer og performance status 0-3 kan tilbydes 1. linje behandling med osimertinib (A)

Litteratur og evidensgennemgang

Ad. anbefaling 2

EGFR muteret NSCLC ses i ca.15% af alle patienter diagnosticeret med inkurabel pulmonalt adenocarcinom, De hyppigste (klassiske) EGFR varianter er EGFR exon 19 deletion (45%) og EGFR L858R (40%). De resterende (sjældne) EGFR varianter (5%) er hyppigst repræsenteret af EGFR exon 20 insertion varianter. De sjældne EGFR varianter har variabel effekt af EGFR rettet behandling (2), se anbefaling 9-10 og anbefaling 18-19.

OSIMERTINIB

a. Patienter med aktiverende klassiske EGFR varianter (EGFR exon 19 deletion og EGFR L858R) tilbydes 1. linje behandling med osimertinib. Behandlingen fortsætter til systemisk progression (PD) eller uacceptabel toksicitet. Osimertinib er en 3. generations irreversibel EGFR-tyrosinkinase-inhibitor (TKI), der selektivt hæmmer begge ovenstående EGFR varianter.

Osimertinib er undersøgt i et dobbeltblindet fase 3, 1. linje studie FLAURA (3, 4)[1b]. Patienter med EGFR exon 19 deletion eller L858R blev randomiseret, 1:1, mellem standard TKI (gefitinib eller erlotinib) og osimertinib. Det var muligt for patienter, med EGFR T790M, i standard armen, at krydse over til osimertinib-armen ved progression. OS (38,6 mdr vs 31,8 mdr), PFS (18,9 mdr vs 10,2 mdr) og median varighed af respons (DOR) (17,2 mdr vs 8,5 mdr) var signifikant bedre for osimertinib-armen. Den median tid til respons var 6,1 uge (tidspunkt for første evaluering) og vidner om kort tid til effekt af osimertinib. Den sete mer-effekt for osimertinib var ens i alle subgrupper (alder, PD-L1 status (5)[1b], EGFR variant, CNS metastaser).

Bivirkninger

I FLAURA studiet sås ingen øget forekomst af ≥ grad 3 bivirkninger (42% versus 47%), sammenholdt med erlotinib/gefitinib, på trods af at osimertinib blev givet i længere tid (20,7 mdr. versus 11,5 mdr.). De hyppigste ≥ grad 3 bivirkninger under osimertinib er udslæt/tør hud (1%) og diarre (2%).

b. CNS metastasering

CNS metastaser hos patienter med EGFR-muteret NSCLC er associeret med dårligere prognose (6, 7) [4]. Seksten procent af patienterne udvikler cerebrale metastaser under behandlingen.

Patienter med CNS metastaser bør tilbydes osimertinib. Cerebral lokal behandling, up front, bør undgås.

I FLAURA studiet (3, 4) [1b] sås mindre CNS progression under osimertinib sammenholdt med erlotinib/gefitinib. PFS (15,2 mdr. vs 9,6 mdr.) var signifikant længere under osimertinib for patienter med CNS metastaser.

I AURA 3 studiet, randomiseret fase III (8)[1b], hvor patienterne blev behandlet med 2. linje osimertinib efter progression på 1./2. generations EGFR TKI sås en forbedret CNS ORR (70% versus 31%), CNS PFS (11,7 mdr. versus 5,6 mdr.) og CNS DOR (8,9 mdr. versus 5,7 mdr.) sammenholdt med kemoterapi (platin plus pemetrexed).

FLAURA 2 studiet undersøgte Osimertinib i kombination med kemoterapi (9)[1b]. Ubehandlede patienter med EGFR exon 19 deletion eller L858R blev randomiseret 1:1 i en open-label fase 3 undersøgelse mellem standard osimertinib versus osimertinib plus platin-kemoterapi plus pemetrexed. PFS (16,7 mdr vs 25,5 mdr) og DOR (15,3 mdr vs 25,5 mdr) var signifikant bedre med kombinationen osimertinib plus kemoterapi. Effekten sås i alle subgrupper, men specielt for patienter med *asymptomatiske og stabile* CNS metastaser (PFS: 13,8 mdr vs 24,9 mdr) og for patienter med EGFR L858R varianten (PFS: 13,9 mdr vs 24,7 mdr). De foreløbige OS data blev præsenteret på ASCO 2024: OS for kombinationen= NR, for osimertinib monoterapi=38,6 mdr.

Bivirkninger grad ≥3 var 64% for kombinationen vs 27% for osimertinib. SAE (alle) var 38% i kombinationsarmen vs 19% i osimertinib monoterapi-armen. De hyppigste bivirkninger var knoglemarvspåvirkning: 71% (kombinations-arm) vs 24% (osimertinib-arm). Der var ingen forskel i graden af pneumonitis mellem de to arme (3-4%).

Kombinationen osimertinib og kemoterapi er FDA godkendt, men ikke EMA godkendt og kan derfor aktuelt ikke anbefales.

BLOOM studiet (fase 1 studie) (10)[4] undersøgte effekten af højdosis osimertinib (160 mg) til patienter med meningeal karcinomatose. I studiet blev patienterne behandlet med osimertinib i dobbelt dosis (160 mg) og man opnåede ORR 40%, DOR 8,3 mdr. og OS 11 mdr. Der blev ikke rapporteret en øget toksicitet.

MR cerebrum screening under osimertinib (patienter uden cerebrale metastaser på diagnosetidspunkt).
ESMO og NCCN guidelines anbefaler behandling af asymptomatisk oligoprogression under fortsat osimertinib. Man kan derfor overveje at screene patienterne for cerebrale metastaser under behandlingsforløbet, for at behandle asymptomatisk oligoprogression intracerebralt under osimertinib. Der foreligger ingen sikker evidens (kun retrospektive opgørelser) for at behandling af oligoprogression, intrakranielt, under osimertinib forbedrer patienternes OS.

c. Ældre patienter
Ældre patienter (≥65 år) blev inkluderet i FLAURA studiet og der var ingen forskel i effekt i subgruppe analyserne i alder (≥65 år vs <65 år) (3, 4) [1b].

Der findes et enkelt japansk fase II studie (SPIRAL) (11) [2b] der undersøger 1. linje osimertinib til patienter >75 år. Studiet rapporterede: ORR 78,9% og mPFS 15,9 mdr. Studiet opnåede dog ikke sit primære endepunkt (1 års PFS rate). Studiets beskrevne bivirkninger ≥ grad 3: udslæt 5%. Any grad pneumonitis 17,5%.

Et andet, japansk fase II studie (12) [2b] viser ORR for patienter >75 år (58,3%) for 2. linje osimertinib efter 1./2. generations TKI og EGFR T790M variant. PFS blev ikke rapporteret i artiklen. Studiet beskriver bivirkninger ≥grad 3: Diare: 2,8 %, udslæt 0% og pneumonitis 6 %.

Produktresumeet for osimertinib beskriver på baggrund af ADURA, FLAURA og AURA3 studierne, en øget forekomst af ≥ grad 3 bivirkninger (13% vs 8%)) for patienter ≥65 år. Der var ikke forskel på typen af bivirkninger.

d. Patienter med PS ≥ 2
ESMO guidelines anbefaler EGFR TKI til patienter i denne patientgruppe på baggrund af ORR, dybden af respons og på baggrund af håndterbare bivirkninger (13) [5].

Denne patientgruppe blev ikke inkluderet i FLAURA studiet. Der findes ingen 1. linje prospektive studier der undersøger effekten af osimertinib til denne patientgruppe.

ERLOTINIB / AFATINIB / GEFITINIB

Som alternativ til osimertinib kan 1./2.-generations TKIerne: erlotinib eller gefitinib overvejes (f.eks. ved ikke håndterbare bivirkninger til osimertinib). Afatinib er ikke en "hyldevare" i DK, der skal ansøges om tilladelse til udlevering i lægemiddelstyrelsen.

Erlotinib har vist en signifikant bedre ORR (58% versus 15%) og PFS (9,7 mdr. versus 5,2 mdr.) i et europæisk randomiseret fase 3 studie (14)[1b] sammenholdt med kemoterapi (cisplatin plus docetaxel), 1. linje behandling af patienter med klassisk EGFR muteret NSCLC. De hyppigste ≥ grad 3 bivirkninger til erlotinib er udslæt (13%), diare (5%) og forhøjet lever-aminotranferase-forhøjelse (2%).

Gefitinib har vist en signifikant bedre ORR (73,7% versus 30,7%) og PFS (10,8 mdr. versus 5,4 mdr.) i et japansk randomiseret fase 3 studie (15) [1b] sammenholdt med kemoterapi, 1.-linje behandling af patienter med klassisk EGFR muteret NSCLC. De hyppigste ≥ grad 3 bivirkninger til gefitinib er udslæt (5,3%), nedsat appetit (5,3%) og forhøjet lever-aminotranferase-forhøjelse (26,5%).

Afatinib har vist en signifikant bedre ORR (66,9% versus 23,0%) og PFS (11,0 mdr. versus 5,6 mdr.) i LUX-Lung 6 studiet (16) [1b], et randomiseret fase 3 studie sammenholdt med kemoterapi (cisplatin plus gemcitabin), førstelinje behandling til patienter med klassisk EGFR muteret NSCLC. De hyppigste ≥ grad 3 bivirkninger til afatinib er udslæt (14,6 %), diare (5,4%) og stomatitis/mucositis (5,4%).

Ingen af studierne har vist forbedret OS, formentlig grundet at et større antal patienter i kemoterapiarmen efterfølgende blev behandlet med de undersøgte TKIer (17-19) [1b].

En metaanalyse (20) [1a] sammenholdt effekten og bivirkningsprofilerne for erlotinib, gefitinib og afatinib. Analysen blev baseret på 8 randomiserede studier og 82 cohorte studier. Erlotinib og gefitinib viste ens data for PFS og ORR uden signifikant variation i effekt mellem etnicitet, linje behandling og forekomst af cerebral metastaser. Afatinib havde den samme effekt som gefitinib og erlotinib,1. linje behandling. Gefitib blev beskrevet med mere leverpåvirkning, men totalt færre ≥3 bivirkninger.

3. Patienter med ALK translokation og performance status 0-3 kan tilbydes 1. linjebehandling med ALK-TKI (brigatinib, alectinib eller lorlatinib) (A)

Litteratur og evidensgennemgang

Ad. anbefaling 3

ALK translokeret NSCLC ses i 4-6% af alle patienter diagnosticeret med inkurabel pulmonalt adenocarcinom (21). Den hyppigste fusions partner er EML4 (85%). For ALK-EML4 eksisterer der 12 forskellige varianter, hvoraf varianterne 1 og 3 er de hyppigste. Varianterne er associeret med forskellig følsomhed over for ALK-TKIer og de udvikler forskellige resistensmekanismer (21).

Alectinib og brigatinib er godkendt af MR som første linje behandling af ALK translokeret pulmonalt adenocarcinom. Lorlatinib er godkendt som både første og senere linje behandling. Af rent økonomiske grunde og uden hensyn til ALK varianten, anbefaler MR siden 01.03.2024 brigatinib. Man skal dog være opmærksom på at de sjældne ALK varianter ikke er undersøgt i studierne af brigatinib og effekten for disse varianter kan derfor være usikker.

ALECTINIB

Alectinib er en 2. generations ALK-TKI og blev sammenlignet med crizotinib i fase 3 ALEX studiet hos behandlings naive patienter (22) [1b]. Studiet har vist større effekt af alectinib med hensyn til 12-måneders events-fri rate, 68,4 % med alectinib vs. 48,7 % med crizotinib. PFS var 25.7 mdr for alectinib og 10.4 mdr for crizotinib. Intrakraniel respons rate var 81% for alectinib versus 50% for crizotinib. Opdateret analyse (23)[1b] efter længere follow-up viste median PFS 34.8 mdr for alectinib versus 10.9 mdr for crizotinib. Intrakraniel respons - målt hos en mindre gruppe af patienter med målbare hjernemetastaser - var 81% for alectinib og 50% for crizotinib. De hyppigst rapporterede bivirkninger var kvalme (15.8 % med alectinib versus 49.7 % med crizotinib), øget alanintransaminase niveau (33.1 % med alectinib versus 17.1 % med crizotinib) og diarré (13.2 % med alectinib versus 46.4 % med crizotinib). Bivirkninger, som førte til behandlingsophør var: ALAT forhøjelse (1.3% med alectinib og 6.0% hos crizotinib) samt pneumonitis (0.7% med alectinib og 3.3% med crizotinib)

BRIGATINIB

Brigatinib er en 2. generations ALK-TKI, sammenlignet med crizotinib i et fase 3 studie, 1. linje (24)[1b]. Median PFS var 24.0 mdr for brigatinib og 11.0 mdr for crizotinib. De hyppigste bivirkninger var diarre (52% med brigatinib og 56% for crizotinib), øget kreatinin kinase (46% med brigatinib og 17% med crizotinib), hoste (35% med Brigatinib og 20% med crizotinib), hypertension (32% med Brigatinib og 8% med crizotinib) og kvalme 30% for brigatinib og 58% for crizotinib). 3-års PFS-raten var 43% for brigatinib og 19% for crizotinib. Brigatinib viste intrakraniel aktivitet: median intrakraniel DOR var 33.2 mdr. for brigatinib og 13.8 mdr. for crizotinib (25) [1b]. Intrakraniel respons - målt hos en mindre gruppe af patienter med målbare hjernemetastaser – var 77.8% for brigatinib og 26.1% for crizotinib.

LORLATINIB

Lorlatinib er en 3. generation ALK-TKI. Fase 3 Crown studiet sammenlignede lorlatinib med crizotinib i første linje. Studiet viste: median PFS for lorlatinib var NR og median PFS for crizotinib var 9.3 mdr (26) [1b]. Der blev observeret en signifikant intrakraniel ORR 82% for lorlatinib versus 23% for crizotinib. 3-års PFS var 64% for lorlatinib og 19% for crizotinib. Hos patienter uden hjernemetastaser havde én (1 %) i Lorlatinib-gruppen, og 25 (23 %) i crizotinib-gruppen intrakraniel progression. De hyppigste bivirkninger under behandling med lorlatinib var hyperkolesterolæmia 82.4% (13.9% grad 3), hypergliceridemia 60.7% (13.2% grad 3), ødem 51.2% (2.4% grad 3), perifer neuropati 43.7 % (2.4% grad 3) samt kognitiv påvirkning 23.1% (1.7% grad 3) (27)[1b]. Behandling med statiner anbefales ved første tegn på forhøjet kolesterol og/eller triglyceridniveauer. Pravastatin eller rosuvastatin bør være første valg, baseret på deres lave involvering med CYP450-enzymsystemet. Ved manglende effekt kan tillæg af fibrater være nødvendig.

BRIGATINIB VERSUS ALECTINIB VERSUS LORLATINIB

Brigatinib og alectinib er generelt ligestillet, men med lidt forskellig bivirkningsprofil og effekt afhængig af variant. For EML4-ALK variant 3 ses ORR for brigatinib 91% versus 68% for alectinib (23)[1b]. Ydermere, hos cirka 10 % af patienter med andre end EML4 fusion partneren (for eksempel STRN, PLEKHH2, KANK1), er der kun rapporteret respons for alectinib (28-30)[4].

Derudover bør patientens præferencer også tages i betragtning –under alectinib skal der indtages 4 tabletter 2 gange i døgnet; for brigatinib skal der indtages 1 tablet 1 gang i døgnet.

Lorlatinib (31) [2b] er især forbundet med signifikant længere PFS hos patienter med EML4-ALK variant 3. I modsætning til andre ALK-TKIer, har ko-mutation i TP53 mindre indflydelse på effekten af lorlatinib (32)[1b]. I patientgruppen med EML4-ALK variant 3 og koeksisterende TP53 mutation ses en mPFS 20 mdr. under lorlatinib. Derfor kan man overveje lorlatinib til patienter med massiv spredning til CNS, EML4-ALK variant 3 og ko-eksisterende TP53, som 1. linje behandling.

Patienter med PS ≥ 2

Patienter i PS3 var ikke inkluderet i fase 3 studierne (ALEX, ALTA-1L og CROWN). Sparsomme real-world data viser at disse patienter også profiterer af ALK-TKI, dog er effekten formentlig mindre end hos patienter i PS 0-2 (33)[2b].
Til patienter med PS ≥ 2 anbefaler ESMO og NCCN guidelines, ALK TKI. Det er vurderet, at data fra EGFR studier, der har vist høj ORR, håndterbare bivirkninger og bedring af PS, kan extrapoleres til andre onkogene drivere (13)[5].

Ældre patienter

Ældre patienter over 65 år kan behandlingen, ifølge produktresumeerne for ALK-TKIerne gives uden justering af dosis.

4. Patienter med ROS1 translokation og performance status 0-2(3) kan tilbydes 1. linje entrectinib, alternativt crizotinib (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Ad. anbefaling 4

Til patienter med ROS1 translokeret NSCLC og cerebrale metastaser overvejes entrectinib i 1. linje i tråd med NCCN guidelines. Til patienter uden cerebrale metastaser er crizotinib et alternativ til entrectinib.

ENTRECTINIB

Entrectinib er godkendt af MR og ligestillet med crizotinib til 1. linje behandling af ROS1 translokeret NSCLC på baggrund af en integreret analyse af tre fase 1-2 studier (34)[2b]. ORR var 77% og median DOR var 24,6 mdr. mPFS var 19,0 mdr. De hyppigste AEs grad 3-4 var vægtøgning (8%) og neutropeni (4%).

CNS metastasering

I et retrospektivt studie, der undersøgte patienter med ROS1 translokeret NSCLC i behandling med crizotinib, havde 36% hjernemetastaser på diagnosetidspunktet (35)[4]. For 47% af patienterne var CNS den første og eneste lokalisation for progression. Entrectinib har formentlig en bedre effekt i CNS end crizotinib (36)[4].

REPOTRECTINIB

Repotrectinib anbefales som mulig behandling, specielt for patienter med cerebrale metastaser, i ESMO og NCCN guidelines. Repotrectinib er ikke EMA godkendt. Se desuden under retningslinjens anbefaling 13.

CRIZOTINIB

I en opdateret analyse af fase 1 studiet PROFILE 1001 (37)[2b] undersøgte man effekten af crizotinib til ROS1 translokeret NSCLC patienter. ORR var 72% og median DOR 24,7 mdr. mPFS var 19,3 mdr og mOS 51,4 mdr. Dette førte til godkendelse af crizotinib til ROS1 translokeret NSCLC. De hyppigste AEs grad 3 var hypofosfatæmi (15%), neutropeni (9%), transaminase stigning (4%) og opkastninger (4%).

Ældre patienter

Ældre patienter over 65 år kan tilbydes behandlingen Ifølge produktresumeerne for entrectinib og crizotinib, kan behandlingen gives uden justering af dosis.

Patienter med PS ≥ 2

Til patienter med PS ≥ 2 anbefaler ESMO og NCCN guidelines ROS1 TKI. Det er vurderet, at data fra EGFR og ALK studier, der har vist høj ORR, håndterbare bivirkninger og bedring af PS, kan extrapoleres til andre onkogene drivere (13)[5].

5. Patienter med RET translokation og PS 0-2 kan tilbydes 1. linje platinholdig kemoterapi (B). Overvej selpercatinib efter godkendelse i regionale medicinudvalg (A)

Litteratur og evidensgennemgang

Ad. anbefaling 5

Patienter med aktiverende RET translokation kan tilbydes 1. linje behandling med platindublet kemoterapi, da selpercatinib endnu ikke er godkendt før platinbaseret kemoterapi af MR.

Selpercatinib er i en interim analyse af fase 3 studiet LIBRETTO-431 vurderet overfor platinbaseret kemoterapi +/- pembrolizumab i 1. linje hos patienter med avanceret RET-translokeret NSCLC (38)[1b]. Studiet viser en fordobling (24,8 versus 11,2 måneder) af median progressionsfri overlevelse for selpercatnib versus platinbaseret kemoterapi +/- pembrolizumab. Selpercatinib ORR er 84% versus kemoterapi, 65%. Den intrakranielle ORR er 82% versus kemoterapi+/-immunterapi, 58%. Mere end en tredjedel af patienterne opnår komplet respons intrakranielt.

De hyppigste RET fusionspartnere var KIF5B (45% af patienterne) og CCDC6 (10% af patienterne) og der var længere PFS ved selpercatinib behandling sammenlignet med kemoterapi uanset fusionspartner.

Selpercatinib er anbefalet som 1. linje behandling i ESMO og NCCN guidelines. På baggrund af LIBRETTO-431 studiet kan man overveje at ansøge det regionale medicinudvalg om tilladelse til 1. linje selpercatinib.

Bivirkninger
De hyppigste bivirkninger ved selpercatinib var forhøjet ASAT/ALAT, hypertension, diarré, ødem, mundtørhed, forhøjet bilirubin og forlænget QTc interval. Alvorlig og livstruende pneumonitis kan forekomme. Hyppigheden af grad 3 og derover bivirkninger var hyppigere for selpercatinib end for kemoterapi (70% vs 57%).

IMMUNTERAPI MONOTERAPI
Immunterapi monoterapi bør undgås til denne patient gruppe. Da RET varianten er sjælden er der begrænsede data tilgængelige. I IMMUNOTARGET studiet er ALK, ROS1 og RET analyseret som en samlet gruppe og der er for denne gruppe ikke set effekt af immunterapi som monoterapi (39).

Ældre patienter
Behandling med selpercatinib har vist effekt uafhængigt af alder og er generelt veltolereret hos patienter ≥65 år. Frekvensen af rapporterede bivirkninger er dog højere for stigende aldersgrupper; ≥65-74 år (58.0%), 75-84 år (62.5%) og ≥85 år (100.0%). Der er begrænsede data for patienter ≥75 år. (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/retsevmo-epar-product-information_en.pdf).

Patienter med PS ≥ 2
Til patienter med PS ≥ 2 anbefaler ESMO og NCCN guidelines, RET TKI. Det er vurderet, at data fra EGFR og ALK studier, der har vist høj ORR, håndterbare bivirkninger og bedring af PS, og kan derfor extrapoleres til andre onkogene drivere (13)[5].

Patienter i PS 0-2 blev inkluderet i LIBRETTO-001 og LIBRETTO-431 studierne, men meget få patienter var PS 2. Der foreligger ikke oplysninger om hvorvidt disse patienter har oplevet flere SAE.

6. Patienter med aktiverende BRAF V600E og performance status 0-2 kan tilbydes 1. linje behandling med kemoterapi +/- immunterapi i henhold til non-onkogendreven NSCLC retningslinjer (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Ad. anbefaling 6
Patienter med aktiverende BRAF V600E kan tilbydes 1. linje behandling med kemoterapi +/- immunterapi eller immunterapi monoterapi i henhold til non-onkogendreven NSCLC retningslinjer.

Man kan overveje at tilbyde 1. linje BRAF-/MEK rettet behandling (dabrafenib plus trametinib eller encorafinib plus binimetinib), til udvalgte patienter (ikke egnet til kemoterapi og/eller immunterapi) efter godkendelse af

afdelingsledelsen og evt. det regionale medicinudvalg. Prisen på nogle BRAF-/MEK inhibitorer er faldet til et niveau hvor det ikke altid er nødvendigt at ansøge det regionale medicinudvalg.

BRAF/MEK rettet behandling er anbefalet som 1. linje behandling i ESMO og NCCN guidelines.
I et fase 2 studie blev effekten af dabrafenib plus trametinib undersøgt i BRAF V600E muterede NSCLC patienter, der ikke tidligere havde modtaget behandling (kohorte C) (40)[2b]. I studiet var ORR 64% og median DOR 10,4 mdr. mPFS var 10,9 mdr. og mOS 24,6 mdr. De hyppigste grad 3-4 AEs var pyreksi (11%), ALAT stigning (11%), hypertension (11%) og opkastninger (8%).

I en opdateret 5-års opgørelse (41)[2b] var mPFS uændret 10,8 mdr. og mOS var 17,3 mdr. for denne kohorte af patienter. Forfatterne konkluderede, at behandling med dabrafenib plus trametinib har betydelig klinisk effekt og en tolerabel bivirkningsprofil uagtet om gives i 1. linje (kohorte C) eller i senere linjer (kohorte B).

Effekten af encorafenib og binimetinib for BRAF V600E muterede NSCLC patienter blev undersøgt i fase 2 studiet PHAROS (42)[2b]. Både ikke-tidligere behandlede patienter og patienter, der havde modtaget 1. linje behandling med platinbaseret kemoterapi plus/minus immunterapi var inkluderet. Man fandt ORR på 75% og median DOR kunne ikke estimeres (data umodne) for den behandlingsnaive gruppe vs ORR på 46% og median DOR 16,7 mdr. for gruppen af tidligere behandlede patienter. mPFS kunne ikke estimeres (umodne data) for de behandlingsnaive og var 9,3 mdr. for de tidligere behandlede. De hyppigste grad 3 AEs var ASAT stigning (7%) og ALAT stigning (5%).

7. Patienter med aktiverende MET exon 14 skipping varianter eller MET amplifikation performance status 0-2 kan tilbydes 1. linje behandling med kemoterapi +/-immunterapi i henhold til non-onkogen-dreven NSCLC retningslinjer (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Ad. anbefaling 7

Data for NSCLC-patienter, med METex14, behandlet med kemoterapi er begrænset. I en retrospektiv undersøgelse, var data tilgængelige fra 20 NSCLC-patienter, som havde modtaget forskellige typer kemoterapi og opnåede en PFS på 4,0 måneder og et OS på 9,5 måneder. Tolv af de 20 patienter, der fik Pemetrexed-baseret kemoterapi havde en ORR på 33,3 % (43)[2b]. I en anden retrospektiv undersøgelse, 3 af 11 patienter med NSCLC behandlet med kemoterapi opnåede en partiel respons (44)[2b]. Da disse data ikke er head-to-head sammenlignende, bør de fortolkes med forsigtighed og kan kun give en svag idé om, hvad der kan opnås med kemoterapi hos NSCLC-patienter med METex14.

Tepotinib eller Capmatinib (grundet deres intrakranielle effekt) kan overvejes i 1. linje til patienter med cerebrale metastaser efter godkendelsen af regionale medicinudvalg (45-48) [2b].

VISION er et fase 2 ikke-randomiseret studie hvor tepotinib viste ORR 56,1% for patienter med cerebrale metastaser, herunder for behandlingsnaïve 64.3%, og for tidligere behandlede 48.3%.

Tepotinib krydser blod-hjerne-barrieren og er aktiv i CNS (49) [2a].

Crizotinib kan, ligeledes, overvejes i 1. linje til patienter unfit for kemoterapi (se anbefaling 16).

IMMUNTERAPI MONOTERAPI

NSCLC-patienter med METex14 ser ud til at respondere mindre på immunterapi, men de rapporterede svarprocenter er inkonsistente (39). I henhold til NCCN guidelines 2024 (*https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf*), anbefales immunterapi som hovedregel ikke, ej heller til patienter med høje PD-L1-niveauer.

8. Patienter med aktiverende KRAS G12C og performance status 0-2 kan tilbydes 1. linje behandling med kemoterapi +/-immunterapi i henhold til non-onkogendreven NSCLC retningslinjer (A)

Litteratur og evidensgennemgang

Ad. anbefaling 8

Patienter med NSCLC og aktiverende KRAS G12C variant kan tilbydes 1. linje behandling med kemoterapi +/-immunterapi i henhold til non-onkogendreven NSCLC retningslinjer.

Immunterapi monoterapi er en mulighed til denne patientgruppe. I de retrospektive opgørelse af patienter med onkogen-dreven NSCLC behandlet med immunterapi monoterapi IMMUNOTARGET (39)[2b] og i Keynote 042 studiet (50) [1b] var der ingen forskel på ORR og mPFS mellem patienter med KRAS mutation og KRAS wild type. Immunotarget: 271 patienter med KRAS mutationer inkluderet. Man fandt ORR var 26% og mPFS var 2,5 mdr. mOS var 13,5 mdr. Keynote 042: mPFS 12 mdr for patienter med KRAS mutation.

9. Patienter med aktiverende EGFR exon20 ins / ERBB2 (HER2) /NTRK varianter og PS 0-2 kan tilbydes 1. linje behandling med platinbaseret kemoterapi (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Ad. anbefaling 9

EGFR exon 20 insertioner

Patienter med NSCLC og aktiverende EGFR exon 20 insertion kan tilbydes 1. linje behandling med platin-dublet kemoterapi som anbefalet i ESMO (13)[5] og NCCN guidelines 2024 (51)[5]. Man kan overveje platin-kemoterapi plus pemetrexed som fortrukne behandling på baggrund af bedre ORR (41% versus 19%) dog i små retrospektive opgørelser (52)[4]. Immunterapi monoterapi er ikke undersøgt i denne patientgruppe, men på baggrund af realworld-data og retrospektive opgørelser (53, 54)[4] bør immunterapi nok undgås.

Samlet set udgør EGFR exon 20 ins, 4-12% af alle EGFR varianter. De er en heterogen gruppe, med varierende effekt af EGFR rettet TKI (55, 56). De specifikke EGFR exon 20 insertion varianter: p.V769_D770 insX. (24,6%), p.D770_N771 insX (25,5%) og p.H773_V774 insX (22,6%) er typisk resistente overfor de klassiske EGFR TKIer. Platin-baseret kemoterapi til denne type varianter har effekt, men den er begrænset:

ORR 23-29% og PFS 3,4-6,9 mdr. (57)[3a]. Der er et stort behov for nye behandlingsmuligheder til denne patientgruppe.

Varianten EGFR p.A763_Y764insFQEA (4-6% af alle EGFR exon 20 ins varianter) for et protein beliggende i helix regionen har en lignende struktur som de klassiske EGFR varianter og er den eneste EGFR exon20 insertion, som responderer på 1. 2. og 3. generation EGFR-TKI (58)[4]. Case rapports har vist effekt af EGFR TKIer, også osimertinib (ORR 50%) (58, 59) [4]. På den baggrund kan man overveje at tilbyde 1. linje osimertinib til denne variant under tæt responsmonitorering.

ERBB2(HER2) mutation

For beskrivelse af ERBB2 varianter / HER2 –se anbefaling 18.
Der ingen, i EMA, godkendte HER-rettede TKI, antistoffer eller ADCer, som 1. linje behandling af ERBB2 (HER2) muteret / amplificeret / eller for overekspression af HER2 receptoren i NSCLC. Derfor behandles, denne patientgruppe, i henhold til anbefaling for pallierende 1. linje behandling til patienter med non-onkogen-dreven pulmonalt adenocarcinom. I henhold til ESMO konsensus rapport for HER2 NSCLC (60)[5] ses begrænset effekt af kemoterapi +/- immunterapi til denne patientgruppe og patienterne bør derfor tilbydes inklusion i danske studier, hvis muligt.

NTRK fusion

Patienter med NSCLC og NTRK fusion kan tilbydes 1. linje behandling med platin-dublet kemoterapi som anbefalet i ESMO guidelines (13) [5].

Man kan overveje at tilbyde NTRK-rettet behandling i 1. linje, til udvalgte patienter (ikke egnet til kemoterapi, med spredning til CNS) efter godkendelse i regionale medicinudvalg. I NCCN guidelines 2024 er NTRK-rettet behandling den foretrukne første linje behandling (51) [5].

NTRK fusioner er sjældne (<0,1% af NSCLC) og der er derfor begrænsede data. Der foreligger ikke data på første linje NTRK-rettet behandling med entrectinib og larotrectinib. Begge behandlinger er godkendt af EMA til NTRK fusioneret NSCLC, på baggrund af basket trials.

Entrectinib er undersøgt i fase 1 og 2 basket-studierne ALKA-372, STARTRK-1 og STARTRK-2 og opdaterede data fra disse studier er publiceret i 2022 (61)[2b]. Ud af 121 inkluderede patienter, havde 22 NSCLC. ORR var 64% med mDOR på 19,9 måneder og mPFS på 14,9 måneder. Entrectinib var i studiet effektivt intrakranielt med ORR på 63,6% hos patienter med CNS metastaser ved baseline (blandede diagnoser).

Larotrectinib er undersøgt i NTRK-fusioneret NSCLC ved poolede resultater fra 2 fase 1/2 basket trials (20 patienter) (62)[2b]. ORR var 73%, mDOR var 33,9 måneder, PFS 35,4 måneder og OS 40,7 måneder. 10/20 patienter havde CNS metastaser ved baseline og hos disse patienter var den intrakranielle ORR 63%.

Se i øvrigt under anbefaling 18.

10. Patienter med aktiverende øvrige sjældne EGFR varianter og PS 0-2 kan tilbydes 1. linje behandling med osimertinib (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Ad. anbefaling 10

Patienter med sjældne EGFR varianter kan tilbydes 1. linje osimertinib i henhold til ESMO og NCCN guidelines. Afatinib er også anbefalet af de to guidelines, men er ikke tilgængelig i DK uden forudgående ansøgning ved lægemiddelstyrelsen.

De sjældne EGFR varianter udgør 10-14% af alle EGFR varianter. De hyppigste af de sjældne EGFR varianter er EGFR exon 20 insertion (5%) (se separat anbefaling 9), EGFR exon 18 G719X, EGFR exon 20 S768I og EGFR exon 21 L861Q. Cirka 14% af de sjældne EGFR varianter ses sammen med en anden samtidig EGFR variant (63) uden at det ser ud til at have betydning for effekten af osimertinib.

Der foreligger 3 fase II studier der undersøger effekten af EGFR rettet TKI (osimertinib eller afatinib) til ovenstående sjældne varianter. Patientantallet er begrænset pga. de sjældne forekomster og et af studierne måtte ophøre inklusionen grundet for langsom rekruttering.

Single-arm fase II studierne (64, 65) [2b] undersøgte effekten af osimertinib til 17 og 37 patienter med EGFR varianterne: EGFR exon 18 G719X, EGFR exon 20 S768I og EGFR exon 21 L861Q. Studierne viste følgende effektdata: ORR 47-50%, PFS 8,2-10,5 mdr., DOR 8,7-11,2 mdr. og OS 13,8 mdr.

UNICORN studiet er ligeledes et fase II (66) [2b], single-arm studie, der undersøgte effekten af osimertinib til 40 patienter med sjældne EGFR varianter med lignende effekt, ORR 55%, PFS 9,4 mdr. og DOR 22,7 mdr. En fjerdel af patienterne havde cerebrale metastaser: Intra-kraniel ORR: 100%. Effekten beskrives afhængig af EGFR varianten: G719: PFS 5,1 mdr., L861Q: PFS 22,7 mdr., S768I: PFS 9,4 mdr. Subgruppe analyserne er dog baseret på få patienter og dermed usikre.

Der er desuden foretaget en post-hoc analyse af LUX-lung 2/3/6 studierne (fase II og randomiseret fase III) som undersøgte effekten af afatinib til patienter med EGFR muteret NSCLC. Post-hoc analysen viste for patienter med de sjældne varianter (EGFR exon 18 G719X, EGFR exon 20 S768I og EGFR exon 21 L861Q) ORR 56%-100%, PFS 10,7 mdr. og OS 19,4 mdr.

Bivirkningerne beskrevet i ovenstående osimertinib studier stemte overens med bivirkningerne under osimertinib til patienter med de klassiske EGFR varianter.

Pallierende 2. linje onkologisk behandling af onkogen-dreven ikke-småcellet lungekræft

11. Patienter med aktiverende klassiske EGFR mutationer og performance status 0-2 og systemisk progression (efter re-biopsi) kan tilbydes 2. linje behandling med platin-baseret kemoterapi (A)

Litteratur og evidensgennemgang

Ad. anbefaling 11

Alle patienter med EGFR muteret lungecancer vil på et tidspunkt udvikle resistens overfor 1. linje osimertinib. Måden hvorpå sygdommen udvikler resistens er forskellig fra patient til patient (66). Det anbefales, som i ESMO guidelines, at behandle resistensudviklingen på baggrund af progressionsmønstret og symptomer. Man skal være opmærksom på at sygdommen til tider kan have et rapidt progredierende forløb i forbindelse med resistensudvikling. Omvendt kan udvalgte patienter fortsat have klinisk effekt af osimertinib på trods af billeddiagnostisk progression (behandling beyond progression).

ASYMPTOMATISK PROGRESSION

Det anbefales som i ESMO og NCCN guidelines at fortsætte osimertinib under tæt monitorering.

OLIGOPROGRESSION

En femtedel af patienter oplever progression i enkelte metastaser (≤3) under osimertinib -oligoprogression (66).

I henhold til ESMO og NCCN guidelines kan man overveje at tilbyde patienterne lokalbehandling mod oligoprogredierende sites under osimertinib.

SYSTEMISK PROGRESSION

Godt halvdelen af patienterne som progredierer under osimertinib oplever systemisk progression (>3 progredierende metastaser) (69). Resistensmekanismerne under osimertinib er mange. Det anbefales at udvalgte patienter (relevant restlevetid, AT og performance status) med systemisk progression får foretaget en re-biopsi (gerne fra progredierende metastase) for at udelukke transformation til anden histologi (SCLC eller planocellullært karcinom). Biopsien bør desuden analyseres med et bredt NGS panel for at undersøge for erhvervede targeterbare resistensmutationer.

a. Histologisk transformation

Femten procent af patienterne i progression udvikler en histologisk transformation til SCLC. Specielt patienter med co-mutationer i TP53 og RB1 har en øget risiko for denne transformation (67)[3a]. Behandlingen vil i dette tilfælde være carboplatin og etoposid.

Ved histologisk transformation til planocellulært carcinom behandles patienten efter vanlige 1. linje retningslinjer for denne patientgruppe.

b. Targeterbare resistensmekanismer

Patienter med erhvervede resistensvarianter bør tilbydes inklusion i post-EGFR-TKI-protokoller, hvis muligt. Langt de fleste patienter med systemisk progression bør tilbydes platinbaseret kemoterapi.

Såfremt der ved rebiopsi findes targeterbare resistensmekanismer kan man overveje at behandle resistensmekanismerne som monoterapi eller under fortsat osimertinib (kombinations-TKI). På baggrund af den begrænsede evidens (se nedenstående) for effekt, kan denne behandling ikke anbefales uden for kliniske forsøg.

Resistens-mekanismerne under osimertinib er opsummeret i 3 review-artikler fra 2023 (67-69) og desuden undersøgt i AURA 3 studiet (70)[1b]. De hyppigste targeterbare varianter som er associeret med resistensudvikling under osimertinib er off-target varianter, altså genetiske ændringer for proteiner uden for EGFR signalvejen.
I denne anbefaling beskrives kun varianter undersøgt i kliniske studier. MET amplifikation, som resistens-mekanisme, er bedst undersøgt. Se desuden under anbefaling 18 (HER2/ERBB2).

MET amplifikation

MET amplifikation er årsag til 7-15% af resistensmekanismerne (70-72).

INSIGHT studiet (71) [2b] undersøgte effekten af gefitinib plus tepotinib over for kemoterapi til patienter i progression under 1. linje 1./2. generations EGFR-TKI (14 patienter med MET amplifikation): ORR 67% vs 43%, PFS 16,6 mdr. versus 4,2 mdr. og OS 37,3 mdr. vs 13,1 mdr. De rapporterede hyppigste grad 3 eller der over bivirkninger var: Diare (8,3%) og amylase/lipase forhøjelse (33,3%).

TATTON studiet (fase 1b studie) (72) [3b] undersøgte effekten af kombinationen osimertinib plus MET inhibitoren savolitinib til samme patient population (B1: patienter i progression på 3. generations TKI) og viste ORR på 33%, PFS på 5,5 mdr. og DOR 9,5 mdr. Over halvdelen af patienter oplevede grad ≥3 bivirkninger. De hyppigste bivirkninger (alle grader) var kvalme (52%) og perifere ødemer (36%). Savolitinib er ikke EMA godkendt.

MD Andersson Cancer Center publicerede, i 2023, en samlet case report for patienter der modtog MET rettet behandling (crizotinib, capmatinib, savolitinib eller tepotinib) plus osimertinib efter progression på osimertinib (dvs. 2-3. linje) (73) [4]. ORR var 47% og median tid i behandling var 27 måneder for 17 patienter med evaluerbar sygdom. I dette studie blev der retrospektivt rapporteret acceptabel toksitet, dog blev der rapporteret en øget opmærksomhed på pneumonitis specielt hos patienter der tidligere har modtaget immunterapi.

Real-world data af danske patienter (case series) viser at kombination af EGFR-TKI med Crizotinib kan resultere i PFS mellem 3-19 mdr. afhængig af øvrige molekylære ko-alterationer (74) [4].

MARIPOSA-2 studiet (75) [1b] er et fase III, 3-armet studie, der undersøger effekten af amivantamab (bispecifikt antistof rettet mod både EGFR og MET) plus lazertinib (EGFR inhibitor) plus platin kemoterapi

versus kemoterapi alene eller kemoterapi plus amivantamab, 2. linje behandling efter osimertinib. Studiet viste signifikant bedre ORR (64%/63% vs 36%) i amivantamab armene vs kemoterapi armen. Det samme gjorde sig gældende for både PFS (6,3/8,2 mdr versus 4,2 mdr) og CNS PFS (12,8/12,5 mdr versus 8,3 mdr). Der blev set flere bivirkninger i amivantamab-armene sammenholdt med kemoterapi: SAE (alle) 32-52% vs 20%. Bivirkninger grad ≥3: 72-92% vs 48%. De hyppigste bivirkninger var knoglemarvspåvirkning. En øget risiko for VTE blev observeret for amivantamab armene 10%-22% vs 5%. Behandlingen ophørte hos 10-22% vs 4% af patienterne.

Kombinationsbehandlingen amivantamab/kemoterapi er ikke EMA godkendt.

Amivantamab monoterapi er ikke godkendt, af EMA, til klassiske EGFR varianter eller MET varianter (begrænset evidens) og kan derfor ikke anbefales som 2. linje behandling til de klassiske EGFR varianter udenfor kontrollerede forsøg.

c. Kemoterapi under fortsat osimertinib

Der foreligger ingen prospektive studier der undersøger effekten af fortsat osimertinib tillagt kemoterapi ved resistensudvikling under osimertinib.
Et enkelt studie har undersøgt fortsat gefitinib ved progression tillagt kemoterapi: IMPRESS studiet (fase II) (76)[2b] undersøgte effekten af gefitinib tillagt kemoterapi ved progression under 1. linje gefitinib over for kemoterapi alene. Studiet viste ingen forbedret PFS eller OS ved kombinationen. Studiet viste flere ≥3 bivirkninger: 51% versus 25%.

FLAURA 2 studiet (9) [1b] undersøgte effekten af Osimertinib i kombination med kemoterapi, **1. linje** behandling. Ubehandlede patienter med EGFR exon 19 deletion eller L858R blev randomiseret 1:1 i en open-label fase 3 studie mellem standard osimertinib versus osimertinib plus platin-kemoterapi plus pemetrexed. Osimertinib i kombination med kemoterapi 1. linje er signifikant bedre for PFS (25,5 mdr. versus 16,7 mdr.) og DOR (25,5 mdr. versus 15,3 mdr.). Effekten sås i alle subgrupper, men specielt for patienter med asymptomatiske og stabile CNS metastaser (PFS: 13,8 mdr vs 24,9 mdr) og for patienter med EGFR L858R varianten (PFS: 13,9 mdr vs 24,7 mdr). De foreløbige OS data blev præsenteret på ASCO 2024: OS for kombinationen= NR, for osimertinib monoterapi=38,6 mdr. Bivirkninger grad ≥3 var 64% for kombinationen vs 27% for osimertinib. SAE (alle) var 38% i kombinationsarmen vs 19% i osimertinib monoterapi-armen. De hyppigste bivirkninger var knoglemarvspåvirkning: 71% (kombinations-arm) vs 24% (osimertinib-arm). Der var ingen forskel i graden af pneumonitis mellem de to arme (3-4%).

En ESMO expert concensus rapport fra 2022 (2) [5] anbefaler kombinationen osimertinib plus kemoterapi til patienter med ekstra-kraniel progression under osimertinib og samtidig stabile asymptomatiske cerebrale metastaser.

Kombinationen Osimertinib plus kemoterapi er ikke EMA godkendt.
På DOLG mødet den 11/6 2024 blev tillæg af kemoterapi til osimertinib i forbindelse med progression under osimertinib drøftet. Det blev besluttet, på baggrund af manglende evidens, ikke at anbefale kombinationen som 2. linje behandling. Derfor kan det ikke anbefales at fortsætte osimertinib under tillæg af kemoterapi, ved

progression på osimertinib. DOLG anbefaler, i henhold til NCCN guidelines, til udvalgte patienter, der progredierer intracerebralt under 2. linje kemoterapi, at overveje tillæg af osimertinib som reinduktion.

e. Immunterapi til patienter med EGFR muteret sygdom

Aktuelt er der ingen sikker evidens for at kombinationen kemoterapi plus immunterapi, 2. linje behandling efter EGFR TKI er bedre end kemoterapi alene. Meget tyder på at immunterapi i kombination med EGFR TKI eller sekventielt (EGFR TKI efter immunterapi) resulterer i alvorlige bivirkninger, specielt interstitiel lungesygdom og leverpåvirkning. Derfor kan immunterapi hverken i kombination eller som monoterapi til EGFR muteret NSCLC ikke anbefales som næste linje behandling efter osimertinib.

Immunterapi kombineret med kemoterapi

Der foreligger 4 fase III studier der undersøger effekten af kemoterapi i kombination med PD-L1 inhibitor, 2. linje behandling efter progression under EGFR TKI: IMpower 150, Orient-31, CheckMate 722 og Keynote-789. Ingen af studierne har vist en signifikant forbedret ORR, PFS eller OS ved at kombinere immunterapi med kemoterapi hos patienter i progression efter EGFR TKI.

IMpower 150 (77) [1b] er et fase 3, 3-armet studie: Atezolizumab plus bevacizumab plus platin-dublet kemoterapi (ABP) versus atezolizumab plus platin-dublet (AP) versus bevacizumab plus platin-dublet (BP). I en subgruppe analyse for 124 patienter (78 patienter, tidligere EGFRTKI) med EGFR varianter fandt man ingen forskel i effekt mellem atezolizumab plus platin-dublet (AP) versus bevazizumab plus platin-dublet (BP). OS var numerisk bedre i Atezolizumab plus bevacizumab plus platin-dublet kemoterapi (ABP) 27,8 versus 18,1 mdr. (AP) versus 14,9 (BP). Studiet havde ikke power til disse subgruppe analyser.

Kombinationen ABP anbefales i ESMO guidelines, men ikke af NCCN guidelines.

Orient-31 (78) [1b] er et kinesisk fase III, 3-armet studie, der undersøger effekten af VEGF inhibitor plus PD-1 inhibitor plus kemoterapi over for kemoterapi alene eller kemoterapi plus immunterapi. Der var ingen signifikant forskel i OS mellem de 3 behandlingskombinationer.

Chekmate-722 (79) [1b] er et fase III, 2-armet studie der undersøgere effekten af nivolumab plus platin-dublet kemoterapi over for platin-dublet kemoterapi hos 270 patienter. Studiet måtte stoppe før fuld inklusion af beregnede antal patienter (500) pga. corona-pandemien. Studiet viste ingen signifikant forskel i ORR (31% versus 27%), PFS (5,6 mdr. versus 5,4 mdr) eller OS (19,4 mdr. versus 15,9 mdr.).

Keynote-798 (LBA ASCO 2023) [1b] er et fase III, 2-armet studie der undersøgte effekten af pembrolizumab i kombination med platin-dublet kemoterapi over for platin-dublet kemoterapi alene. Studiets resultater blev præsenteret på ASCO 2023 for 492 patienter. Studiet fandt ingen signifikant forskel i ORR, PFS eller OS. Den manglende effekt var uafhængig af PD-L1 status.

Immunterapi kombineret med EGFR TKI

Kombinationen EGFR TKI plus immunterapi er undersøgt i en række fase I/II studier (80-85) [3b]. Alle studierne rapporterede betydelige bivirkninger, specielt interstitiel lungesygdom / pneumonitis, leverpåvirkning og gastrointestinale bivirkninger. Studierne stoppede før tid pga. den sete øget toksitet. Derfor anbefales det ikke at kombinere immunterapi med TKIs.

Immunterapi monoterapi

Immunterapi monoterapi til patienter med EGFR TKI resistens kan som hovedregel ikke anbefales pga. manglende evidens for effekt.

Et fase II studie (86) [2b], undersøgte effekten af pembrolizumab til TKI naïve patienter med avanceret EGFR muteret NSCLC, PD-L1 ≥ 1% (≥50 % hos 74% af patienterne). Studiet stoppede tidligt pga. manglende effekt.

Et randomiseret fase II studie (87) [2b] undersøgte effekten af nivolumab over for platin-dublet kemoterapi til patienter resistente overfor EGFR TKI. Hundrede-to patienter blev inkluderet og studiet viste signifikant forbedret PFS til fordel for kemoterapi-armen (PFS 1,7 mdr. (nivo) versus 5,6 mdr. (kemo)) uafhængig af PD-L1 status. Der var ingen forskel i OS.

IMMUNOTARGET (39) [2a] studiet er en retrospektiv opgørelse af immunterapi monoterapi til patienter med onkogen-dreven NSCLC (125 patienter med EGFR mutation). I dette studie beskrives ORR 12%, PFS 2,1 mdr. og OS 10,0 mdr. for patienter med EGFR muteret NSCLC. Der var ingen korrelation til rygestatus eller tidligere behandling. Af patienter med EGFR mutation udtrykte 3,5% PD-L1 ≥50%. PFS var associeret med PD-L1 status: PD-L1 ≥1%: 2,8 mdr. versus PD-L1< 1%: 1,7 mdr.

12. Patienter med ALK translokation og performance status 0-2(3) og systemisk progression (efter rebiopsi), kan tilbydes 2.-3. linje behandling med lorlatinib eller kemoterapi (A/B)

Litteratur og evidensgennemgang

Ad. anbefaling 12

Alle patienter vil på sigt udvikle resistens overfor ALK TKI (21) [1a]. Resistensmekanismerne klassificeres efter om de skyldes en ændring i selve ALK genet (on-target) eller om de skyldes en ændring i gener associeret med signalvejene uafhængige af ALK (off-target) eller histologisk transformation (88)[2b].

Ved progression på 3. generations ALK-TKI, lorlatinib skal der tages de samme forbehold som ved progression under EGFR-TKI, se desuden anbefaling 11.

OLIGOPROGRESSION

Lokal ablativ behandling (kirurgi eller strålebehandling) ved oligo-progression, kan overvejes tilbudt under samtidig fortsat ALK-TKI (89-91)[2b].

SYSTEMISK PROGRESSION

On-target resistensmekanismer

On-target resistensmekanismerne opstår som både enkelt-mutationer og som flere mutationer udviklet samtidig (compound mutations) i ALK genet. Disse erhvervede mutationer er distinkte for hver ALK-TKI, også inden for samme generation af ALK-TKI. Det kan derfor, i udvalgte tilfælde, give mening af skifte mellem samme generations ALK-TKI i forbindelse med resistensudvikling (f.eks. mellem brigatinib og alectinib (2. generations TKI). Det er dog afgørende at foretage en ny genetisk profilering af progredierende metastaser (alternativt ctDNA) for at kortlægge resistensvarianterne (21, 91)[1a, 2b].
Lorlatinib blev udviklet for at overkomme de hyppigste ALK resistens varianter opstået under 1.-2. generations ALK-TKI. On-target resistensmekanismer udviklet under lorlatinib er ofte karakteriseret ved tilstedeværelse af flere forskellige mutationer (compound varianter) i ALK genet (hyppigst G1202R + L1196M og G1202R + F1174C/L), formentlig på baggrund af den sekventielle behandling med ALK-TKI. Compound varianter er svære at behandle og de ovenstående beskrevne varianter er resistente over for alle de godkendte ALK TKIer. Patienterne bør derfor tilbydes inklusion i kliniske forsøg (hvis tilgængelige) eller platin-dublet kemoterapi (21)[2a]. ved progression under lorlatinib.

Off-target resistensmekanismer
Godt halvdelen af patienterne som udvikler resistens overfor 2. generations ALK-TKI har ingen nytilkomne ALK varianter i progressionsbiopsien. Der er beskrevet multiple off-target resistensmekanismer som aktiverer ALK-uafhængige signalveje under ALK-TKI. Der foreligger case-rapports som beskriver respons ved at tillægge crizotinib til fortsat lorlatinib ved erhvervet MET amplifikation (21, 89)[1a, 2b]. Flere studier, der undersøger effekten af kombineret TKI, er på vej. TKI kombinationerne kan,før der foreligger yderligere evidens, ikke anbefales udenfor kliniske forsøg.

Histologisk transformation
Histologisk transformation til småcellet lungecancer og planocellulært karcinom er beskrevet under behandling med både lorlatinib, alectinib og brigatinib, om end det sjældent ses. Den histologiske transformation skal behandles i henhold til retningslinjerne for non-onkogen-dreven NSCLC eller SCLC.

IMMUNTERAPI MONOTERAPI
Som for patienter med EGFR-mutationer, findes der ingen sikre data, der understøtter anvendelsen af immunterapi hos patienter med ALK-fusion (92)[2b].

I et retrospektivt studie af 42 inkurable patienter med NSCLC og ALK-translokation, der modtog immunterapi uden forudgående ALK-TKI, blev der vist en meget kort PFS (2,3 mdr.). Hos patienter, der modtog immunterapi uden forudgående ALK-TKI, var den 3,9 mdr., og hos patienter, der modtog immunterapi efter en ALK-TKI, var den 1,5 mdr. (93)[2b].

13. Patienter med ROS1 translokation og performance status 0-2 og systemisk progression og ingen mulighed for yderligere ROS1 rettet TKI, kan tilbydes 2. linje behandling med platinbaseret kemoterapi (A)

Litteratur og evidensgennemgang

Ad. anbefaling 13

Platinbaseret kemoterapi +/- immunterapi anbefales til patienter med ROS1 translokeret NSCLC uden mulighed for yderligere ROS rettet TKI.

Immunterapi monoterapi kan som hovedregel ikke anbefales til patienter med ROS1 translokation pga. manglende evidens for effekt. I den retrospektive opgørelse af patienter med onkogen-dreven NSCLC behandlet med immunterapi monoterapi IMMUNOTARGET (39)[2b] var kun 7 patienter med ROS1 translokation inkluderet. For de fleste patienter i studiet var der ikke effekt af immunterapi monoterapi.

REPOTRECTINIB

Repotrectinib er en ROS1 rettet behandling, som endnu ikke er EMA godkendt. I fase 2 delen af TRIDENT-1 studiet var ORR, for patienter med ROS1 translokation ikke tidligere behandlet med ROS1 TKI, 79% og mPFS var 35,7 mdr. (94)[2b]. For patienter tidligere behandlet med ROS TKI var ORR 38% og mPFS var 9,0 mdr. Intra-kraniel ORR, for de tidligere TKI behandlede patienter, var 38%.
Niogtyve procent af patienterne oplevede grad ≥3 AEs, de hyppigste var anæmi (4%) og forhøjet kreatinkinase (4%). Konklusionen på studiet var, at repotrectinib havde effekt ved ROS1 translokeret NSCLC uafhængig af om der tidligere var behandlet med ROS1 TKI og uafhængig af cerebral metastasering.

14. Patienter med RET translokation og performance status 0-1 (2) kan tilbydes 2. linje behandling med selpercatinib (A)

Litteratur og evidensgennemgang

Ad. anbefaling 14

SELPERCATINIB

I fase 1/2 studiet LIBRETTO-001 (95) [2b] blev selpercatinib undersøgt i 2. linje efter platinbaseret kemoterapi. Her blev der fundet en ORR på 64% og en median DOR på 17,5 mdr.

Selpercatinib er, i en interim analyse af fase 3 studiet LIBRETTO-431, vurderet overfor platinbaseret kemoterapi +/- pembrolizumab i 1. linje hos patienter med avanceret RET-fusions aktiveret NSCLC (38)[1b]. Studiet viser PFS: 24,8 mdr. versus 11,2 mdr. for selpercatnib versus platinbaseret kemoterapi +/- pembrolizumab. ORR: 84% (selpercatinib) versus 65% (kemoterapi). Den intrakranielle ORR var 82% (selpercatinib) versus 58% (kemoterapi+/-immunterapi). Mere end en tredjedel af patienterne opnår komplet respons, intrakranielt.

De hyppigste RET fusionspartnere var KIF5B (45% af patienterne) og CCDC6 (10% af patienterne). Den forlængede PFS ved selpercatinib sammenlignet med kemoterapi var uafhængig af fusionspartner.

Bivirkninger

De hyppigste bivirkninger ved selpercatinib var forhøjet ASAT/ALAT, hypertension, diarré, ødem, mundtørhed, forhøjet bilirubin og forlænget QTc interval. Alvorlig og livstruende pneumonitis kan forekomme. Hyppigheden af grad 2+ bivirkninger var hyppigere for selpercatinib end for kemoterapi (70% vs 57%).

PRALSETINIB

Pralsetinib (96, 97)[2b] i anden linje efter svigt af platin-baseret kemoterapi betragtes foreløbigt som ligestillet med selpercatinib i MR. Pralsetinib er undersøgt i fase 1/2 ARROW studiet med en ORR på 59% i anden linje efter platinbaseret kemoterapi. DOR var 22,3 måneder og PFS 13 måneder. Den intrakranielle responsrate var 70%.

De hyppigste bivirkninger var neutropeni (18%), hypertension (10%), øget kreatininkinase (9%) og lymfopeni (9%).

Patienter ≥65 år

Behandling med selpercatinib har vist effekt uafhængigt af alder og er generelt veltolereret hos patienter ≥65 år. Frekvensen af rapporterede bivirkninger er dog højere for stigende aldersgrupper; ≥65-74 år (58.0%), 75-84 år (62.5%) og ≥85 år (100.0%). Der er begrænsede data for patienter ≥75 år. (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/retsevmo-epar-product-information_en.pdf).

Patienter med PS ≥ 2

Til patienter med PS ≥ 2 anbefaler ESMO og NCCN guidelines, RET TKI. Det er vurderet, at data, fra EGFR og ALK studier, der har vist høj ORR, håndterbare bivirkninger og bedring af PS, kan extrapoleres til andre onkogene drivere (13)[5].

Patienter i PS 0-2 blev inkluderet i LIBRETTO-001 og LIBRETTO-431 studierne, men meget få patienter var PS 2. Der foreligger ikke oplysninger om hvorvidt disse patienter har oplevet flere SAE.

Medicinrådets anbefaling er kun til patienter med PS 0-1. DOLG har anmodet MR om at udvide indikation til også at gælde patienter med PS 2.

15. Patienter med aktiverende BRAF V600E og performance status 0-2(3) og tidligere behandlet med platinbaseret kemoterapi og immunterapi (hvor relevant) kan tilbydes 2. (3.) linje behandling med dabrafenib plus trametinib, alternativt encorafenib plus binimetinib efter godkendelse af afdelingsledelsen / regionale medicinudvalg (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Ad. anbefaling 15

Patienter med aktiverende BRAF V600E tidligere behandlet med platinbaseret kemoterapi +/- immunterapi, kan tilbydes behandling med dabrafenib plus trametinib. Alternativt encorafenib plus binimetinib efter godkendelse af afdelingsledelsen / regionale medicinudvalg.

Dabrafenib/Trametinib

Effekten af dabrafenib plus trametinib i BRAF V600E muterede NSCLC patienter, der har modtaget tidligere minimum 1. linje behandling med platinbaseret kemoterapi, blev undersøgt i et fase 2 studie (kohorte B)

(40)[2b]. ORR i studiet var 78,9% og DOR var 9,0 mdr. PFS var 9,7 mdr. Data for OS var endnu ikke modne. De hyppigste grad 3-4 AEs var neutropeni (9%), hyponatriæmi (7%) og anæmi (5%).
I en opdateret 5-års opgørelse (41)[2b] var 5-års PFS 10,2 mdr. og OS 18,2 mdr. for denne kohorte af patienter.

Ældre patienter
Til ældre patienter over 65 år kan ifølge produktresumeer startes behandling uden justering af dosis.

Patienter med PS ≥ 2
Til patienter med PS ≥ 2 anbefaler ESMO og NCCN guidelines, BRAF/MEK TKI. Det er vurderet, at data fra EGFR og ALK studier, der har vist høj ORR, håndterbare bivirkninger og bedring af PS, og kan derfor extrapoleres til andre onkogene drivere (13)[5].

16. Patienter med aktiverende MET exon 14 skipping mutation eller MET amplifikation og performance status 0-2 og tidligere behandlet med platinbaseret kemoterapi +/- immunterapi kan tilbydes 2. (3.) linje behandling med capmatinib eller tepotenib efter godkendelse i det regionale medicinudvalg, alternativt crizotinib (B /C)

Litteratur og evidensgennemgang

Ad. anbefaling 16
Patienter med patogene varianter i exon 14 i MET genet kan iht. ESMO-retningslinjer tilbydes platin-baseret kemoterapi +/- immunoterapi (13). Immunoterapi i monoterapi ikke anbefales som 1. linje, da der er ingen klinisk evidens ej heller i patienter med høj PD-L1 (39, 98, 99)[1a,2b]. Der er også begrænset data vedr. kemoterapi i de patienter, men i de enkelte retrospektive studier ORR var 33,3% og denne ligger på det niveau som det elles kan forventes med kemoterapi. I henhold til NCCN Guidelines Version 1.2024 tilbydes Capmatinib, Crizotinib eller Tepotinib som første linjer eller senere (4)[1b].

Crizotinib (FDA breakthrough designation 2018), Capmatinib (FDA 2020 og EMA 2022) og Tepotinib (FDA 2021 og EMA 2022) er ikke behandlet af MR og der kan ansøges om tilladelse i det regionale medicinudvalg / afdelingsledelsen.

Blandt MET exon14-positive patienter behandlet med **Capmatinib** i GEOMETRY, fase 2 studiet var ORR 41 % for 69 forbehandlede patienter og 68 % i 28 behandlings- naive patienter; DOR var henholdsvis 9,7 mdr. og 12,6 mdr. Intrakraniel ORR var 54%, baseret på 13 patienter med cerebrale metastaser. DOR var 9.7 mdr. og 11.1 mdr., og PFS var 5.4 og 9.7 mdr., for henholdsvis forbehandlede patienter og behandlingsnaïve patienter (100)[1b].

Resultaterne fra, fase 2, VISION studiet med **Tepotinib** viste ORR 51,4%, DOR på 18 mdr., PFS på 11,2 mdr. og median OS på 19,6 mdr. For behandlingsnaive patienter var ORR 50.7% - 62.1% vs tidligere behandlede patienter ORR 43,4%- 47% . Tepotinib viste aktivitet intrakranielt: ORR >50%. (47, 101)[2b].

Crizotinib i PROFIL 1001-studiet viste, at 18 NSCLC-patienter med METex14 opnåede ORR 32%, PFS 7,3 mdr. og OS 20,5 mdr. (102)[2b].

Bivirkninger
VISION studiet (Tepotinib) rapporterede bivirkninger, grad 3 eller derover, hos 34,8 % af patienterne, -perifer ødem var den hyppigste (67,1 %).

I GEOMETRY studiet (Capmatinib) rapporterede bivirkninger, grad 3 eller derover, hos 75% af patienter, -perifert ødem var den hyppigste (54% for tidligere behandlede patienter og 75% for behandlingsnaive patienter). (103)
MET amplifikation
Til patienter med MET amplifikation (CNV >10) kan der overvejes MET-TKI (103, 104).

17. Patienter med aktiverende KRAS G12C og performance status 0-2 og tidligere behandlet med platinbaseret kemoterapi og immunterapi (hvor relevant) kan tilbydes 2 (3). linje behandling med sotorasib eller adagrasib efter godkendelse i regionale medicinudvalg (A)

Litteratur og evidensgennemgang

Ad. anbefaling 17
Behandling med sotorasib til patienter med KRAS G12C muteret avanceret NSCLC, tidligere behandlet med platinbaseret kemoterapi og immunterapi, blev undersøgt i CodeBreaK 100 studiet (105) [2b]. Fase 2 delen viste ORR 37,1%, DOR 11,1 mdr., PFS 6,8 mdr. og OS 12,5 mdr.

MR har ikke godkendt behandling med sotorasib på baggrund af CodeBreaK 100.

Sotorasib
I fase 3 studiet CodeBreaK 200 blev patienter med avanceret NSCLC og KRAS G12C mutation tidligere behandlet med platinbaseret kemoterapi og immunterapi randomiseret til sotorasib eller docetaxel (106)[1b]. ORR var 28,1% og DOR 8,6 mdr. til fordel for sotorasib vs henholdsvis 13,2% og 6,8 mdr. for docetaxel. PFS var signifikant øget for sotorasib 5,6 mdr. vs 4,5 mdr for docetaxel. Der var ikke signifikant forskel på OS (10,6 mdr. vs 11,3 mdr. for hhv. sotorasib og docetaxel). Det kan skyldes at studiet ikke havde styrke til at undersøge OS og at 34% af patienterne i docetaxel-armen modtog KRAS G12C rettet behandling efterfølgende.

Bivirkninger
Bivirkningsprofilen var mere favorabel for sotorasib. De hyppigste AEs grad 3 eller højere i sotorasib gruppen var diarre (12%), ALAT stigning (8%) og ASAT stigning (5%) vs neutropeni (12%), træthed (6%) og febril neutropeni (5%) i docetaxel gruppen.

Adagrasib

Adagrasib blev undersøgt i et fase 2 studie, hvor patienter med KRAS G12C muteret NSCLC tidligere behandlet med både kemoterapi og immunterapi blev inkluderet (107)[2b]. ORR var 42,9% og DOR 8,5 mdr. PFS var 6,5 mdr og OS 12,6 mdr. De hyppigste AEs grad 3 eller højere var træthed (4,3%), kvalme (4,3%), ALAT stigning (4,3%) og ASAT stigning (3,4%).

Behandling med sotorasib er EMA godkendt som 2. (3.) linje behandling og kan overvejes efter godkendelse i regionale medicinudvalg.

18. Patienter med aktiverende EGFR exon20 ins / ERBB2 (HER2) / NTRK variant og performance status 0-1 kan overvejes tilbudt 2. linje behandling i henhold til EMA godkendt behandling af matchet variant (amivantamab / trastuzumab-deruxtecan / entrectinib eller larotrectinib efter godkendelse i regionale medicinråd (A/B/B)

Litteratur og evidensgennemgang

Ad. anbefaling 18

EGFR exon20 insertion

EGFR exon 20 insertion er en heterogen gruppe af varienter med varierende effekt af klassisk EGFR rettet TKI (55, 56). Samlet set udgør EGFR exon 20 ins 4-12 % af alle EGFR varianter. EGFR exon 20 insertion ændrer kinase domænet og begrænser bindingen af de vanlige EGFR TKIer. EGFR exon 20 ins varianterne er derfor (specielt near loop aminsyre-ændringerne: p.V769_D770 insX. (24,6%), p.D770_N771 insX (25,5%) og p.H773_V774 insX (22,6%)) resistente overfor EGFR TKIer. Gruppen af patienter med EGFR exon 20 insertion varianter har en ringere prognose end patienter med de klassiske EGFR varianter.

a. EGFR exon 20 p.A763_Y764insX

Varianten EGFR exon 20 p.A763_Y764insX (4-6% af alle EGFR exon 20 ins varianter) beliggende i helix regionen har en lignende funktion som de klassiske EGFR varianter og case rapports har vist effekt af EGFR TKIer, også osimertinib (58, 59) [4]. På den baggrund kan man overveje 2. linje osimertinib til denne variant under tæt responsmonitorering, såfremt osimertinib ikke er anvendt i 1. linje.

b. Øvrige EGFR exon 20 insertions varianter

Til patienter med de øvrige EGFR exon 20 ins varianter kan man overveje ansøgning om enkelt-patient tilladelse i det regionale medicinudvalg til amivantamab efter progression på plan-dublet kemoterapi. Amivantamab er godkendt i EMA og anbefalet som 2. linje behandling efter platin-dublet kemoterapi i både ESMO og NCCN guidelines. Amivantamab er afvist af MR.

Amivantamab

Amivantamab er et bispecifikt antistof som targeterer både EGFR og MET. Samtidig har antistoffet en immunstimulerende effekt via Fc domænet og stimulerer rekrutteringen af effektor immunceller. Amivantamab er undersøgt som monoterapi i et fase 1 studie (CHRYSALIS) (108)[2b] og i kombination med kemoterapi i et fase III studie (PAPILLON) (109)[1b].

CHRYSALIS studiet undersøgte bl.a. ORR for amivantamab monoterapi til patienter med EGFR exon 20 ins efter platin-dublet behandling. Studiet viste ORR 40%, PFS 8,3 måneder og DOR 11,1 måneder. De hyppigste grad ≥ 3 bivirkninger (35%) var hypokaliæmi / udslæt / diare / neutropeni / lungeemboli.

PAPILLON studiet er et randomiseret fase III studie, 1. linje behandling, der undersøger effekten af kombinationen amivantamab plus platin-dublet kemoterapi over for kemoterapi alene hos patienter med avanceret EGFR exon 20 insertion muteret NSCLC. Overkrydsning til amivantamab monoterapi ved progression var muligt. Studiet viste en signifikant forbedret ORR (73% vs 47%) og PFS (11,4 mdr versus 6,7 mdr). Interim analysen for median OS viste ingen signifikant forskel (median ej nået versus 24,4 mdr). De hyppigste ≥grad 3 bivirkninger var neutropeni (33%) og udslæt 11%.

Højdosis osimertinib

POSITION20 studiet (110)[2b] er et fase II studie der undersøger effekten af højdosis osimertinib (160 mg) 2-3.linje til 25 patienter med EGFR exon 20 ins (exon 20 varianterne p.(A763-L777)). Studiet demonstrerede begrænset effekt: ORR 28%, mPFS 6,8 mdr og mOS 15,2 mdr. Bivirkningerne var at sammenligne med vanlig dosis osimertinib.

ERBB2(HER2) mutation

Til patienter med mutationer i ERBB2 genet kan man overveje ansøgning om enkelt-patient tilladelse i det regionale medicinudvalg til trastuzumab-deruxtecan (T-Dxd) efter progression på plan-dublet kemoterapi. T-Dxd er godkendt i EMA og anbefalet som 2. linje behandling efter platin-dublet kemoterapi i både ESMO og NCCN guidelines. T-Dxd er endnu ikke behandlet af MR.

ERBB2 varianterne hos patienter med NSCLC, specielt adenocarcinomer, er associeret med en ringere prognose (60). ERBB2 varianterne består af 1) ERBB2 mutationer (1-3%), 2) ERBB2 amplifikation (2-22%) eller 3) HER2 receptor overekspression (8-23%). Disse 3 grupper af varianter opstår sjældent sammen og HER2 overekspressionen er ikke associeret med ERBB2 amplifikationen. Derfor tyder meget på, at der ligger separate molekylærbiologiske mekanismer bag overstående 3 grupper af varianter og skal dermed formentlig behandles forskelligt (60). ERBB2 mutationer (1%) og ERBB2 amplifikationer (2%) er velkendte resistensmekanismer under behandlingen med EGFR TKI til patienter med EGFR muteret NSCLC. Der er set begrænset effekt af HER2-rettede antistoffer (ORR 13%) til patienter med NSCLC og HER2 overekspression og kan derfor ikke sammenlignes med behandlingen af brystkræftpatienter med HER2 overekspression.

På baggrund af sparsom evidens vil denne anbefaling kun gennemgå behandlingsmuligheder for patienter med ERBB2 mutation og kort berøre behandlingen af patienter med ERBB2 amplifikation.

ERBB2 mutation

Varianterne opstår hyppigst i den intracellulære del af HER2 receptoren, med ERBB2 exon 20 insertion som den hyppigste variant (48%). Cerebrale metastaser opstår hos 47% af patienterne enten på diagnosetidspunktet (19%) eller under behandlingsforløbet (28%) (60). Det er derfor vigtigt at udviklingen af nye behandlinger er med fokus på blod-hjerne barrieren og at patienterne screenes / monitoreres for udvikling af cerebrale metastaser.

HER2 rettede antistoffer

To nyere fase II studier har undersøgt effekten af HER2 dobbelt antistof blokade (trastuzumab plus pertuzumab) (111, 112) [2b] til patienter med HER2 muteret NSCLC.

Det ene studie undersøgte effekten af HER2 dobbelt blokade til patienter med ERBB2 mutation eller amplifikation og ingen yderligere behandlingsmuligheder. Der blev inkluderet 28 patienter og studiet viste respons (defineret som PR plus SD>16 uger) på 11%. Det andet studie (112)[2b] undersøge affekten af HER2 dobbelt blokade plus docetaxel til patienter NSCLC HER 2 muteret, 2.-3.- linje og PS 0-2. Der blev inkluderet 45 patienter og studiet viste ORR 29%, DOR 11 mdr. og PFS 6,8 mdr. end velkendt for docetaxel monoterapi (ORR 7-10%) og PFS 2,3 mdr. Bivirkningerne grad ≥3: 64%, hyppigst neutropeni (33%) og diare (13%).

HER2 receptor dobbelt-blokade har begrænset evidens for effekt og bør kun tilbydes i kliniske forsøg, hvis overhovedet.

Antibody-drug conjugates (ADC)

ADCer er antistoffer rettet mod et overflade protein (receptor) som ofte er overudtrykt på kræftceller. Antistoffet (HER2 rettet) er tilkoblet kemoterapi (deruxtecan eller emtansine). Når antistoffet bindes til proteinet internaliseret antistoffet og den tilkoblede kemoterapi frigives inde i cellen. På denne måde bliver kemoterapien målrettet de celler der udtrykker det protein som det anvendte antistof er rettet i mod.

Trastuzumab-deruxtecan (T-Dxd)

T-Dxd til patienter med HER2 muteret NSCLC er undersøgt i Destiny-Lung 01 og 02, fase II, studierne. I Destiny-Lung 01 studiet (113) [2b] blev der inkluderet 91 patienter med ERBB2 muteret NSCLC uden yderligere behandlingsmuligheder (tungt behandlede). Studiet viste: ORR 55%, DOR 9,3 mdr., PFS 8,2 mdr. og OS 17;8 mdr. Bivirkningerne grad ≥3 sås hos 46% af patienterne. To patienterne døde af interstitiel lungesygdom. Destiny-Lung 02 studiet [2b] undersøgte effekten og bivirkningerne under to forskellige doser af T-Dxd. Der blev inkluderet 152 patienter i studiet og det viste sammenlignelig effekt for de 2 dosisniveauer og færre bivirkninger for det laveste dosisniveau (5,4 mg/kg); ORR 49% og DOR 16,8 mdr. Antallet af patienter der udviklede ≥ 3 grad bivirkninger var 38,6%. Interstitiel lungesygdom blev set hos 12,9% af patienterne (≥3, 2%).

Der blev også set en effekt, dog mindre, hos patienter med HER2 overekspression; ORR 24,5% og PFS 5,4 mdr.

Trastuzumab-emtansine (T-DM1)

Der er begrænset evidens for T-DM1 til patienter med NSCLC. Et fase II, basket studie (114)[2b] undersøgte T-DM1 til tidligere behandlede patienter med ERBB2 muteret og/eller amplificeret NSCLC. Der blev inkluderet 49 patienter. ORR var 50% og 55% for henholdsvis ERBB2 muteret og amplificeret NSCLC. PFS var 5 måneder. Seks af patienterne havde tidligere modtaget EGFR TKI på baggrund af EGFR mutation plus ERBB2 amplifikation. En tredjedel af disse patienter responderede på T-DM1 monoterapi. Bivirkningerne ≥grad3: anæmi (2%) og trombocytopeni (2%) og febril neutropeni (2%).

HER2-rettet TKI
En række studier har undersøgt / undersøger effekten af pan-HER2 TKIer: Afatinib (115), dacomitinib, poziotinib (116-118) og pyrotinib. Ingen af TKIerne er EMA godkendte til indikationen.

Afatinib og pyrotinib studierne har vist begrænset effekt.

ZENITH20 studierne (116-118)[2b] undersøgte effekten af poziotinib til henholdsvis tidligere behandlede og ikke-tidligere behandlede patienter med ERBB2 exon 20 insertion NSCLC. Studierne viste ORR 27% - 39%, DOR 5,5 mdr. og PFS 5,5 mdr. Exon 20 insertion varianten: G778_P780dupGSP så ud til at en bedre effekt i 1. linje studiet (ORR 71%) (116)[2b].

NTRK-fusion
Patienter med NTRK-fusion kan tilbydes entrectinib eller larotrectinib i 2. linje efter progression på platinholdig kemoterapi efter godkendelse i det regionale medicinråd. Da NTRK-fusioner er sjældne er entrectinib og larotrectinib undersøgt i basket trials inkluderende få patienter med NSCLC.

Entrectinib
Entrectinib er undersøgt i fase 1 og 2 basket-studierne ALKA-372, STARTRK-1 og STARTRK-2 og opdaterede data fra disse studier er publiceret i 2022 (61)[2a]. Ud af 121 inkluderede patienter, havde 22 NSCLC. Af disse havde 59,1% hjernemetastaser ved baseline. ORR var 64% med DOR på 19,9 mdr. og PFS på 14,9 mdr.

De hyppigste bivirkninger var smagsændringer (35,2%), diarre (31,1%), træthed (27,5%) og vægtøgning (27,5%).

Larotrectinib
Larotrectinib er undersøgt i NTRK-fusioneret NSCLC ved poolede resultater fra 2 fase 1/2 basket trials (20 patienter) (62)[2a]. ORR var 73%, DOR var 33,9 mdr., PFS 35,4 mdr. og OS 40,7 mdr. 10/20 patienter havde cerebrale metastaser ved baseline og hos disse patienter var den intrakranielle ORR 63%.

Larotrectinib beskrives generelt veltolereret og de fleste bivirkninger var grad 1-2. De hyppigste bivirkninger var muskelsmerter (50%), svimmelhed (20%), ALAT/ASAT forhøjelse (15-20%), forstoppelse og kvalme (15%), samt vægtøgning (15%).

Ældre patienter
TKI behandling med entrectinib og larotrectinib har vist effekt uafhængigt af alder og er generelt veltolereret hos ældre patienter.

19. Patienter med aktiverende øvrige sjældne EGFR varianter og performance status 0-2 og systemisk progression og ingen øvrige targeterbare varianter kan tilbydes 2. linje behandling med platin-baseret kemoterapi +/- immunterapi (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Ad. anbefaling 19

Der findes ingen studier der omhandler håndteringen af progression under osimertinib til patienter med de øvrige sjældne varianter. Generelt skal man være opmærksom på at effekten af osimertinib til de sjældne EGFR varianter er begrænset i forhold til behandlingen af de klassiske EGFR varianter. Man bør derfor overveje at skifte behandling ved progression, uafhængigt af typen af progression, til platin-dublet kemoterapi eller platin-dublet kemoterapi plus immunterapi i henhold til ESMO og NCCN guidelines. Monoterapi immunterapi kan som hovedregel ikke anbefales, se under anbefaling 11.

Patientværdier og – præferencer

Der forventes ikke stor variation i patienternes præferencer da de anbefalede lægemidler har en bedre effekt og færre bivirkninger end kemoterapi.

Rationale

Anbefalingernes ordlyd:
"Bør": Anvendes når anbefalingen afspejler MR behandlingsvejledning.
"Overvej": Anvendes når anbefalingen ikke afspejler MR behandlingsvejledning, men afspejler EMA's guidelines.

Bemærkninger og overvejelser

Dele af retningslinjens anbefalinger kan kun opnås ved forudgående godkendelse i regionernes medicinudvalg. I DOLG er der oplevet en forskel i medicinudvalgenes vurderinger på tværs af regionerne. Desuden er der forskel mellem de enkelte afdelingers ressourcer til at gennemføre en ansøgningsproces. Nedenstående guide (se bilag 2) og selve retningslinjen, i sin form, er et forsøg på at lette arbejdet for den enkelte behandlende læge/afdeling i ansøgningsprocessen og dermed sikre ens behandling af patienterne på tværs af regionerne.
Enkelte anbefalinger omhandler MR ikke-godkendt medicin. Det vil, samlet set, årligt dreje sig om ganske få patienter da de patientgrupper som vil blive berørt af anbefalingen kun udgør 1-2% af den samlede population af lungekræftpatienter. Desuden vil tilbuddet om disse behandlinger foregå via en vurdering / tilladelse i de enkelte regioners medicinudvalg.

4. Referencer

1. Pascual J, Attard G, Bidard FC, Curigliano G, De Mattos-Arruda L, Diehn M, et al. ESMO recommendations on the use of circulating tumour DNA assays for patients with cancer: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. Ann Oncol. 2022;33(8):750-68.
2. Passaro A, Leighl N, Blackhall F, Popat S, Kerr K, Ahn MJ, et al. ESMO expert consensus statements on the management of EGFR mutant non-small-cell lung cancer. Ann Oncol. 2022;33(5):466-87.
3. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. N Engl J Med. 2020;382(1):41-50.
4. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2018;378(2):113-25.
5. Brown H, Vansteenkiste J, Nakagawa K, Cobo M, John T, Barker C, et al. Programmed Cell Death Ligand 1 Expression in Untreated EGFR Mutated Advanced NSCLC and Response to Osimertinib Versus Comparator in FLAURA. J Thorac Oncol. 2020;15(1):138-43.
6. Zhao W, Zhou W, Rong L, Sun M, Lin X, Wang L, et al. Epidermal growth factor receptor mutations and brain metastases in non-small cell lung cancer. Front Oncol. 2022;12:912505.
7. Bhatt VR, D'Souza SP, Smith LM, Cushman-Vokoun AM, Noronha V, Verma V, et al. Epidermal Growth Factor Receptor Mutational Status and Brain Metastases in Non-Small-Cell Lung Cancer. J Glob Oncol. 2017;3(3):208-17.
8. Wu YL, Ahn MJ, Garassino MC, Han JY, Katakami N, Kim HR, et al. CNS Efficacy of Osimertinib in Patients With T790M-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Data From a Randomized Phase III Trial (AURA3). J Clin Oncol. 2018;36(26):2702-9.
9. Planchard D, Janne PA, Cheng Y, Yang JC, Yanagitani N, Kim SW, et al. Osimertinib with or without Chemotherapy in EGFR-Mutated Advanced NSCLC. N Engl J Med. 2023;389(21):1935-48.
10. Yang JCH, Kim SW, Kim DW, Lee JS, Cho BC, Ahn JS, et al. Osimertinib in Patients With Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer and Leptomeningeal Metastases: The BLOOM Study. J Clin Oncol. 2020;38(6):538-47.
11. Chihara Y, Takeda T, Goto Y, Nakamura Y, Tsuchiya-Kawano Y, Nakao A, et al. A Phase II Trial on Osimertinib as a First-Line Treatment for EGFR Mutation-Positive Advanced NSCLC in Elderly Patients: The SPIRAL-0 Study. Oncologist. 2022;27(11):903-e834.
12. Nakao A, Hiranuma O, Uchino J, Sakaguchi C, Kita T, Hiraoka N, et al. Osimertinib in Elderly Patients with Epidermal Growth Factor Receptor T790M-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer Who Progressed During Prior Treatment: A Phase II Trial. Oncologist. 2019;24(5):593-e170.
13. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, et al. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2023;34(4):339-57.
14. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2012;13(3):239-46.
15. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. N Engl J Med. 2010;362(25):2380-8.
16. Wu YL, Zhou C, Hu CP, Feng J, Lu S, Huang Y, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014;15(2):213-22.
17. Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing gefitinib with carboplatin-paclitaxel for chemo-naive non-small cell lung cancer with sensitive EGFR gene mutations (NEJ002). Ann Oncol. 2013;24(1):54-9.

18. Yang JC, Wu YL, Schuler M, Sebastian M, Popat S, Yamamoto N, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. Lancet Oncol. 2015;16(2):141-51.
19. Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, et al. Final overall survival results from a randomised, phase III study of erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment of EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802). Ann Oncol. 2015;26(9):1877-83.
20. Yang Z, Hackshaw A, Feng Q, Fu X, Zhang Y, Mao C, Tang J. Comparison of gefitinib, erlotinib and afatinib in non-small cell lung cancer: A meta-analysis. Int J Cancer. 2017;140(12):2805-19.
21. Schneider JL, Lin JJ, Shaw AT. ALK-positive lung cancer: a moving target. Nat Cancer. 2023;4(3):330-43.
22. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2017;377(9):829-38.
23. Camidge DR, Dziadziuszko R, Peters S, Mok T, Noe J, Nowicka M, et al. Updated Efficacy and Safety Data and Impact of the EML4-ALK Fusion Variant on the Efficacy of Alectinib in Untreated ALK-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in the Global Phase III ALEX Study. J Thorac Oncol. 2019;14(7):1233-43.
24. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, Yang JCH, Han JY, Hochmair MJ, et al. Brigatinib Versus Crizotinib in Advanced ALK Inhibitor-Naive ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Second Interim Analysis of the Phase III ALTA-1L Trial. J Clin Oncol. 2020;38(31):3592-603.
25. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, Yang JCH, Han JY, Hochmair MJ, et al. Brigatinib Versus Crizotinib in ALK Inhibitor-Naive Advanced ALK-Positive NSCLC: Final Results of Phase 3 ALTA-1L Trial. J Thorac Oncol. 2021;16(12):2091-108.
26. Solomon BJ, Bauer TM, Mok TSK, Liu G, Mazieres J, de Marinis F, et al. Efficacy and safety of first-line lorlatinib versus crizotinib in patients with advanced, ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated analysis of data from the phase 3, randomised, open-label CROWN study. Lancet Respir Med. 2023;11(4):354-66.
27. Bauer TM, Felip E, Solomon BJ, Thurm H, Peltz G, Chioda MD, Shaw AT. Clinical Management of Adverse Events Associated with Lorlatinib. Oncologist. 2019;24(8):1103-10.
28. Tang Q, Li T, Ren F, Li X, Cao W, Yu H, et al. Response of a Novel KANK1::ALK Fusion to Alectinib in an Advanced Lung Adenocarcinoma: A Case Report. Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN. 2024;22(2).
29. Nagasaka M, Fisher A, Chowdhury T, Ge Y, Sukari A. PLEKHH2-ALK: A Novel In-frame Fusion With Durable Response to Alectinib: Utilizing RNA Sequencing in Search for Hidden Gene Fusions Susceptible to Targeted Therapy. Clin Lung Cancer. 2021;22(1):e51-e3.
30. Su C, Jiang Y, Jiang W, Wang H, Liu S, Shao Y, et al. STRN-ALK Fusion in Lung Adenocarcinoma with Excellent Response Upon Alectinib Treatment: A Case Report and Literature Review. Onco Targets Ther. 2020;13:12515-9.
31. Lin JJ, Zhu VW, Yoda S, Yeap BY, Schrock AB, Dagogo-Jack I, et al. Impact of EML4-ALK Variant on Resistance Mechanisms and Clinical Outcomes in ALK-Positive Lung Cancer. J Clin Oncol. 2018;36(12):1199-206.
32. Bearz A, Martini J-F, Jassem J, Kim S-W, Chang G-C, Shaw AT, et al. Phase 3 trial of lorlatinib in treatment-naive patients (Pts) with ALK-positive advanced non–small cell lung cancer (NSCLC): Comprehensive plasma and tumor genomic analyses. Journal of Clinical Oncology. 2022;40(16_suppl):9070-.
33. Iwama E, Goto Y, Murakami H, Tsumura S, Sakashita H, Mori Y, et al. Survival Analysis for Patients with ALK Rearrangement-Positive Non-Small Cell Lung Cancer and a Poor Performance Status Treated

with Alectinib: Updated Results of Lung Oncology Group in Kyushu 1401. Oncologist. 2020;25(4):306-e618.
34. 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. Lancet Oncol. 2020;21(2):261-70.
35. 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.
36. 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.
37. Shaw AT, Riely GJ, Bang YJ, Kim DW, Camidge DR, Solomon BJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. Ann Oncol. 2019;30(7):1121-6.
38. Zhou C, Solomon B, Loong HH, Park K, Perol M, Arriola E, et al. First-Line Selpercatinib or Chemotherapy and Pembrolizumab in RET Fusion-Positive NSCLC. N Engl J Med. 2023;389(20):1839-50.
39. Mazieres J, Drilon A, Lusque A, Mhanna L, Cortot AB, Mezquita L, et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. Ann Oncol. 2019;30(8):1321-8.
40. Planchard D, Smit EF, Groen HJM, Mazieres J, Besse B, Helland A, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2017;18(10):1307-16.
41. Planchard D, Besse B, Groen HJM, Hashemi SMS, Mazieres J, Kim TM, et al. Phase 2 Study of Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With BRAF V600E-Mutant Metastatic NSCLC: Updated 5-Year Survival Rates and Genomic Analysis. J Thorac Oncol. 2022;17(1):103-15.
42. Riely GJ, Smit EF, Ahn MJ, Felip E, Ramalingam SS, Tsao A, et al. Phase II, Open-Label Study of Encorafenib Plus Binimetinib in Patients With BRAF(V600)-Mutant Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol. 2023;41(21):3700-11.
43. Hur JY, Ku BM, Shim JH, Jung HA, Sun JM, Lee SH, et al. Characteristics and Clinical Outcomes of Non-small Cell Lung Cancer Patients in Korea With MET Exon 14 Skipping. In Vivo. 2020;34(3):1399-406.
44. Pruis MA, Geurts-Giele WRR, von der TJH, Meijssen IC, Dinjens WNM, Aerts J, et al. Highly accurate DNA-based detection and treatment results of MET exon 14 skipping mutations in lung cancer. Lung Cancer. 2020;140:46-54.
45. Le X, Felip E, Veillon R, Sakai H, Cortot AB, Garassino MC, et al. Primary efficacy and biomarker analyses from the VISION study of tepotinib in patients (pts) with non-small cell lung cancer (NSCLC) with METex14 skipping. Journal of Clinical Oncology. 2020;38(15_suppl):9556-.
46. Mazieres J, Veillon R, Felip E, Le X, Garassino MC, Stanton T, et al. P85.01 Activity of Tepotinib in Brain Metastases (BM): Preclinical and Clinical Data in MET Exon 14 (METex14) Skipping NSCLC. Journal of Thoracic Oncology. 2021;16:S668-S9.
47. Mazieres J, Paik PK, Garassino MC, Le X, Sakai H, Veillon R, et al. Tepotinib Treatment in Patients With MET Exon 14-Skipping Non-Small Cell Lung Cancer: Long-term Follow-up of the VISION Phase 2 Nonrandomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2023;9(9):1260-6.
48. Le X, Sakai H, Felip E, Veillon R, Garassino MC, Raskin J, et al. Tepotinib Efficacy and Safety in Patients with MET Exon 14 Skipping NSCLC: Outcomes in Patient Subgroups from the VISION Study with Relevance for Clinical Practice. Clin Cancer Res. 2022;28(6):1117-26.

49. Friese-Hamim M, Clark A, Perrin D, Crowley L, Reusch C, Bogatyrova O, et al. Brain penetration and efficacy of tepotinib in orthotopic patient-derived xenograft models of MET-driven non-small cell lung cancer brain metastases. Lung Cancer. 2022;163:77-86.
50. McMahon DJ, McLaughlin R, Naidoo J. Is Immunotherapy Beneficial in Patients with Oncogene-Addicted Non-Small Cell Lung Cancers? A Narrative Review. Cancers (Basel). 2024;16(3).
51. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, Bharat A, et al. NCCN Guidelines(R) Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 2.2023. Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN. 2023;21(4):340-50.
52. Hou J, Li H, Ma S, He Z, Yang S, Hao L, et al. EGFR exon 20 insertion mutations in advanced non-small-cell lung cancer: current status and perspectives. Biomark Res. 2022;10(1):21.
53. Ou SI, Lin HM, Hong JL, Yin Y, Jin S, Lin J, et al. Real-World Response and Outcomes in Patients With NSCLC With EGFR Exon 20 Insertion Mutations. JTO Clin Res Rep. 2023;4(10):100558.
54. Metro G, Baglivo S, Bellezza G, Mandarano M, Gili A, Marchetti G, et al. Sensitivity to Immune Checkpoint Blockade in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients with EGFR Exon 20 Insertion Mutations. Genes (Basel). 2021;12(5).
55. Vyse S, Huang PH. Targeting EGFR exon 20 insertion mutations in non-small cell lung cancer. Signal Transduct Target Ther. 2019;4:5.
56. Harrison PT, Vyse S, Huang PH. Rare epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations in non-small cell lung cancer. Semin Cancer Biol. 2020;61:167-79.
57. Burnett H, Emich H, Carroll C, Stapleton N, Mahadevia P, Li T. Epidemiological and clinical burden of EGFR Exon 20 insertion in advanced non-small cell lung cancer: A systematic literature review. PLoS One. 2021;16(3):e0247620.
58. Vasconcelos P, Gergis C, Viray H, Varkaris A, Fujii M, Rangachari D, et al. EGFR-A763_Y764insFQEA Is a Unique Exon 20 Insertion Mutation That Displays Sensitivity to Approved and In-Development Lung Cancer EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors. JTO Clin Res Rep. 2020;1(3).
59. Kunimasa K, Nishino K, Kukita Y, Matsumoto S, Kawachi H, Kawamura T, et al. Late recurrence of lung adenocarcinoma harboring EGFR exon 20 insertion (A763_Y764insFQEA) mutation successfully treated with osimertinib. Cancer Genet. 2021;256-257:57-61.
60. Ren S, Wang J, Ying J, Mitsudomi T, Lee DH, Wang Z, et al. Consensus for HER2 alterations testing in non-small-cell lung cancer. ESMO Open. 2022;7(1):100395.
61. Demetri GD, De Braud F, Drilon A, Siena S, Patel MR, Cho BC, et al. Updated Integrated Analysis of the Efficacy and Safety of Entrectinib in Patients With NTRK Fusion-Positive Solid Tumors. Clin Cancer Res. 2022;28(7):1302-12.
62. Drilon A, Tan DSW, Lassen UN, Leyvraz S, Liu Y, Patel JD, et al. Efficacy and Safety of Larotrectinib in Patients With Tropomyosin Receptor Kinase Fusion-Positive Lung Cancers. JCO Precis Oncol. 2022;6:e2100418.
63. Okuma Y, Kubota K, Shimokawa M, Hashimoto K, Kawashima Y, Sakamoto T, et al. First-Line Osimertinib for Previously Untreated Patients With NSCLC and Uncommon EGFR Mutations: The UNICORN Phase 2 Nonrandomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2024;10(1):43-51.
64. Villaruz LC, Wang X, Bertino EM, Gu L, Antonia SJ, Burns TF, et al. A single-arm, multicenter, phase II trial of osimertinib in patients with epidermal growth factor receptor exon 18 G719X, exon 20 S768I, or exon 21 L861Q mutations. ESMO Open. 2023;8(2):101183.
65. Cho JH, Lim SH, An HJ, Kim KH, Park KU, Kang EJ, et al. Osimertinib for Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring Uncommon EGFR Mutations: A Multicenter, Open-Label, Phase II Trial (KCSG-LU15-09). J Clin Oncol. 2020;38(5):488-95.
66. Lorenzi M, Ferro A, Cecere F, Scattolin D, Del Conte A, Follador A, et al. First-Line Osimertinib in Patients with EGFR-Mutant Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Outcome and Safety in the Real World: FLOWER Study. Oncologist. 2022;27(2):87-e115.

67. Blaquier JB, Ortiz-Cuaran S, Ricciuti B, Mezquita L, Cardona AF, Recondo G. Tackling Osimertinib Resistance in EGFR-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer. Clin Cancer Res. 2023;29(18):3579-91.
68. Chmielecki J, Gray JE, Cheng Y, Ohe Y, Imamura F, Cho BC, et al. Candidate mechanisms of acquired resistance to first-line osimertinib in EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer. Nat Commun. 2023;14(1):1070.
69. Zalaquett Z, Catherine Rita Hachem M, Kassis Y, Hachem S, Eid R, Raphael Kourie H, Planchard D. Acquired resistance mechanisms to osimertinib: The constant battle. Cancer Treat Rev. 2023;116:102557.
70. Chmielecki J, Mok T, Wu YL, Han JY, Ahn MJ, Ramalingam SS, et al. Analysis of acquired resistance mechanisms to osimertinib in patients with EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer from the AURA3 trial. Nat Commun. 2023;14(1):1071.
71. Liam CK, Ahmad AR, Hsia TC, Zhou J, Kim DW, Soo RA, et al. Randomized Trial of Tepotinib Plus Gefitinib versus Chemotherapy in EGFR-Mutant NSCLC with EGFR Inhibitor Resistance Due to MET Amplification: INSIGHT Final Analysis. Clin Cancer Res. 2023;29(10):1879-86.
72. Hartmaier RJ, Markovets AA, Ahn MJ, Sequist LV, Han JY, Cho BC, et al. Osimertinib + Savolitinib to Overcome Acquired MET-Mediated Resistance in Epidermal Growth Factor Receptor-Mutated, MET-Amplified Non-Small Cell Lung Cancer: TATTON. Cancer Discov. 2023;13(1):98-113.
73. Wang K, Du R, Roy-Chowdhuri S, Li ZT, Hong L, Vokes N, et al. Brief Report: Clinical Response, Toxicity, and Resistance Mechanisms to Osimertinib Plus MET Inhibitors in Patients With EGFR-Mutant MET-Amplified NSCLC. JTO Clin Res Rep. 2023;4(8):100533.
74. Urbanska EM, Grauslund M, Koffeldt PR, Truelsen SLB, Lofgren JO, Costa JC, et al. Real-World Data on Combined EGFR-TKI and Crizotinib Treatment for Acquired and De Novo MET Amplification in Patients with Metastatic EGFR-Mutated NSCLC. Int J Mol Sci. 2023;24(17).
75. Passaro A, Wang J, Wang Y, Lee SH, Melosky B, Shih JY, et al. Amivantamab plus chemotherapy with and without lazertinib in EGFR-mutant advanced NSCLC after disease progression on osimertinib: primary results from the phase III MARIPOSA-2 study. Ann Oncol. 2024;35(1):77-90.
76. Mok TSK, Kim SW, Wu YL, Nakagawa K, Yang JJ, Ahn MJ, et al. Gefitinib Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy in Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer Resistant to First-Line Gefitinib (IMPRESS): Overall Survival and Biomarker Analyses. J Clin Oncol. 2017;35(36):4027-34.
77. Nogami N, Barlesi F, Socinski MA, Reck M, Thomas CA, Cappuzzo F, et al. IMpower150 Final Exploratory Analyses for Atezolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy in Key NSCLC Patient Subgroups With EGFR Mutations or Metastases in the Liver or Brain. J Thorac Oncol. 2022;17(2):309-23.
78. Lu S, Wu L, Jian H, Cheng Y, Wang Q, Fang J, et al. Sintilimab plus chemotherapy for patients with EGFR-mutated non-squamous non-small-cell lung cancer with disease progression after EGFR tyrosine-kinase inhibitor therapy (ORIENT-31): second interim analysis from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Respir Med. 2023;11(7):624-36.
79. Mok T, Nakagawa K, Park K, Ohe Y, Girard N, Kim HR, et al. Nivolumab Plus Chemotherapy in Epidermal Growth Factor Receptor-Mutated Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer After Disease Progression on Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors: Final Results of CheckMate 722. J Clin Oncol. 2024;42(11):1252-64.
80. Chalmers AW, Patel S, Boucher K, Cannon L, Esplin M, Luckart J, et al. Phase I Trial of Targeted EGFR or ALK Therapy with Ipilimumab in Metastatic NSCLC with Long-Term Follow-Up. Target Oncol. 2019;14(4):417-21.
81. Yang JC, Shepherd FA, Kim DW, Lee GW, Lee JS, Chang GC, et al. Osimertinib Plus Durvalumab versus Osimertinib Monotherapy in EGFR T790M-Positive NSCLC following Previous EGFR TKI Therapy: CAURAL Brief Report. J Thorac Oncol. 2019;14(5):933-9.

82. Creelan BC, Yeh TC, Kim SW, Nogami N, Kim DW, Chow LQM, et al. A Phase 1 study of gefitinib combined with durvalumab in EGFR TKI-naive patients with EGFR mutation-positive locally advanced/metastatic non-small-cell lung cancer. Br J Cancer. 2021;124(2):383-90.
83. Ahn MJ, Cho BC, Ou X, Walding A, Dymond AW, Ren S, et al. Osimertinib Plus Durvalumab in Patients With EGFR-Mutated, Advanced NSCLC: A Phase 1b, Open-Label, Multicenter Trial. J Thorac Oncol. 2022;17(5):718-23.
84. Oxnard GR, Yang JC, Yu H, Kim SW, Saka H, Horn L, et al. TATTON: a multi-arm, phase Ib trial of osimertinib combined with selumetinib, savolitinib, or durvalumab in EGFR-mutant lung cancer. Ann Oncol. 2020;31(4):507-16.
85. Yang JC, Gadgeel SM, Sequist LV, Wu CL, Papadimitrakopoulou VA, Su WC, et al. Pembrolizumab in Combination With Erlotinib or Gefitinib as First-Line Therapy for Advanced NSCLC With Sensitizing EGFR Mutation. J Thorac Oncol. 2019;14(3):553-9.
86. Lisberg A, Cummings A, Goldman JW, Bornazyan K, Reese N, Wang T, et al. A Phase II Study of Pembrolizumab in EGFR-Mutant, PD-L1+, Tyrosine Kinase Inhibitor Naive Patients With Advanced NSCLC. J Thorac Oncol. 2018;13(8):1138-45.
87. Hayashi H, Sugawara S, Fukuda Y, Fujimoto D, Miura S, Ota K, et al. A Randomized Phase II Study Comparing Nivolumab with Carboplatin-Pemetrexed for EGFR-Mutated NSCLC with Resistance to EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors (WJOG8515L). Clin Cancer Res. 2022;28(5):893-902.
88. Gainor JF, Dardaei L, Yoda S, Friboulet L, Leshchiner I, Katayama R, et al. Molecular Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in ALK-Rearranged Lung Cancer. Cancer Discov. 2016;6(10):1118-33.
89. Antoni D, Burckel H, Noel G. Combining Radiation Therapy with ALK Inhibitors in Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): A Clinical and Preclinical Overview. Cancers (Basel). 2021;13(10).
90. Li Y, Hao Z, Ma Y, Setiwalidi K, Zhang Y, Zhao Y, et al. Alectinib continuation beyond progression in ALK-positive non-small cell lung cancer with alectinib-refractory. Transl Lung Cancer Res. 2024;13(1):152-62.
91. Desai A, Lovly CM. Strategies to overcome resistance to ALK inhibitors in non-small cell lung cancer: a narrative review. Transl Lung Cancer Res. 2023;12(3):615-28.
92. Qi R, Yu Y, Shen M, Lv D, He S. Current status and challenges of immunotherapy in ALK rearranged NSCLC. Front Oncol. 2022;12:1016869.
93. Jahanzeb M, Lin HM, Pan X, Yin Y, Baumann P, Langer CJ. Immunotherapy Treatment Patterns and Outcomes Among ALK-Positive Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. Clin Lung Cancer. 2021;22(1):49-57.
94. Drilon A, Camidge DR, Lin JJ, Kim SW, Solomon BJ, Dziadziuszko R, et al. Repotrectinib in ROS1 Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2024;390(2):118-31.
95. Subbiah V, Wolf J, Konda B, Kang H, Spira A, Weiss J, et al. Tumour-agnostic efficacy and safety of selpercatinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid tumours (LIBRETTO-001): a phase 1/2, open-label, basket trial. Lancet Oncol. 2022;23(10):1261-73.
96. Gainor JF, Curigliano G, Kim DW, Lee DH, Besse B, Baik CS, et al. Pralsetinib for RET fusion-positive non-small-cell lung cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, phase 1/2 study. Lancet Oncol. 2021;22(7):959-69.
97. Griesinger F, Curigliano G, Thomas M, Subbiah V, Baik CS, Tan DSW, et al. Safety and efficacy of pralsetinib in RET fusion-positive non-small-cell lung cancer including as first-line therapy: update from the ARROW trial. Ann Oncol. 2022;33(11):1168-78.
98. NCCN. Clinical Guidelines in Oncology. Non-small cell lung cancer version 1.2024. 2024.
99. Socinski MA, Pennell NA, Davies KD. MET Exon 14 Skipping Mutations in Non-Small-Cell Lung Cancer: An Overview of Biology, Clinical Outcomes, and Testing Considerations. JCO Precis Oncol. 2021;5.

100. Wolf J, Seto T, Han JY, Reguart N, Garon EB, Groen HJM, et al. Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2020;383(10):944-57.
101. Paik PK, Felip E, Veillon R, Sakai H, Cortot AB, Garassino MC, et al. Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations. N Engl J Med. 2020;383(10):931-43.
102. Drilon A, Clark JW, Weiss J, Ou SI, Camidge DR, Solomon BJ, et al. Antitumor activity of crizotinib in lung cancers harboring a MET exon 14 alteration. Nat Med. 2020;26(1):47-51.
103. Wang Y, Xu M, Wang K, Hao Y, Xu C, Song Z. Assessment of efficacy and safety of MET tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer patients with MET alterations. Ther Adv Med Oncol. 2024;16:17588359241248352.
104. Caparica R, Yen CT, Coudry R, Ou SI, Varella-Garcia M, Camidge DR, de Castro G, Jr. Responses to Crizotinib Can Occur in High-Level MET-Amplified Non-Small Cell Lung Cancer Independent of MET Exon 14 Alterations. J Thorac Oncol. 2017;12(1):141-4.
105. Hong DS, Fakih MG, Strickler JH, Desai J, Durm GA, Shapiro GI, et al. KRAS(G12C) Inhibition with Sotorasib in Advanced Solid Tumors. N Engl J Med. 2020;383(13):1207-17.
106. de Langen AJ, Johnson ML, Mazieres J, Dingemans AC, Mountzios G, Pless M, et al. Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer with KRAS(G12C) mutation: a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2023;401(10378):733-46.
107. Janne PA, Riely GJ, Gadgeel SM, Heist RS, Ou SI, Pacheco JM, et al. Adagrasib in Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring a KRAS(G12C) Mutation. N Engl J Med. 2022;387(2):120-31.
108. Park K, Haura EB, Leighl NB, Mitchell P, Shu CA, Girard N, et al. Amivantamab in EGFR Exon 20 Insertion-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer Progressing on Platinum Chemotherapy: Initial Results From the CHRYSALIS Phase I Study. J Clin Oncol. 2021;39(30):3391-402.
109. Zhou C, Tang KJ, Cho BC, Liu B, Paz-Ares L, Cheng S, et al. Amivantamab plus Chemotherapy in NSCLC with EGFR Exon 20 Insertions. N Engl J Med. 2023;389(22):2039-51.
110. Zwierenga F, van Veggel B, Hendriks LEL, Hiltermann TJN, Hiddinga BI, Hijmering Kappelle LBM, et al. High dose osimertinib in patients with advanced stage EGFR exon 20 mutation-positive NSCLC: Results from the phase 2 multicenter POSITION20 trial. Lung Cancer. 2022;170:133-40.
111. Ganti AK, Rothe M, Mangat PK, Garrett-Mayer E, Dib EG, Duvivier HL, et al. Pertuzumab Plus Trastuzumab in Patients With Lung Cancer With ERBB2 Mutation or Amplification: Results From the Targeted Agent and Profiling Utilization Registry Study. JCO Precis Oncol. 2023;7:e2300041.
112. Mazieres J, Lafitte C, Ricordel C, Greillier L, Negre E, Zalcman G, et al. Combination of Trastuzumab, Pertuzumab, and Docetaxel in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring HER2 Mutations: Results From the IFCT-1703 R2D2 Trial. J Clin Oncol. 2022;40(7):719-28.
113. Li BT, Smit EF, Goto Y, Nakagawa K, Udagawa H, Mazieres J, et al. Trastuzumab Deruxtecan in HER2-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2022;386(3):241-51.
114. Li BT, Michelini F, Misale S, Cocco E, Baldino L, Cai Y, et al. HER2-Mediated Internalization of Cytotoxic Agents in ERBB2 Amplified or Mutant Lung Cancers. Cancer Discov. 2020;10(5):674-87.
115. Dziadziuszko R, Smit EF, Dafni U, Wolf J, Wasag B, Biernat W, et al. Afatinib in NSCLC With HER2 Mutations: Results of the Prospective, Open-Label Phase II NICHE Trial of European Thoracic Oncology Platform (ETOP). J Thorac Oncol. 2019;14(6):1086-94.
116. Cornelissen R, Prelaj A, Sun S, Baik C, Wollner M, Haura EB, et al. Poziotinib in Treatment-Naive NSCLC Harboring HER2 Exon 20 Mutations: ZENITH20-4, A Multicenter, Multicohort, Open-Label, Phase 2 Trial (Cohort 4). J Thorac Oncol. 2023;18(8):1031-41.
117. Elamin YY, Robichaux JP, Carter BW, Altan M, Gibbons DL, Fossella FV, et al. Poziotinib for Patients With HER2 Exon 20 Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer: Results From a Phase II Trial. J Clin Oncol. 2022;40(7):702-9.

118. Le X, Cornelissen R, Garassino M, Clarke JM, Tchekmedyian N, Goldman JW, et al. Poziotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring HER2 Exon 20 Insertion Mutations After Prior Therapies: ZENITH20-2 Trial. J Clin Oncol. 2022;40(7):710-8.

5. Metode

Litteratursøgning

Litteratursøgningen til denne kliniske retningslinje er foretaget 22 og 23 november 2023.
Der er foretaget systematiske søgninger efter primærstudier på PubMed.
Der blev søgt efter engelsksproget litteratur publiceret fra 2010 og frem til tidspunkt for selve søgningen.

Søgeprotokoller og søgestrenge er blevet udfærdiget i samråd med RKKP.
Søgeprotokoller med detaljeret søgestrategi kan findes i Bilag 1.

Litteraturgennemgang

Alle referencer udkommet af søgestrengene er gennemgået af forfatterne og sorteret på abstract-niveau efter den prædefinerede patientgruppe og niveauet af evidens.
ESMO guidelines referencelister blev ligeledes gennemgået for at sikre at denne retningslinje som minimum indeholdt ESMO guidelines referencer.

Formulering af anbefalinger

Formuleringen af anbefalingerne er blevet til i et samarbejde mellem de kliniske eksperter i retningslinjegruppen. Retningslinjegruppen har drøftet retningslinjen på et 2-dages internat og efterfølgende på flere virtuelle møder. Der har ikke været de store uenigheder i gruppen. Retningslinjen beskriver en eksisterende konsensus om behandlingsvalg for onkogen-dreven NSCLC i Danmark.

Interessentinvolvering

Patienter har ikke været involveret i udarbejdelsen af retningslinjen.
Interessenter uden for DMCG'er har ikke været involveret i udarbejdelsen.

Høring

Retningslinjen har været i høring i DOLG og DALUPA. Retningslinjen blev rettet til ud fra høringens tilbagemeldinger.

Godkendelse

Retningslinjen er blevet reviewet af Overlæge Marianne Knap, Kræftafdelingen, AUH
Faglig godkendelse: Retningslinjen er fagligt godkendt af DOLGs retningslinjeudvalg.

Administrativ godkendelse:
1. juli 2024.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Anbefalingerne udløser ingen betydelig merudgift.

Forfattere og habilitet

Retningslinjen er forfattet i tæt samarbejde mellem alle deltager af gruppen. Alle i gruppen har bidraget. Nedenstående lister medlemmerne af gruppen og angiver ikke forfatterskabsrækkefølgen

- Trine Heide Øllegaard (ingen interessekonflikter), onkologi, overlæge, Kræftafdelingen, Regionshospitalet Gødstrup
- Edyta Maria Urbanska (ingen interessekonflikter), onkologi, afdelingslæge, Kræftafdelingen, Rigshospitalet
- Line Brøndum (ingen interessekonflikter), onkologi, afdelingslæge, Kræftafdelingen, Regionshospitalet Gødstrup
- Filippa Birte Gade Sundbye (ingen interessekonflikter), onkologi, H-læge, Klinisk Onkologisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital

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

Samlet vurdering af habilitet for forfattergruppen: Hovedparten af forfatterne til denne retningslinje har haft samarbejde med medicinalfirmaer i 2023. Samarbejdet omfatter forsøgsprotokoller, undervisning, rejser og deltagelse i ekspertmøder i forskellige sammenhænge og med forskellige medicinalfirmaer. Det er formandens opfattelse og vurdering, at ovenstående samarbejdsrelationer ikke har indflydelse på retningslinjearbejdet.

Plan for opdatering

Retningslinjen vil blive opdateret en gang årligt. Opdateringen primo 2025 vil foregå i samarbejde mellem ovenstående medlemmer af gruppen.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.3 af skabelonen.

6. Monitorering

Udvikling af kvaliteten på dette område understøttes af viden fra Dansk Lunge Cancer Register (DLCR) i regi af Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP), idet indikatorerne i databasen belyser de relevante kliniske retningslinjer (indsæt fodnote til BEK).

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

Dele af retningslinjen anbefaler behandlinger der endnu ikke er blevet vurderet i MR. Det foreslås derfor, at der opstilles indikatorer, der tillader dels 1) overvågning af regionernes tilladelser af anbefalingernes behandlinger og dels 2) behandlingernes effekt (f.eks. ORR, PFS og DOR).

7. Bilag

Bilag 1 – Søgestrategi

Titel (på retningslinje)	*(Pallierende onkologisk behandling ALK-dreven NSCLC)*
DMCG	*DOLG*
Kontakt med metodespecialist	*Retningslinjesekretariatet*
Senest udfyldt	

Afgrænsning af emne	
Baggrund	*Pallierende onkologisk behandling af ALK-dreven NSCLC – targeteret behandling vs. platinbaseret kemoterapi eller vs. første generations TKI; er der forskel på effekt og forekomst af bivirkninger*
Inklusions- og eksklusionskriterier	Publikationsdato (periode): 2010 til dags dato *Sprog: engelsk* *Publikationstype: Primærlitteratur, herunder RCT'er og kohortestudier har interesse*

Emneord	Populationen[1]	Intervention[1]	Sammenlignings intervention[1]	Outcomes[1]
Engelsk *Alle tænkelige søgeord bør indsættes.*	*Lung cancer* *Thoracic cancer* *Lung adenocarcinoma* *Non-small-cell lung cancer* *NSCLC* *Stage IV* *Oncogen-driven lung cancer* *Oncogen-addicted lung cancer* *Lung tumor* *Metastatic* *Thoracic* *ALK*	Alectinib Brigatinib Lorlatinib Crizotinib Ceritinib	*Platinum-based Chemotherapy* *Best supportive Care* *Crizotinib*	*Overall response rate* *Outcomes* *Duration of response* *Overall survival* *Progression free survival* *Adverse events* *Side effects* *Serious adverse events*

[1] Se vejledning for Valg af tema for yderligere eksempler og beskrivelse af 'Population', 'Intervention', 'Sammenlignings intervention' og 'Outcome'.



Søgning efter primærlitteratur (fx randomiserede kontrollerede forsøg)

Databaser (primær litteratur)	Dato for søgning (dd/mm/åååå)	Ansvarlig for søgningen (navn(e))
PubMed	23.11.2023	Hrønn

Søgestrategier (kopieret ind)

For hver database der søges i, kopieres selve søgningen ind herunder.

Medline (antal hits=78)

Search	Add to builder	Query	Items found
#5	Add		78
#4	Add		298.212
#3	Add		147.142
#2	Add		88
#1	Add		85.257

Sent On: Thu Nov 23 04:50:11 2023

Search: ((((Lung cancer OR Thoracic cancer OR Lung adenocarcinoma OR Non-small-cell lung cancer OR NSCLC OR Stage IV OR Oncogen-driven lung cancer OR Oncogen-addicted lung cancer OR Lung tumor OR Metastatic OR Thoracic OR ALK) AND ((observationalstudy[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (2010/1/1:3000/12/12[pdat]) AND (english[Filter]))) AND ((Alectinib OR Brigatinib OR Lorlatinib OR Crizotinib OR Ceritinib) AND ((observationalstudy[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (2010/1/1:3000/12/12[pdat]) AND (english[Filter]))) AND ((Platinum-based OR Chemotherapy OR Best supportive Care OR Crizotinib) AND ((observationalstudy[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (2010/1/1:3000/12/12[pdat]) AND (english[Filter]))) AND ((Overall response rate OR Outcomes OR Duration of response OR Overall survival OR Progression free survival OR Adverse events OR Side effects OR Serious adverse events) AND ((observationalstudy[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (2010/1/1:3000/12/12[pdat]) AND (english[Filter])))) AND ((observationalstudy[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (2010/1/1:3000/12/12[pdat]) AND (english[Filter]))) Filters: Observational Study, Randomized Controlled Trial, English, from 2010/1/1 - 3000/12/12

Titel (på retningslinje)	*Pallierende onkologisk behandling EGFR-dreven NSCLC*
DMCG	*DOLG*
Kontakt med metodespecialist	*Retningslinjesekretariatet*
Senest udfyldt	

Afgrænsning af emne	
Baggrund	*Pallierende onkologisk behandling af EGFR-dreven NSCLC – targeteret behandling vs. platinbaseret kemoterapi eller vs. første generations TKI; er der forskel på effekt og forekomst af bivirkninger*
Inklusions- og eksklusionskriterier	Publikationsdato (periode): 2010 til dags dato *Sprog: engelsk* *Publikationstype: Primærlitteratur, herunder RCT'er*

Emneord	Populationen[2]	Intervention	Sammenlignings intervention	Outcomes[1]
Engelsk *Alle tænkelige søgeord bør indsættes.*	*Lung cancer OR Thoracic cancer OR Lung adenocarcinoma OR Non-small-cell lung cancer OR NSCLC OR Stage IV OR Oncogen-driven lung cancer OR Oncogen-addicted lung cancer OR Lung tumor OR Metastatic OR Thoracic OR EGFR*	Osimertinib OR Erlotinib OR Amivantamab OR Gefitinib OR Afatinib OR Mobocertinib OR Checkpoint-inhibitor OR Pembrolizumab OR Atezolizumab	*Platinum-based OR Chemotherapy OR Erlotinib OR Afatinib OR Gefitinib OR Best supportive Care*	*Overall response rate OR Outcomes OR Duration of response OR Overall survival OR Progression free survival OR Adverse events OR Side effects OR Serious adverse events*

Søgning efter primærlitteratur (fx randomiserede kontrollerede forsøg)

Databaser (primær litteratur)	Dato for søgning (dd/mm/åååå)	Ansvarlig for søgningen (navn(e))
PubMed	22.11.2023	Hrønn

Søgestrategier (kopieret ind)

PubMed (antal hits=794)

Search	Add to builder	Query	Items found
#5	Add		794
#4	Add		298.212
#3	Add		147.148
#2	Add		1.238
#1	Add		88.089

Sent On: Wed Nov 22 06:59:43 2023

Search: ((((Lung cancer OR Thoracic cancer OR Lung adenocarcinoma OR Non-small-cell lung cancer OR NSCLC OR Stage IV OR Oncogen-driven lung cancer OR Oncogen-addicted lung cancer * OR Lung tumor OR Metastatic OR Thoracic OR EGFR) AND ((randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (2010/1/1:3000/12/12[pdat]) AND (english[Filter]))) AND ((Platinum-based OR Chemotherapy OR Erlotinib OR Afatinib OR Gefitinib OR Best supportive Care) AND ((randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (2010/1/1:3000/12/12[pdat]) AND (english[Filter]))) AND ((Overall response rate OR Outcomes OR Duration of response OR Overall survival OR Progression free survival OR Adverse events OR Side effects OR Serious adverse events) AND ((randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (2010/1/1:3000/12/12[pdat]) AND (english[Filter]))) AND ((Osimertinib OR Erlotinib OR Amivantamab OR Gefitinib OR Afatinib OR Mobocertinib OR Checkpoint-inhibitor OR Pembrolizumab OR Atezolizumab) AND ((randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (2010/1/1:3000/12/12[pdat]) AND (english[Filter])))) AND ((randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (2010/1/1:3000/12/12[pdat]) AND (english[Filter])))

Titel (på retningslinje)	*Pallierende onkologisk behandling RET-dreven NSCLC*
DMCG	*DOLG*

Kontakt med metodespecialist	*Retningslinjesekretariatet*
Senest udfyldt	

Afgrænsning af emne	
Baggrund	*Pallierende onkologisk behandling af RET-dreven NSCLC – targeteret behandling vs. platinbaseret kemoterapi eller vs. første generations TKI; er der forskel på effekt og forekomst af bivirkninger*
Inklusions- og eksklusionskriterier	Publikationsdato (periode): 2010 til dags dato *Sprog: engelsk* *Publikationstype: Primærlitteratur, herunder RCT'er og kohortestudier har interesse*

Emneord	Populationen[3]	Intervention[1]	Sammenlignings intervention[1]	Outcomes[1]
Engelsk *Alle tænkelige søgeord bør indsættes.*	*Lung cancer OR Thoracic cancer OR Lung adenocarcinoma OR Non-small-cell lung cancer OR NSCLC OR Stage IV OR Oncogen-driven lung cancer OR Oncogen-addicted lung cancer OR Lung tumor OR Metastatic OR Thoracic OR* RET	Selpercatinib OR Pralsetinib OR Checkpoint-inhibitor OR Pembrolizumab OR Atezolizumab	*Platinum-based Chemotherapy OR Best supportive Care OR*	*Overall response rate OR Outcomes OR Duration of response OR Overall survival OR Progression free survival OR Adverse events OR Side effects OR Serious adverse events*

Søgning efter primærlitteratur (fx randomiserede kontrollerede forsøg)

[3] Se vejledning for Valg af tema for yderligere eksempler og beskrivelse af 'Population', 'Intervention', 'Sammenlignings intervention' og 'Outcome'.

Databaser (primær litteratur)	Dato for søgning (dd/mm/åååå)	Ansvarlig for søgningen (navn(e))
PubMed	23.11.2023	Hrønn

Søgestrategier (kopieret ind)

PubMed (antal hits=59)

Search	Add to builder	Query	Items found
#5	Add		59
#4	Add		298.212
#3	Add		3.306
#2	Add		638
#1	Add		85.189

This message contains search results from the National Center for Biotechnology Information (NCBI) at the U.S. National Library of Medicine (NLM). Do not reply directly to this message

Sent On: Thu Nov 23 05:22:37 2023

Search: ((((Lung cancer OR Thoracic cancer OR Lung adenocarcinoma OR Non-small-cell lung cancer OR NSCLC OR Stage IV OR Oncogen-driven lung cancer OR Oncogen-addicted lung cancer OR Lung tumor OR Metastatic OR Thoracic OR RET) AND ((observationalstudy[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (2010/1/1:3000/12/12[pdat]) AND (english[Filter]))) AND ((Selpercatinib OR Pralsetinib OR Checkpoint-inhibitor OR Pembrolizumab OR Atezolizumab) AND ((observationalstudy[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (2010/1/1:3000/12/12[pdat]) AND (english[Filter]))) AND ((Platinum-based Chemotherapy OR Best supportive Care) AND ((observationalstudy[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (2010/1/1:3000/12/12[pdat]) AND (english[Filter]))) AND ((Overall response rate OR Outcomes OR Duration of response OR Overall survival OR Progression free survival OR Adverse events OR Side effects OR Serious adverse events) AND ((observationalstudy[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (2010/1/1:3000/12/12[pdat]) AND (english[Filter])))) AND ((observationalstudy[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (2010/1/1:3000/12/12[pdat]) AND (english[Filter]))) Filters: Observational Study, Randomized Controlled Trial, English, from 2010/1/1 - 3000/12/12

Titel (på retningslinje)	*Pallierende onkologisk behandling ROS1-dreven NSCLC*
DMCG	*DOLG*
Kontakt med metodespecialist	*Retningslinjesekretariatet*

Senest udfyldt	

Afgrænsning af emne	
Baggrund	*Pallierende onkologisk behandling af ROS1-dreven NSCLC – targeteret behandling vs. platinbaseret kemoterapi eller vs. første generations TKI; er der forskel på effekt og forekomst af bivirkninger*
Inklusions- og eksklusionskriterier	Publikationsdato (periode): 2010 til dags dato *Sprog: engelsk* *Publikationstype: Primærlitteratur, herunder RCT'er og kohortestudier har interesse*

Emneord	Populationen[4]	Intervention[1]	Sammenlignings intervention[1]	Outcomes[1]
Engelsk *Alle tænkelige søgeord bør indsættes.*	*Lung cancer OR Thoracic cancer OR Lung adenocarcinoma OR Non-small-cell lung cancer OR NSCLC OR Stage IV OR Oncogen-driven lung cancer OR Oncogen-addicted lung cancer OR Lung tumor OR Metastatic OR Thoracic OR ROS1 OR*	Entrectinib OR Crizotinib OR Repotrectinib OR Ceritinib OR Lorlatinib OR Checkpoint-inhibitor OR Pembrolizumab OR Atezolizumab	*Platinum-based Chemotherapy OR Best supportive Care OR Crizotinib*	*Overall response rate OR Outcomes OR Duration of response OR Overall survival OR Progression free survival OR Adverse events OR Side effects OR Serious adverse events*

Søgning efter primærlitteratur (fx randomiserede kontrollerede forsøg)

Databaser (primær litteratur)	**Dato for søgning (dd/mm/åååå)**	**Ansvarlig for søgningen (navn(e))**
PubMed	23.11.2023	Hrønn

Søgestrategier (kopieret ind)

[4] Se vejledning for Valg af tema for yderligere eksempler og beskrivelse af 'Population', 'Intervention', 'Sammenlignings intervention' og 'Outcome'.

For hver database der søges i, kopieres selve søgningen ind herunder.

PubMed (antal hits=129)

Search	Add to builder	Query	Items found
#5	Add		129
#4	Add		298.212
#3	Add		3.371
#2	Add		716
#1	Add		85.082

Sent On: Thu Nov 23 04:14:35 2023

Search: ((((Lung cancer OR Thoracic cancer OR Lung adenocarcinoma OR Non-small-cell lung cancer OR NSCLC OR Stage IV OR Oncogen-driven lung cancer OR Oncogen-addicted lung cancer OR Lung tumor OR Metastatic OR Thoracic OR ROS1 OR) AND ((observationalstudy[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (2010/1/1:3000/12/12[pdat]) AND (english[Filter]))) AND ((Entrectinib OR Crizotinib OR Repotrectinib OR Ceritinib OR Lorlatinib OR Checkpoint-inhibitor OR Pembrolizumab OR Atezolizumab) AND ((observationalstudy[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (2010/1/1:3000/12/12[pdat]) AND (english[Filter]))) AND ((Platinum-based Chemotherapy OR Best supportive Care OR Crizotinib) AND ((observationalstudy[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (2010/1/1:3000/12/12[pdat]) AND (english[Filter]))) AND ((Overall response rate OR Outcomes OR Duration of response OR Overall survival OR Progression free survival OR Adverse events OR Side effects OR Serious adverse events) AND ((observationalstudy[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (2010/1/1:3000/12/12[pdat]) AND (english[Filter])))) AND ((observationalstudy[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (2010/1/1:3000/12/12[pdat]) AND (english[Filter]))) Filters: Observational Study, Randomized Controlled Trial, English, from 2010/1/1 - 3000/12/12

Bilag 2 - Forkortelser og forklaringer

AE. Adverse events (bivirkninger).

ALK: Receptor der aktiverer JAK-STAT, RAS-MAPK, PI3K-mTOR and JUN signalvejene

Amplifikation: En forøgelse i antallet af et gen, dvs. flere kopier af et gen i forhold til centromer. Det kan (men ikke altid) medføre en forøgelse af det protein genet/DNA sekvensen koder for.

BRAF: Intracellulært protein i MAPK signalvejen

CNA: Copy number alterations: Variation i antallet af gener / sekvenser af DNA'et (der kan være flere eller færre af de samme sekvenser / gener)

DLCG/DLCR: Dansk lunge cancer gruppe (Reregister)

DNA: Deoxyribonukleinsyre. Vores arvemasse. Et makromolekyle (2 meter langt hvis vi snor det ud), dobbeltstrenget kæde af nucleotider.

DOLG: Dansk onkologisk lungekræft gruppe

DOR: Duration of respons (median)

EBUS: Endobronchial-ultrasound, altså ultralydsvejledt bronkoskopisk biopsi

EGFR: En transmembran receptor (ERBB1), medlem af ERBB familen af receptor tyrosine kinaser der aktiverer en række signalveje bl.a. MAPK and PI3K/AKT/mTOR signalvejene.

E*ML4:* Echinoderm microtubule-associated protein-like 4

ERBB2 (HER 2): En transmembran receptor, medlem af ERBB familen af receptor tyrosine kinaser, inkluderende EGFR, ERBB3, and ERBB4. Proteinet er associeret med aktivering af en række intracellulære signalveje bl.a. MAPK and PI3K/AKT/mTOR signalvejene.

Exon: De dele af DNAet som er koder for proteiner Inkurabel: Ej muligt at behandle med kurativ intendenderet kirurgi eller kombineret kemoterapi-strålebehandling

GNB: Grovnåls biopsi

KRAS: Medlem af RAS familien af små GTPaser. De er involveret i MAPK and PI3K signalvejene.

Mdr.: Måneder

MET: Receptor tyrosine kinase, også kaldet c-MET or hepatocyte growth factor (HGF) receptor. Receptoren er involveret i en række intracellulære signalveje bl.a. PI3K/AKT and RAS/RAF/MEK signalvejene.

MR: Medicinrådet

Mutation: En hændelse i arvemassen som medfører en vedvarende ændring af et gen (en hændelse der medfører at der opstår en variant af genet)

NGS: Next Generation Sequencing. Med denne metode er det muligt at sekventere -kortlægge (læse) hele det menneskelige genom på en gang.

NSCLC: Non-small-cell-lungcancer

ORR: Overall response rate

OS: Overall survival (median)

PD: Progressive disease

PFS: Progressionsfri overlevelse (median)

RET: Receptor tyrosine kinase involveret i en række intracellulære signalveje bl.a. PI3K/AKT og MAPK signalvejene.

*ROS1:*Ttransmembrane protein med intracellular tyrosin kinase aktivitet.

RNA: Ribonukleinsyre. Et stort molekyle som består af kæder af nukleotider, enkeltstrenget.

TKI: Tyrosinkinase inhibitor

Variant: Et gen der er ændret fra det "normale" gen

Bilag 3 - Vejledning i ansøgning om enkelt-patient ibrugtagning af EMA (og evt. FDA) godkendte (og tilgængelig i DK) dyre lægemidler som enten er afvist af eller ikke-vurderet i MR:

Folketinget har opstillet 7 principper for prioritering på området for sygehuslægemidler. Det 7. princip handler om lægers ordinationsret, mulighed for at afvige fra MR afgørelser og mulighed for at for at tage højde for patienters individuelle behov. Læger har via "det 7. princip" mulighed for at tilbyde ikke-MR-godkendt behandling, som lægen anser for den bedste, til den enkelte patient. Ibrugtagning af dyr sygehusmedicin skal ofte godkendes af regionens medicinudvalg/lægemiddelkomite for at få refusion af udgiften. Afdelingsledelserne har ofte fastsat et max. beløb som grænse for hvornår udgifterne betales af afdelingen og det regionale medicinudvalgt dermed ikke skal ansøges for refusion.

Regionerne har hver især formuleret en vejledning til udøvelse af det 7. princip (kan findes på regionernes hjemmeside: *https://www.regioner.dk/media/01opkwev/faelles-principper-for-individuel-vurdering-af-laegemidler-som-ikke-har-vaeret-behandlet-i-medicinraadet.pdf*. Spørg evt. klinisk farmakologisk afdeling.

Stepvis overordnet procedure for disse ansøgninger

1. Beslutning om ansøgning godkendes af afdelingsledelsen (og af patient) / task force (RH)
2. Kontakt evt. Klinisk Farmakologisk Afdeling og søg hjælp til ansøgningen.
3. Ansøgningsskema (findes på regionens hjemmeside) udfyldes (RH: Task force udfylder).
4. I ansøgningen skal der lægges vægt på, hvorfor netop denne patient skal tilbydes behandlingen (effektdata / ingen yderligere behandlingsmuligheder / mindre bivirkningstung behandling / CNS metastaser med bedre chance for effekt / komorbiditeter der vanskeliggør standardbehandling). Evidensen skal beskrives og beskriv gerne anbefalingen i ESMOs guidelines / EMA godkendelsen. Ansøgningen skal ikke begrundes med en uenighed med MR, men MR evt. vurdering af lægemidlet skal ofte anføres.
5. Regionernes medicinudvalg mødes typisk en gang om ugen (kan variere mellem regioner)
6. Send en mail til forpersonen for retningslinjeudvalget for at blive registret i DOLGs database for ansøgninger om ibrugtagning af dyr sygehusmedicin. Mailen skal indeholde: 1) Hvilket præparat, 2) Hvilken region 3) Ansøgning imødekommet ja/nej. 4) Begrundelse for afvisning (kort)

Vejledning i ansøgning om NPP/PAA/EAP

Lægemidler som ikke er tilgængelige i Danmark (kan ikke slås op i ProMedicin) kan i enkelte tilfælde være tilgængelige via de medicinalfirmaer som har udviklet lægemidlet (f.eks. repotrectinib) i såkaldte "named-patient-programmer (NPP) / "early-access-programmer" (EAP) / Pre-Approval Access (PAA). Programmerne er ofte åbne i perioden fra et studie har vist lovende resultater til det er markedsført i den enkelte land (ofte i forbindelse med godkendelse af EMA). Hvis patienten inkluderes dækker firmaerne ofte udgifterne for patientens medicin, indtil det bliver markedsført.

Stepvis overordet procedure for disse ansøgninger

1. Kontakt til medicinalfirmaet: På medicinalfirmaernes hjemmesider er der beskrevet de tilgængelige pre-approval access programmer (PAA). Her er ansøgningsprocessen også beskrevet og links til relevante kontaktpersoner.
2. Overordnet beskrivelse af patient (efter accept fra patient) i henhold til studiets in- og eksklusionskriterier sendes til firmaets kontaktperson.
3. Firmaet godkender og initierer en ansøgningsproces
4. Ansøgningen skal godkendes af din afdelingsledelse
5. Der sendes ansøgning til firma via en formular udgivet af medicinalfirmaet (se deres hjemmeside) (Firmaernes responstid er kort –få dage). Det er en overkommelig opgave.
6. Samtidig sendes ansøgning til lægemiddelstyrelsen (LMS) om udleveringstilladelse af lægemidlet til patienten, via formular på LMS hjemmeside (LMS responstid er meget kort, inden for 1-2 døgn). Det er en meget overkommelig opgave.
7. Såfremt ansøgningen godkendes af medicinalfirma skal der indgås en kontrakt med medicinalfirmaet –den skal underskrives af dig og din afdelingsledelse. Kontrakten bør drøftes med regionens jurister – regionen har ofte et fast-track for disse kontrakter.)
8. Kontakt hospitalets apotek som skal stå for modtagelse og håndtering af medicinen
9. Udfærdig et behandlingsskema i sammenråd med medicinalfirma og apotek
10. Regionerne har ofte udfærdiget en formular for skriftlig samtykke, som skal underskrives af patient og behandlende læge.
11. Vær opmærksom på skærpet indberetningspligt af bivirkninger til både firma og LMS

Ovenstående procedurer (fra initiering af processen og indtil patienten modtager medicinen) kan vare mellem 2-4 uger, hvor flaskehalsene kan være udfærdigelse af behandlingsskema og fragt af medicin.

8. Om denne kliniske retningslinje

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

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

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

Retningslinjen indeholder, ud over de centrale anbefalinger (kapitel 1 – quick guide), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3), referencer (kapitel 4) og anvendte metoder (kapitel 5).
Anbefalinger mærket A baserer sig på stærkeste evidens og anbefalinger mærket D baserer sig på svageste evidens. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her:

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

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

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde: https://www.sst.dk/

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